

Untersuchungen aus dem Laboratorium der Universität Freiburg i. B.

CLXIII. Zur Kenntniss des Carbostryrils und seiner Derivate, ein Beitrag zur Lösung der Tautomerie-Frage;

von
Ad. Claus.

Mit der Darstellung des der Cinchoninsäure entsprechenden Bromchinolins¹⁾ aus dieser Säure durch Einführung von Brom an Stelle der Carboxylgruppe ist die früher von mir aufgestellte Ansicht: „das bei der directen Bromirung des Chinolins entstehende Produkt sei die γ -Bromverbindung“, endgültig durch das Experiment widerlegt, denn wie wir den experimentellen Beweis hierfür einerseits gewissermassen auf negative Weise durch Feststellung der Nichtidentität der beiden, auf den zwei verschiedenen Wegen dargestellten Präparate erbracht haben, so konnten wir andererseits auch positiv die β -Stellung des Bromes für die zweite Verbindung dadurch nachweisen, dass wir ihre Entstehung aus dem β -Bromderivat des γ -Amidochinolins durch Austausch des Amidorestes gegen Wasserstoff constatirt haben.

Was diese frühere, jetzt also von uns selbst als unrichtig festgestellte Anschauung über den Substitutionsvorgang beim Bromiren des Chinolins anbetrifft, so war dieselbe wohl ursprünglich nur auf die rein hypothetische Speculation basirt, dass das noch basische Eigenschaften entwickelnde, dreifach im Ring gebundene sogen. Ringstickstoffatom bezüglich seines Orientierungseinflusses etwa der aus einem Amidorest und einem Ringkohlenstoffatom gebildeten Gruppe gleichzustellen oder doch wenigstens zu vergleichen sei, und dass es also, wie eine solche, den seiner Orientirung unterworfenen Substituenten die sog. Parastellung in seinem Ring anweisen möchte. Später aber, als die Thatsache erkannt wurde, dass das durch Bromiren des Carbostryrils erhaltene Bromderivat durchaus verschieden ist von demjenigen isomeren Bromcarbostryril, welches entsteht, wenn das Chinolin zuerst bromirt und dann erst hydroxyliert

¹⁾ Claus u. Howitz, dies. Journ. [2] 50, 232 ff.

wird, da schien allerdings für die Annahme, dass das bei der Substitution des Chinolins entstehende Produkt das γ -Bromchinolin sein müsste und nicht etwa das ausserdem nur allein noch in Frage kommende β -Bromderivat sein könnte, auch ein experimenteller Beleg¹⁾ gewonnen zu sein. — Denn, wie ich schon damals (a. a. O.) ausgeführt habe, unter der Voraussetzung, dass in dem Carbostyryl wirklich das α -Hydroxylderivat des Chinolins vorliegt, ist gar nicht einzusehen, wie und warum, wenn schon die Bromirung des einfachen Chinolins in β -Stellung stattfindet, durch das Vorhandensein der α -ständigen Hydroxylgruppe, die ja doch auch in die β -Stellung orientirt, eine Aenderung dieses Substitutionsvorganges bewirkt werden sollte, — während andererseits die Annahme, die Bromirung des Chinolins erfolgte unter dem alleinigen Einfluss des Ringstickstoffs in γ -Stellung, es ohne Weiteres verständlich erscheinen lässt, dass die Bromirung des Carbostyrils in anderem Sinne vor sich geht, insofern in dieser Verbindung die Orientirung durch das α -ständige Hydroxyl maassgebend ist und also das in sie oder in ihre Aether eintretende Bromatom die β -Stellung einnimmt.

So logisch und plausibel diese Auffassung an und für sich erscheinen muss, gegenwärtig ist sie bedeutungslos, denn heute ist die Sachlage eine andere: wie oben gesagt, kann nach unseren heutigen Kenntnissen ein Zweifel daran, dass die Bromirung des einfachen Chinolins in der β -Stellung statt hat, nicht mehr aufkommen, — und danach ist es ebenso unbezweifelbar, dass das mit dem Carbostyrylisirungsprodukt dieses β -Bromchinolins nichtidentische, sondern isomere Produkt, das aus der Bromirung des Carbostyrils hervorgeht, die entsprechende γ -Bromverbindung²⁾ ist.

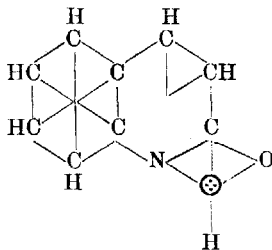
Dass es unmöglich ist, diese Thatsachen mit der Voraussetzung, dass das Carbostyryl das α -Oxychinolin, d. h. eine wirkliche Hydroxylverbindung sei, in Einklang zu bringen, ist

¹⁾ Ad. Claus, dies. Journ. [2] 45, 223 ff. — Vergl. H. Decker, das. S. 47.

²⁾ Inzwischen unternommene Versuche, auch aus dem von der Cinchoninsäure aus gewonnenen γ -Bromchinolin direct durch die Chlorkalkreaction dieses γ -Bromcarbostyryl darzustellen, haben noch nicht zum Abschluss gebracht werden können.

bereits oben gezeigt worden, und so wird denn nichts anderes übrig bleiben, als sich zu entschliessen, die Auffassung des Carbestyryles als α -Oxychinolin überhaupt aufzugeben und dieser Verbindung vielmehr eine Constitution zuzuerkennen, nach welcher in ihr weder ein, wie im Chinolin noch dreifach im Ring gebundenes, Ringstickstoffatom, noch eine Hydroxylgruppe als solche vorhanden ist; andererseits aber wird diese Constitutionsformel auch zugleich eine einfache Erklärung dafür bieten müssen, dass bei gewissen Reactionen doch wieder die Umsetzung des Carbestyryles wie die einer echten Hydroxylverbindung verlaufen kann, so dass z. B. aus ihr die unter der Einwirkung von Phosphorpentabromid thatsächlich leicht erfolgende Bildung von α -Bromchinolin sich eben so glatt ableitet, wie das die Formel des α -Oxychinolins gestattet.

Diesen scheinbar sich widersprechenden Anforderungen genügt nun in geradezu überraschender Weise die Tautomerieformel mit viervalentiger Centralbindung, welche ich jüngst gelegentlich einer anderen Mittheilung¹⁾ für das Carbestyryl entwickelt habe:

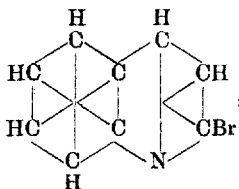


Wie man sieht, kommt nach dieser Auffassung im Carbestyryl weder dem Stickstoffatom die charakteristische Bindung des Chinolinstickstoffs, welche die Bromirung in die β -Stellung orientirt, zu, noch befindet sich das α -Kohlenstoffatom in einer Bindung, welcher eine Begünstigung der Bromirung in β -Stellung zuzuschreiben wäre; man hat daher eine ebenso einfache wie verständliche Erklärung dafür, wie es kommen kann, dass dieses Chinolinderivat nicht mehr in der β -Stellung, sondern in der γ -Stellung des Pyridinringes bromirt wird. Andererseits aber bietet auch die Interpretation der Bildung

¹⁾ Dies. Journ. [2] 51, 342.

von α -Bromchinolin bei der Einwirkung von Bromphosphor nicht die geringste Schwierigkeit. Indem das Wasserstoff- und das Sauerstoff-Atom der tautomeren Centralbindung durch den Bromphosphor unter Bildung von Bromwasserstoff und Phosphoroxobromid entzogen werden, sättigt sich die eine Valenz des α -Kohlenstoffatoms mit dem disponibeln Bromatom, während die zweite α -Kohlenstoffvalenz mit der Stickstoffvalenz zusammen die normale partielle Centralbindung im Pyridinring des Chinolinkernes wiederherstellt.

Mit der Bildung dieses α -Bromchinolins aus dem tautomeren Carbostyril ist nach dieser Auffassung, wie das folgende Schema zeigt:



wieder ein normales Chinolinderivat mit der charakteristischen Chinolinbindung des Ringstickstoffs hergestellt, es liegt in dem α -ständigen Bromatom kein Grund mehr vor, der die Rückkehr zu der normalen Bromirung des Chinolins verhinderte; hier scheint also der geeignete Punkt erreicht, um experimentell auf die Prüfung der Zuverlässigkeit der entwickelten Anschauungen einzugehen. Mit einem Wort, es muss in dem α -Bromchinolin nach der Claus-Collischonn'schen Methode die Bromirung wieder in die β -Stellung des Stickstoffringes erfolgen.

Zunächst sei erwähnt, dass ich schon früher Hr. Schottländer veranlasst hatte, die Untersuchung über die Bromirung des Carbostyrils unter verschiedenen Umständen wieder aufzunehmen, zumal eigentlich bestimmte und sichere Angaben über diesen Gegenstand noch kaum vorliegen. Denn die Untersuchungen von Friedländer und Weinberg¹⁾ erstrecken sich eingehender nur auf die Bromirung von Alkylderivaten des

¹⁾ Ber. 15, 1424.

Carbostyrils; offenbar ist das Bromprodukt, welches die genannten Verfasser auffallender Weise gleichermassen aus der Aethyl- wie aus der Methyl-Verbindung des Carbostyrils erhalten haben, und für welches sie den Schmelzp. 93° angaben, das γ -Brom-Methylchinolon.¹⁾ Und wenn wirklich bei der Einwirkung von Bromdämpfen auf den Hydroxyläther des Carbostyrils ursprünglich ein Additionsprodukt dieser Verbindung entsteht, so ist doch kaum zu bezweifeln, dass sich zugleich mit oder vielleicht auch vor dem Uebergang in das Substitutionsprodukt die Umlagerung des Lactimäthers in den Lactamäther (in das sogen. Chinolon) vollzogen hat — und damit findet denn auch die Bildung des γ -Bromderivates in vollster Uebereinstimmung mit den vorstehenden Ausführungen ihre ungezwungene Erklärung. — Die Produkte, welche bei der gleichen Einwirkung von Brom auf das Carbostyril selbst gebildet werden, sind von Friedländer und Weinberg²⁾ wie gesagt nicht untersucht, und eine Reihe von früheren Versuchen, die ich gemeinschaftlich mit Howitz in dieser Richtung unternommen hatte, sind auch nicht veröffentlicht: sie wurden nicht zu Ende geführt, sondern als es uns gelungen war, diestellungsfrage auf anderem Wege zur Entscheidung zu bringen, unterbrochen.

Indem ich die ausführliche Beschreibung seiner, übrigens auch noch weitere Carbostyrilderivate umfassenden Studien Hrn. Schottländer für später und für anderen Ort vorbehalte, stelle ich hier nur kurz einige allgemeine Ergebnisse zusammen. Im Ganzen geht die Bromirung des Carbostyrils

¹⁾ Mittlerweile ist übrigens auch das γ -Brom-Aethylchinolon von V. Hoepfer (Inaug.-Dissert., Freiburg 1893) aus dem bei 266° schmelzenden Bromcarbostyril (das wir damals noch für die β -Bromverbindung hielten) durch Erhitzen des Natriumsalzes mit Jodäthyl und Benzol im Rohr dargestellt und mit dem Schmelzp. 73° — 74° als weniger schön krystallisirende und in Benzol weniger lösliche Verbindung, wie das entsprechende γ -Brom-Methylchinolon, beschrieben. Für die letztere, auf dem gleichen Weg durch Methylierung des Bromcarbostyrils erhaltene Verbindung hat Hoepfer den Schmelzp. zu 120° — 121° gefunden.

²⁾ A. a. O. S. 1425 heisst es einfach: es entstehen gleichzeitig Additions- und Substitutions-Produkte, die durch Krystallisation schwer von einander zu trennen sind und nicht weiter untersucht wurden.

weder leicht noch glatt vor sich; die relativ besten Resultate scheinen erzielt werden zu können, wenn man die reine Substanz mit etwas überschüssigem Brom im Rohr etwa 3 Stunden lang auf 150° — 160° erhitzt; die Einwirkung von Bromdampf bei gewöhnlicher Temperatur, auch wenn man das Carbestyryl mit möglichst grosser Oberfläche zur Anwendung bringt, erfordert eine unverhältnissmässig lange Zeit: in beiden Fällen konnte neben reichlich entstandenen höherbromirten Produkten, die auf Grund ihrer geringeren basischen Eigenschaften in der üblichen Weise entfernt wurden, als Monobromprodukt stets nur das bei 266° schmelzende γ -Bromcarbestyryl erhalten werden, das dadurch charakterisirt ist, dass es — wie das von Howitz schon lange für das aus *o*-Amidophenylpropionsäure erhaltene Baeyer-Bloem'sche Präparat constatirt ist — beim Erhitzen mit Phosphorpentabromid (120°) das bei 89° schmelzende α - γ -Dibromchinolin liefert.

Als besonders bemerkenswerth ist weiter hervorzuheben, dass der Versuch, auf dem Wege der Claus-Collischonn'schen Reaction die Bromirung des Carbestyryls zu bewirken, nur direct negative Resultate erhalten lässt, wenigstens so lange es sich um die gleichen Versuchsbedingungen handelt, unter denen sich die gleich weiter zu besprechende β -Bromirung des α -Bromchinolins mit gutem Erfolg vollzieht. Denn wird das unter Chloroform in der gewöhnlichen Weise hergestellte Hydrobromatdibromid des Carbestyryls nach dem Trocknen und Befeuchten mit einigen Tropfen Brom im offenen Gefäss auf 150° erhitzt, so zerfällt es unter Abgabe von Brom und Bromwasserstoff, ohne dass auch nur Spuren von gebromtem Carbestyryl entstehen — man erhält nur unverändertes Ausgangsmaterial wieder. Wenn man andererseits dagegen das Additionsprodukt im geschlossenen Rohr auf höhere Temperatur erhitzt, dann kann wohl kaum mehr von der Claus-Collischonn'schen Reaction die Rede sein: Nach dem Zerfall des Additionsproduktes wird eben, entsprechend dem zuerst erwähnten Bromirungsvorgang im Rohr, neben höheren Bromprodukten γ -Bromcarbestyryl entstehen. Immerhin sollen die Versuche doch noch unter anderen Umständen fortgesetzt werden.

Zieht man in Betracht, dass in dem α -Bromchinolin die

normale Bromirung des Chinolins von dem α -ständigen Bromatom nur begünstigt erscheinen kann, dann legt sich der Gedanke nahe, ob die Bromirung dieser Verbindung nicht noch einfacher, etwa in Chloroformlösung, vielleicht schon in der Kälte zu erreichen sei.

Wie die Versuche des Hrn. Schottländer ergeben haben, trifft diese Erwartung jedoch nicht zu und auch beim Erhitzen erfolgt in Chloroformlösung eine Bromirungsreaction nicht; — erst wenn, wie erwähnt, das trockne Hydrobromatdibromid auf 150° erhitzt wird, dann tritt die Substitution ein. Eine einfache, glatte Bromirung in dem Sinne, dass alles α -Bromchinolin in Dibromchinolin und nur in dieses übergeführt würde, findet freilich auch hier nicht statt (wie ja in allen entsprechenden Fällen nicht). Neben den höher bromirten Produkten wird aber immer nur das eine Dibromchinolin, nämlich das α - β -Dibromchinolin mit dem Schmelzp. 97° gewonnen, während von der isomeren α - γ -Dibromverbindung mit dem Schmelzp. 89° diese Reaction keine Spur erhalten lässt. — Dem bereits bekannten Verhalten dieser beiden Isomeren, dass sie durch Erhitzen mit Salzsäure im Rohr beide gleich leicht, etwa bei 150° in die entsprechenden Bromcarbostyrile übergeführt werden, das erstere in das β -Bromcarbostyril mit dem Schmelzp. 253° , das letztere in das γ -Bromcarbostyril mit dem Schmelzp. 266° , — sei noch als charakteristisch hinzugefügt, dass während auch beim Erhitzen mit rauchender Salzsäure im Rohr bis auf 250° ein solcher Austausch auch des zweiten Bromatoms gegen Hydroxyl für die α - β -Verbindung nicht erreicht werden kann, derselbe andererseits für das α - γ -Dibromchinolin und dem entsprechend auch für das γ -Bromcarbostyril schon beim Erhitzen im Rohr auf etwa 220° — 230° erfolgt, so dass auch auf diese Weise das schon länger bekannte¹⁾, aus dem γ -Bromcarbostyril bisher aber nur durch die Kalischmelze (neben mehr oder weniger anderen Produkten) dargestellte α - γ -Dioxychinolin mit dem Schmelzp. 320° — 327° erhalten wird. — Im α - β -Dibromchinolin, resp. im β -Bromcarbostyril konnten wir bis jetzt nur in der Kalischmelze

¹⁾ Wohl zuerst von Baeyer u. Bloem (Ber. 15, 2151) aus o-Amidophenylpropionsäure durch Erhitzen mit Schwefelsäure erhalten.

das β -Bromatom zum Austausch gegen Hydroxyl bringen. Als jedoch Klavéhn¹⁾, der damals auf diesem Wege zu dem α - β -Dichlorchinolin kommen wollte, das so erhaltene Dioxychinolin mit Phosphorpentachlorid behandelte, da erhielt er nicht das bei 104° schmelzende, erwartete Dichlorprodukt²⁾, sondern die bei 67° schmelzende Verbindung, die ihrer Entstehung nach zweifellos als das α - γ -Dichlorchinolin angesprochen werden muss. In Uebereinstimmung damit liess denn auch der Controlversuch, in welchem das β -Bromcarbostyryl in der Kalischmelze erhaltene Dioxychinolin mit Phosphorpentabromid umgesetzt wurde, nur das bei 89° schmelzende α - γ -Dibromchinolin erhalten, während von der α - β -Dibromverbindung (Schmelzp. 97°) keine Spur isolirt werden konnte. — Dass hiernach bei unseren Versuchen in der Kalischmelze eine Umlagerung derart, dass statt des aus der β -Stellung austretenden Halogenatoms die Hydroxylgruppe in die γ -Stellung tritt, stattgefunden hat, kann keinem Zweifel unterliegen. Ob diese Umlagerung immer erfolgt, sobald das β -ständige Halogenatom zur Reaction kommt, oder ob die von uns eingehaltenen Versuchsbedingungen — wir erhielten (in wiederholten Versuchen mit dem gleichen Erfolg) die Schmelze etwa 2—3 Stunden auf der Temperatur von 200°—210°, weil sonst bei dieser Temperatur die Umsetzung nur sehr unvollständig ist, — speciell maassgebend sind, darüber müssen noch weitere, in höherer Temperatur und mit kürzerer Dauer ausgeführte Schmelzversuche entscheiden, deren Mittheilung ich mir vorbehalte.

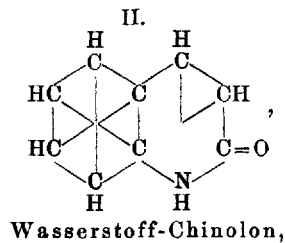
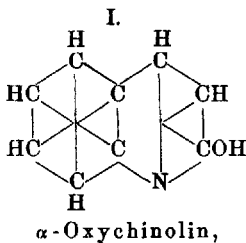
Kehren wir nunmehr zur Betrachtung der oben beschriebenen Bromirungsvorgänge zurück, wie sie sich für das Carbostyryl einerseits und für das aus ihm dargestellte α -Bromchinolin andererseits herausgestellt haben, so ist nicht zu verkennen, dass die Reactionsanalogie, welche sich gerade bei den Substitutionen ganz allgemein für die sich entsprechenden Hydroxyl- und Halogen-Verbindungen verfolgen lässt, hier ab-

¹⁾ Siehe Paul Klavéhn, Inaug.-Dissert., Freiburg i. B. 1893.

²⁾ Diese Verbindung ist bisher nur aus Hydrocarbostyryl beim Behandeln mit Chlorphosphor erhalten. Ber. 12, 1320.

solut fehlt, ja ins Gegentheil umgeschlagen ist. — Unterliegt es, wie bereits oben besonders hervorgehoben ist, dem gegenüber keinem Zweifel, dass das α -Bromchinolin auch bei dieser Reaction die Functionen eines normalen Chinolinderivates durchaus erfüllt, so fällt alles Abweichende, das mit den normalen Chinolinfunctionen nicht in Einklang zu bringen ist oder ihnen widerspricht, nothwendig auf Rechnung des Carbostyrils, und wenn man unwillkürlich mit diesem Schluss die Eigenschaften dieser interessanten Verbindung überhaupt, welche ihr den Charakter einer sogen. tautomeren Substanz aufprägen, in Zusammenhang bringt, — ich meine, dann hat man eine berechnete solide Basis gewonnen, von der aus sich die verschiedenen Anschauungen, mit denen man den Tautomererscheinungen näher getreten ist, vorurtheilsfrei ihrem Werth und ihrer Bedeutung nach und rein sachlich beurtheilen lassen.

Die beiden zuerst aufgestellten Ansichten, welche in ihrer logischen Consequenz das wirkliche Vorhandensein der beiden, den zwei Structurformeln entsprechenden, isomeren Formen in der tautomeren Substanz nebeneinander voraussetzen, — mögen sie nun annehmen, die beiden Bindungsformen wechselten so schnell, dass sie beide dem tautomeren Stoff so gut wie beständig zukämen, oder mögen sie direct zugeben, dass die tautomere Substanz in der That nichts anderes, als ein im Gleichgewicht befindliches Gemisch von beiden Isomeren sei, — also in unserem speciellen Fall die beiden structurisomeren Verbindungen:



wie sie die vorstehenden Schemata darstellen, im Carbostyril zugleich und neben einander anerkennen, — diese beiden Ansichten, sage ich, vermögen im vorliegenden Fall eine Erklärung im

Entferntesten nicht zu bieten, sie erweisen sich vielmehr geradezu als unbrauchbar und hinfällig. Denn wenn auch nur vorübergehend und selbst in untergeordneter und wechselnder Menge α -Oxychinolin nach Schema I im Carbostyril enthalten wäre, dann würde man, abgesehen von allem Anderen, schon im Vergleich mit dem Verhalten des α -Bromchinolins und gegenüber der dem normalen Stickstoffatom doch nicht abzusprechenden prononcirten Neigung zur β -Bromirung, absolut nicht verstehen können, warum, wenn nicht in Folge der immer erneuten Wiederherstellung des Gleichgewichts schliesslich Alles, so doch nicht wenigstens ein Theil des Carbostyrils in das β -Bromderivat übergegangen ist.

In einem ganz anderen Licht erscheint und ganz anders gestaltet sich dagegen die Sachlage nach der von mir neuerdings für die Thatsache der Tautomerie abgeleiteten Auffassung¹⁾, und auch, ohne dass ich mich hier auf eine weitere Berührung der bisher allerdings recht dürftigen gegnerischen Bemerkungen²⁾ einlasse, dürfte das hier Gesagte in genügender Weise die Einsicht gewinnen lassen, dass der präzise entwickelte Begriff der tautomeren Centralbindung als einer besonderen Bindungsform zwischen vier oder mehr Elementaratomen für die Erklärung der Tautomerieerscheinungen eine ganz andere Grundlage geschaffen hat und in ganz anderem Sinn eine Theorie bietet, wie die Annahme von racemischen Formen oder von fortwährend wechselnden Bindungen.

Im Uebrigen hoffe ich, bald auch weiteres experimentelles Material bringen zu können.

Freiburg i. B., März 1896.

¹⁾ Dies. Journ. [2] 51, 338ff.

²⁾ Vergl. z. B. Ber. 28, (Heft 7) 879. — Das. (Heft 9) Ref. 388.
