

154. E. Besthorn: Über die Kynurensäure.

[Aus dem Chem. Labor. d. Bayrisch. Akad. d. Wissenschaften in München.]

(Eingegangen am 1. April 1921.)

Die Kynurensäure, die — wie jetzt bekannt — eine γ -Oxychinolin- α -carbonsäure (II.) ist, wurde im Jahre 1853 von Liebig¹⁾ im Hundeharn entdeckt. Da sie — meines Wissens — das einzige Chinolin-Derivat ist, welches bis jetzt beim tierischen Stoffwechsel aufgefunden worden ist, bietet sie, sowohl in physiologischer²⁾, wie auch in chemischer Hinsicht einiges Interesse. Lange Zeit³⁾ war man der Meinung, die Carboxylgruppe befände sich in β -Stellung im Pyridinkern, und erst Annie Homer⁴⁾ hat in letzter Zeit die Kynurensäure für eine γ -Oxychinolin- α -carbonsäure erklärt. Diese Forscherin hat Kynurensäure aus Hundeharn sorgfältigst gereinigt und festgestellt, daß die so erhaltene Säure annähernd denselben Schmelzpunkt (289°) resp. Zersetzungspunkt wie die von Camps⁵⁾ synthetisierte γ -Oxychinolin- α -carbonsäure (290°) hat. Da sich aber die Kynurensäure im Moment des Schmelzens unter lebhafter Kohlensäure-Entwicklung zersetzt, so ist ihr Schmelzpunkt nicht genau zu bestimmen, und man findet in der Literatur aus diesem Grunde auch so verschiedene Angaben darüber.

Ich möchte deshalb dem Befund von A. Homer noch ein weiteres und — wie mir scheint — beweiskräftigeres Argument für das Vorliegen einer Chinolin- α -carbonsäure in der Kynurensäure hinzufügen. Wie schon Kretschy⁶⁾ gezeigt hat, gibt die Kynurensäure, wenn sie längere Zeit mit Essigsäure-anhydrid auf 140° erhitzt wird, einen carminroten Farbstoff. Dies ist aber — wie ich⁷⁾ schon im Jahre 1894 gefunden habe — eine allgemeine Reaktion auf Chinolin- α -carbonsäuren. Ich habe deshalb den Versuch von Kretschy wiederholt und konnte konstatieren, daß der aus Kynurensäure und Essigsäure-anhydrid entstehende Farbstoff genau dasselbe Verhalten zeigt, wie die Farbstoffe⁸⁾, die ich aus Chinolin- α -carbonsäuren

1) A. 86, 125 [1853]; 108, 354 [1858].

2) Ellinger, H. 109, 259 [1920].

3) Ältere Arbeiten zur Konstitutionsaufklärung: Schmiedeberg und Schultzen, A. 164, 155 [1872]. — Kretschy, M. 2, 57 [1881]; B. 12, 1673 [1879]; M. 4, 156 [1883]; 5, 16 [1884]. — Skraup, M. 7, 519 [1886]; 10, 726 [1889]. — Wenzel, M. 15, 453 [1894].

4) C. 1914, II 239.

5) H. 33, 404.

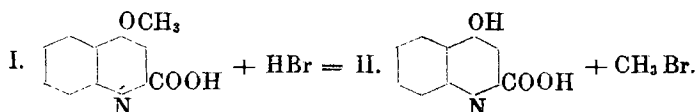
6) M. 2, 76 [1881].

7) B. 27, 913 [1894]; Chinolin- β - und - γ -carbonsäuren geben, mit Essigsäure-anhydrid erhitzt, keinen Farbstoff.

8) B. 37, 1236 [1904]; 38, 2127 [1905]; 46, 2762 [1913].

und Essigsäure-anhydrid erhalten habe: Seine stark verdünnte Benzol-lösung ist in der Durchsicht bläulich gefärbt, fluoresciert in der Aufsicht rötlich und wird bald farblos, wenn man sie dem Sonnenlichte aussetzt.

Camps¹⁾ hat [die] γ -Oxy-chinolin- α -carbonsäure (Kynurensäure) aus Oxalyl-*o*-amino-acetophenon dargestellt. Ich habe eine neue Synthese der Kynurensäure ausgearbeitet, die recht glatt verläuft und keinen Zweifel mehr läßt, daß diese Säure tatsächlich eine α -Carbonsäure des γ -Oxy-chinolins ist. Ich ging dabei aus von dem γ -Methoxy-chinaldin von Conrad und Limpach²⁾. Dieses wurde durch Behandeln mit Formaldehyd in die Methylolverbindung übergeführt und letztere mit Salpetersäure zu γ -Methoxy-chinaldinsäure (I.) oxydiert. Kocht man diese Säure mit konstant siedender Bromwasserstoffsäure unter Rückflußkühlung, so spaltet sich Brommethyl ab und man erhält das bromwasserstoffsäure Salz der Kynurensäure (II.).



Die so gewonnene Kynurensäure gibt mit Essigsäure-anhydrid die oben erwähnte Farbreaktion. Den Schmelz- resp. Zersetzungspunkt fand ich bei 282—283°. Das beim Schmelzen dieser γ -Oxy-chinolin- α -carbonsäure entstehende Kynuren schmolz nach dem Reinigen scharf bei 201°, und die Mischprobe mit einem nach Camps³⁾ aus Formyl-*o*-amino-acetophenon dargestellten Kynuren schmolz ebenfalls bei 201°.

Versuche.

γ -Methoxy-chinolin- α -carbonsäure (γ -Methoxy-chinaldinsäure).

5 g γ -Methoxy-chinaldin und 10 g käuflicher Formaldehyd wurden in einer zugeschmolzenen Röhre 48 Stdn. im Wasserbad erhitzt. In der erkalteten Röhre (kein Druck) befanden sich 2 Schichten — eine untere ölige, die schwach gelblich gefärbt war, und eine obere wäßrige. Der Röhreninhalt wurde auf dem Wasserbad so lange erwärmt, bis die Flüssigkeit eine dicke, sirupöse Konsistenz angenommen hatte und nicht mehr stark nach Formaldehyd roch (ca. 8—10 Stdn.). Nach dem Erkalten wurde die nunmehr fest gewordene, harzartige Masse mit wenig kalter verdünnter Salpetersäure gelöst, in eine ge-

¹⁾ l. c.

²⁾ B. 20, 954 [1887].

³⁾ Ar. 239, 605.

räumige Kochflasche gebracht und noch ca. 90 ccm konz. Salpetersäure (D. 1.4) zugegeben. Beim Erwärmen auf dem Wasserbade trat bald unter Entwicklung von roten Dämpfen Reaktion ein. Es wurde so lange auf dem Wasserbade erwärmt, bis — beim Schütteln des Kolbens — keine roten Dämpfe mehr bemerkbar waren (ca. 7—8 Stdn.). Hierauf wurde auf dem Wasserbade die Salpetersäure weggedampft. Der braungefärbte, teilweise krystallinische Trockenrückstand wurde mit kalter Sodalösung digeriert, von wenig ungelöst gebliebenen braunen Flocken abfiltriert und das braun gefärbte Filtrat nach Zusatz von etwas Sodalösung eingedampft.

Beim Erkalten krystallisiert das Natriumsalz der γ -Methoxy-chinaldinsäure, das in überschüssiger Sodalösung schwer löslich ist, aus. Die wäßrige Lösung des Natriumsalzes wurde mit Tierkohle behandelt und das Filtrat von der Tierkohle mit Essigsäure versetzt. Dabei fiel γ -Methoxy-chinaldinsäure in fast farblosen Nadelchen (3.8 g) aus. Durch nochmaliges Umkrystallisieren aus Wasser unter Zuhilfenahme von Tierkohle wurde die Verbindung rein erhalten.

Die so gewonnene Säure wurde für die Analyse nochmals aus Wasser umkrystallisiert und im Toluol-Bade zur Gewichtskonstanz getrocknet.

0.1982 g Sbst.: 0.4720 g CO₂, 0.0831 g H₂O. — 0.1375 g Sbst.: 8.9 ccm N (15°, 716 mm).

C₁₁H₉NO₃. Ber. C 65.02, H 4.43, N 6.90.

Gef. » 64.94, » 4.69, » 7.16.

Die Titration ergab eine einbasische Säure.

In kaltem Wasser ist die γ -Methoxy-chinaldinsäure schwer löslich; sie schmilzt bei 196—197° unter lebhafter Gasentwicklung (CO₂). Das Natriumsalz ist in Wasser leicht, in verd. Natronlauge schwer löslich. Mit Eisenvitriol gibt die wäßrige Lösung der Säure eine schwache Braunfärbung (viel schwächer als die Chinaldinsäure); beim Erwärmen vertieft sich die Färbung, und bald darauf beginnt eine Ausscheidung von braunrot gefärbten Kryställchen, die offenbar ein Eisensalz darstellen. Erhitzt man die Säure längere Zeit mit Essigsäure-anhydrid über freier Flamme, so bildet sich ein roter Farbstoff, dessen stark verdünnte Benzollösung eine schwache Fluorescenz zeigt und die — dem Sonnenlicht ausgesetzt — bald farblos wird. Eigenschaften, die für die Farbstoffe aus Chinolin- α -carbonsäuren und Essigsäure-anhydrid charakteristisch sind.

γ -Oxy-chinolin- α -carbonsäure (Kynurensäure).

1 g γ -Methoxy-chinaldinsäure wurde mit 8 ccm konstant siedender Bromwasserstoffsäure unter Rückfluß gekocht. Anfangs geht die Säure in Lösung, und nach etwa 1/2 Stde. beginnt die Ausscheidung

von Krystallen der bromwasserstoffsäuren Kynurensäure. Nach 4—5-stündigem Kochen wurde unterbrochen und nach dem Abkühlen die ausgeschiedene, fast weiße, Krystallmasse abgesaugt. Sie wurde in Bicarbonat gelöst, die Lösung filtriert und aus dem Filtrat die Kynurensäure in der Siedehitze mit Salzsäure ausgefällt¹⁾. Auf diese Weise erhält man die Säure in seideglänzenden, flachen Nadelchen (0.8 g).

Zur Reindarstellung für die Analyse wurde sie nochmals in Bicarbonat gelöst und nach dem Filtrieren wiederum in der Siedehitze mit Salzsäure ausgefällt. Da die Kynurensäure selbst in heißem Wasser fast unlöslich ist, wurde sie an der Saugpumpe so lange mit heißem Wasser gewaschen, bis das Filtrat keine Chlorreaktion mehr gab. Vom Umkrystallisieren wurde Abstand genommen, weil dieses — wegen der Schwerlöslichkeit der Säure — Schwierigkeiten bereitet und da auf die angegebene Weise ein vollkommen reines Präparat erhalten wird.

Für die Analyse wurde die Säure bei ca. 150° (Anisol-Bad) bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

1. 0.1684 g Sbst.: 0.3925 g CO₂, 0.0589 g H₂O. — 0.1615 g Sbst.: 11.3 ccm N (18°, 723 mm). — 2. 0.1209 g Sbst.: 0.2810 g CO₂, 0.0423 g H₂O.

C₁₀H₇NO₃. Ber. C 63.49, H 3.70, N 7.40.

Gef. » 63.59, 63.39, » 3.91, 3.91, » 7.67.

Bei der Titration erwies sich die Säure als einbasisch.

Die Kynurensäure schmilzt bei 282—283° unter lebhafter Gasentwicklung (CO₂) nach vorhergegangenem Sintern. In kaltem Wasser ist sie so gut wie unlöslich und selbst in kochendem Wasser löst sie sich kaum. Ihr Bariumsalz — erhalten durch Kochen der Kynurensäure mit kohlen-säurem Baryt — krystallisiert in mikroskopisch feinen Nadelchen, die in kaltem Wasser schwer löslich sind. Beim längeren Erhitzen der Säure mit Essigsäure-anhydrid im Ölbad auf 140° tritt bald eine blaurote Färbung ein, jedoch erfolgt die Farbstoffbildung hierbei viel langsamer als bei der Chinoldinsäure, offenbar wegen des viel höheren Schmelzpunktes der Kynurensäure. Löst man nach eingetretener Farbstoffbildung eine Probe der Schmelze in viel Benzol auf, so erscheint diese Lösung in der Durchsicht blau mit einem Stich ins Rote, in der Aufsicht zeigt die Lösung eine starke rötliche Fluorescenz. Läßt man die Benzollösung in einem Reagensglas eine Zeit lang dem Sonnenlichte ausgesetzt, so wird sie farblos. Der Farbstoff zeigt also genau das gleiche Verhalten wie die analogen Farbstoffe aus Chinolin- α -carbonsäuren.

¹⁾ Es empfiehlt sich, die Säure heiß auszufällen, da sie bei gewöhnlicher Temperatur als voluminöser, schlecht filtrierender Niederschlag ausfällt.

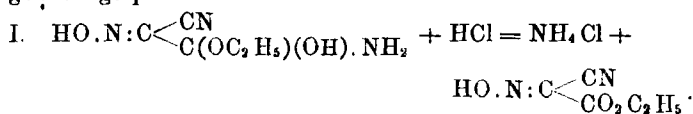
γ -Oxy-chinolin (Kynuren).

0.5 g Kynurensäure wurden in einem Reagensglas bei ca. 300° (Metallbad) geschmolzen. Nachdem das lebhaftes Aufschäumen vorüber und die Masse in ruhigen Schmelzfluß geraten war, wurde unterbrochen. Die erkaltete Schmelze wurde fein gepulvert, in verd. Salzsäure gelöst und die Lösung mit Tierkohle behandelt. Das Filtrat von der Tierkohle wurde auf dem Wasserbade konzentriert. Das beim Abkühlen der Flüssigkeit auskristallisierte salzsaure Kynuren wurde — nach dem Absaugen — in wenig Wasser gelöst und mit festem kohlenurem Kalium im Überschuß versetzt. Beim längeren Stehen der Flüssigkeit kristallisierte das Kynuren aus. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser schmolz es bei 201°. Die Mischprobe mit einem Kynuren, das nach Camps¹⁾ aus Formyl-*o*-amino-acetophenon dargestellt worden war, zeigte keine Schmelzpunkt-Depression. Die wäßrige Lösung des Kynurens gibt mit Eisenchlorid-Lösung eine braunrote Färbung (Reaktion auf Kynuren!). Es unterliegt also keinem Zweifel, daß Kynuren vorlag.

155. Otto Diels und Erich Borgwardt: Über den Verlauf der Reaktion zwischen Malonitril und salpetriger Säure.

(Eingegangen am 1. April 1921.)

Während Isonitroso-malonsäure und Isonitroso-cyan-essigester schon lange bekannt sind, scheint das analoge Derivat des Malonitrils, HO.N:C(CN)₂, in der Literatur noch nicht beschrieben zu sein, obwohl es als möglicherweise geeignetes Ausgangsmaterial interessanter Synthesen Beachtung verdient. Dies scheint uns daran zu liegen, daß sich bei der Einwirkung von salpetriger Säure auf Malonitril unerwartete und ziemlich komplizierte Reaktionen abspielen. In Folgendem sei in Kürze über sie berichtet: Bei der Behandlung von Malonitril mit Amylnitrit bei Gegenwart von Natriumäthylat bildet sich in überwiegender Menge die gut kristallisierte Verbindung (I), die sich zwar durch Aufnehmen in verd. Alkali und Ansäuern unzersetzt umlösen läßt, aber im übrigen unbeständig ist und von Salzsäure glatt in Ammoniak und Isonitroso-cyan-essigester gespalten wird:



¹⁾ Ar. 239, 605.