

Über die Äther des Kynurins

von

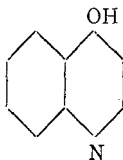
Hans Meyer.

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

(Vorgelegt in der Sitzung am 8. März 1906.)

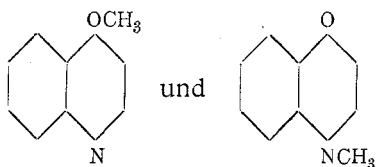
Die Untersuchung der Einwirkung von Diazomethan auf Pyridone und Pyridoncarbonsäuren hat ergeben,¹ daß das relative Verhältnis von *o*- und *n*-Äthern, welche bei dieser Reaktion entstehen, von der Natur und Stellung der Substituenten in hohem Maße abhängig ist.

Die Fortführung dieser Untersuchung, welche nunmehr auch auf γ -hydroxylierte Chinolinderivate ausgedehnt wurde, ließ vor allem die Bearbeitung der Stammsubstanz dieser Gruppe, des Kynurins,



wünschenswert erscheinen.

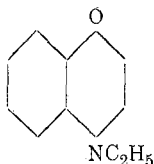
Da die beiden möglichen Methyläther



noch unbekannt sind, galt es vorerst, dieselben darzustellen und zu charakterisieren.

¹ Hans Meyer, Monatshefte für Chemie, 26, 1311 (1905).

Diese Aufgabe erschien um so lockender, als Wenzel im Verlaufe seiner schönen Arbeit:¹ »Synthese des Kynurins« zum Schlusse kam, daß vom Äthylkynurin nur eine Form, und zwar diejenige des Stickstoffäthers:



realisierbar sei.

Einwirkung von Natriummethylat auf γ -Chlorchinolin.

Beim Erhitzen von γ -Chlorchinolin mit Natriumäthylat auf 120° hatte Wenzel seinen Stickstoffäther erhalten; es mußte daher vorerst versucht werden, ob etwa hier durch Einwirkenlassen des Alkoholates bei niedrigerer Temperatur ein andersartiger Reaktionsverlauf statthabe. Das war um so leichter möglich, als ja nach meiner Beobachtung an den Nitroopiansäureestern² schon eine geringe Temperaturänderung (Zimmertemperatur bis Siedepunkt des Jodmethyls) genügen kann, die ausschließliche Bildung je eines von zwei isomeren Estern zu veranlassen, beziehungsweise zu verhindern.

Der Wenzel'sche Versuch wurde dementsprechend in der Methylreihe zunächst bei Zimmertemperatur wiederholt.

10 g Chlorchinolin wurden mit 1·8 g Natrium, welches in 40 cm^3 Methylalkohol aufgelöst worden war, 17 Tage lang in verschlossener Flasche stehen gelassen. Es hatte nach dieser Zeit starke Chlornatriumabscheidung stattgefunden. Die hellgelbe Lösung wurde mit Wasser verdünnt, wobei sich Öltröpfchen abschieden, und mit Salzsäure übersättigt. Die nunmehr klare Flüssigkeit wurde mit Äther ausgeschüttelt, wodurch Spuren von Chlorchinolin extrahiert wurden.

¹ Monatshefte für Chemie, 15, 453 (1894). — Leider ist die Zitierung dieser ersten Kynurinsynthese in der »Constitution chimique des alcaloïdes végétaux« von Amé Pictet zu Gunsten derjenigen von Claus und Howitz übersehen worden.

² Monatshefte für Chemie, 26, 1298 (1905).

Die salzsaure Lösung lieferte auf Zusatz von Quecksilberchloridlösung eine voluminöse weiße Fällung *A*. Das Filtrat *B*, mit Kalilauge übersättigt und mit Wasserdampf behandelt, ergab etwa 2 g unverändertes Chlorchinolin.

Das Quecksilbersalz *A* wurde aus heißem Wasser, worin es schwer löslich ist, umkristallisiert und dadurch in Form schöner langer Nadeln vom Schmelzpunkte 188 bis 190° (unter Zersetzung) erhalten. Dieses Salz ist vollkommen lichtbeständig und konnte unverändert bei 80° getrocknet werden. Da es noch schwachen Geruch nach Chlorchinolin zeigte, wurde es nochmals aus salzsäurehaltigem Wasser umkristallisiert, wobei der Schmelzpunkt unverändert blieb und der Geruch verschwand.

Wie die Methoxylbestimmung zeigte, war das Salz ein Derivat des Sauerstoffäthers von der Formel $C_{10}H_9ON \cdot HCl \cdot HgCl_2$.

0·364 g ergaben 0·182 g AgJ.

In 100 Teilen:

	Berechnet	Gefunden
CH ₃ O	6·7	6·5

Das Quecksilbersalz wurde nunmehr in heißem, salzsäurehaltigem Wasser gelöst, mit Schwefelwasserstoff behandelt und das Filtrat bis zum Verschwinden des Geruches konzentriert.

Ein Teil der Lösung wurde mit Platinchlorwasserstoffsäure versetzt, wodurch momentan feine, fast farblose, glänzende Flitterchen ausgeschieden wurden, welche sich auf dem Filter zu einer hellockergelben Masse zusammensetzten. Aus heißer verdünnter Salzsäure umkristallisiert, schmolz das Produkt unter Zersetzung bei 227 bis 228°.

Der Rest der salzsauren Lösung mit Goldchlorid zusammengebracht, ließ sofort ein hellzitronengelbes Pulver ausfallen. Nach dem Umkristallisieren aus viel heißer verdünnter Salzsäure wurden kleine zitronengelbe Kriställchen erhalten, deren von Zersetzung begleiteter Schmelzpunkt bei 196 bis 197° lag.

0·312 g des bei 100° getrockneten Salzes hinterließen nach dem Glühen 0·122 g Gold.

In 100 Teilen:

	Berechnet für $C_{10}H_9ON \cdot HCl \cdot AuCl_3$	Gefunden
Au	39·5	39·0

Da somit erwiesen war, daß durch die Einwirkung des Natriummethylates bei Zimmertemperatur der Sauerstoffäther entsteht, wurde ein zweiter Versuch unternommen, bei dem 15 g Chlorchinolin mit 3 g in 60 cm^3 Methylalkohol gelöstem Natrium 1 Stunde lang im Autoklaven auf 130° erhitzt wurden.

Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasser verdünnt, wobei ein schweres Öl zu Boden sank, und zweimal mit Äther und danach noch einmal mit Chloroform extrahiert.

Die vereinten Extrakte wurden getrocknet und filtriert und hinterließen ein fast farbloses Öl von schwachem, an Benzaldehyd und Fenchel erinnerndem Geruche, dessen alkoholische Lösung Lackmuspapier bläut.

Die Substanz wird im Eis-Kochsalz-Gemisch fest und kann durch Abpressen auf gekühlten Tonscherben und nochmaliges Schmelzen und Ausfrierenlassen bis auf den Schmelzpunkt 31° gebracht werden. Die Tonscherben wurden mit Äther ausgekocht und so ein Öl erhalten, das auch wieder nahezu vollständig kristallisierbar und mit der reineren Partie identisch war, vor allem auch kein Chlor enthielt.

Die reine Substanz wurde nunmehr in einem Fraktionierkölbchen erhitzt. Bei 245° gingen farblose Tropfen über, die nach dem Abkühlen und Impfen erstarrten und sich als unveränderte Substanz erwiesen. Bei der Fortsetzung der Destillation begann das Thermometer plötzlich sprungweise zu steigen und bei einer über 360° liegenden Temperatur ging nunmehr eine farblose Flüssigkeit über, die im Kühlerhalse zu einer harten, schwach gelben Masse erstarrte.

Diese feste Partie ist von dem flüssigen Anteile sehr leicht durch Waschen mit Äther — worin sie fast unlöslich ist — und nachher durch Aufnehmen in Wasser, worin sie sehr leicht, dagegen die Flüssigkeit fast gar nicht löslich ist, zu trennen. Die wässrige Lösung wurde mit etwas Tierkohle entfärbt und eingedampft. Der kristallinische Rückstand, der offenbar ein

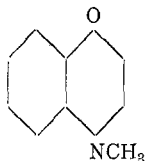
Hydrat ist, schmilzt gegen 90° und gibt gegen 110° Dampfblasen (Wasser) ab. Im Trockenkasten längere Zeit auf 100° erhalten, bleibt der Körper fest und schmilzt beim Erhitzen auf 143° . Die nochmals aus Benzol umkristallisierte Substanz ist vollkommen geruchlos und reagiert neutral. Offenbar ist bei der Destillation eine partielle

Umlagerung des Methoxykynurins in *n*-Methylkynurin

eingetreten.

Nahezu quantitativ gelingt diese Operation beim kurzen Eintauchen des in einer dünnwandigen Eprouvette befindlichen Methoxykynurins in ein auf 300 bis 310° erhitztes Metallbad. Die Flüssigkeit gerät ins Sieden, aber bald hört das Kochen auf und es bleibt ein in der Hitze leicht bewegliches, schwach gefärbtes Liquidum zurück, das beim Erkalten rasch und vollständig erstarrt und, wie oben angegeben, gereinigt wurde.

Mit Jodwasserstoffsäure vom spezifischen Gewicht 1.7 zwei Stunden lang gekocht, blieb die Substanz unverändert, gab aber bei der *n*-Methylbestimmung den der Formel



entsprechenden Wert.

0.245 g lieferten 0.192 g AgJ.

In 100 Teilen:

	Berechnet	Gefunden
CH ₃	9.5	9.0

Dampft man die salzsaure Lösung des *n*-Äthers bis auf ein kleines Volum ab, so kristallisiert nach dem Erkalten das Chlormethylat des Kynurins aus. Dasselbe ist sehr leicht löslich in Methylalkohol, leicht in Wasser, schwer löslich in Aceton. Aus einem Gemische von Methylalkohol und Aceton kristallisiert es in feinen Nadeln, die nicht sehr scharf bei 178° schmelzen.

Aurat. Die wässrige Lösung des Kynurinchlormethylates gibt mit Goldchlorwasserstoffsäure einen hellgelben Niederschlag, der in verdünnter heißer Salzsäure leicht löslich ist und beim Wiedererkalten in Form kleiner hellgelber Nadeln vom Schmelzpunkte 168 bis 170° erhalten wird.

Chlorplatinat. Dasselbe bildet nach dem Umkristallisieren aus verdünnter Salzsäure orangegelbe Nadeln, die bei 212° unter Zersetzung schmelzen.

Verbindung mit Quecksilberchlorid. Auch diese ist in Salzsäure wesentlich leichter löslich als das Salz des isomeren Äthers. Die aus verdünnter Salzsäure umkristallisierte Substanz schmilzt bei 178°.

Die vorstehenden Angaben zeigen, daß die beiden Methyläther des Kynurins in Bezug auf ihr chemisches und physikalisches Verhalten vollkommen den entsprechenden Derivaten des γ -Oxypyridins und γ -Oxychinaldins gleichen, wie aus der folgenden Tabelle deutlich hervorgeht.

Da nun aber festgestellt war, daß der *o*-Methyläther ein so leicht darstellbarer, vollkommen stabiler Körper sei, erschien die Angabe Wenzel's, daß in der Äthylreihe nur der Stickstoffäther beständig sei, doppelt merkwürdig.

Wie ich vor kurzem zeigen konnte¹ und wie dies auch nachher von E. Fischer beobachtet wurde,² können die Methyl- und Äthylester sich recht wesentlich verschieden voneinander verhalten. Ähnliche Unterschiede wären sonach auch für die Äther denkbar, obwohl zu betonen ist, daß gerade die Methylester die weniger stabilen zu sein pflegen; immerhin könnten die Verhältnisse auch einmal umgekehrt liegen.³

Vergleicht man indes die Angaben Wenzel's mit den in der folgenden Tabelle niedergelegten Daten, so fühlt man sich versucht, an einen Irrtum dieses Forschers zu glauben.

¹ Monatshefte für Chemie, 27, 31 (1906). — Berl. Ber., 39, 198 (1906).

² Berl. Ber., 39, 455 (1906).

³ So ist es ja auch vorläufig noch nicht gelungen, den zweiten Äthylester der Benzoylbenzoesäure darzustellen.

	γ-Methoxy- pyridin ¹	m-Methylpyridon ¹	γ-Methoxy- chinolin	m-Methylchinolon	γ-Methoxy- chinaldin ³	m-Methyl- chinaldon ³
Reaktion	alkalisch	neutral	alkalisch	neutral	alkalisch	neutral
Geruch	vorhanden	geruchlos	vorhanden	geruchlos	vorhanden	geruchlos
Schmelzpunkt	flüssig	gegen 90°	31°	143°	82°	175°
Siedepunkt	191°	über 200°, Vakuum	245°	über 360°	294–298°	—
Umwandlungs- temperatur	220°	—	300°	—	315°	—
Löslichkeit in Wasser	leicht löslich ²	sehr leicht löslich, gibt ein Hydrat	fast unlöslich	leicht löslich, gibt ein Hydrat	fast unlöslich	leicht löslich, gibt ein Hydrat
Löslichkeit in Äther	löslich	schwer löslich	leicht löslich	fast unlöslich	leicht löslich	fast unlöslich
Pt-Salz	schwer löslich	leicht löslich	schwer löslich	leicht löslich	schwer löslich	ziemlich leicht löslich
Au-Salz	schwer löslich	leichter löslich	schwer löslich	leichter löslich	—	—
Hg-Salz	sehr schwer löslich	leicht löslich	sehr schwer löslich	ziemlich leicht löslich	—	—

Anmerkungen: ¹ Haitinger und Lieben, Monatshefte für Chemie, 6, 279 ff. (1885). — Hans Meyer, Monatshefte für Chemie, 26, 1314 (1905). ² Das γ-Äthoxy-pyridin ist in Wasser zum mindesten schwer löslich. Peratoner und Azza-rello, Rend. Acad. dei Lincei, XV, 1, 143 (1906). ³ Conrad und Limpach, Ber., 20, 954 (1887).

Auf Grund der Analogie mit den entsprechenden Methylderivaten des γ -Pyridons, Kynurins und γ -Oxychinaldins ist vorauszusehen, daß der *n*-Äthyläther des Kynurins neutral reagiere, in Äther schwer und in Wasser leicht löslich sein müsse, daß sein Siedepunkt über 360° liege und daß er leicht lösliche Salze bilde.

Wenzel's Äther dagegen zeigt vielmehr die Eigenschaften, welche einem Sauerstoffäther zukommen müssen: Leichtlöslichkeit in Äther, Unlöslichkeit in Wasser, Siedepunkt unter 300° u. s. f.

Es ergab sich also die Notwendigkeit, die Versuche Wenzel's zu wiederholen.

Wie nicht anders zu erwarten, fand ich die Angaben dieses exakten Forschers im allgemeinen vollkommen zutreffend; nur muß ich dem Äthylkynurin einen deutlichen Geruch vindizieren — der namentlich in der Verdünnung z. B. mit Alkohol hervortritt — während Wenzel seinen Körper als geruchlos bezeichnet. Auch fand ich die Verbindungen mit Gold und Platinchlorwasserstoffsäure recht schwer löslich.

Der springende Punkt in Wenzel's Deduktionen ist die Beobachtung, daß sein Äther beim Kochen mit Jodwasserstoffsäure kein Jodäthyl abspalte.

Diese Beobachtung erwies sich nun aber bei der Wiederholung der Äthoxybestimmung als ungenau; gleichzeitig aber ergab sich in dem besonderen Verhalten des Äthylkynurins die Erklärung für dieses Versehen Wenzel's.

Während nämlich das Methylkynurin ebensowenig wie das γ -Methoxy-^{1, 2} und Äthoxy-² ein auffälliges Verhalten zeigen, wird das Äthylkynurin von siedender Jodwasserstoffsäure vom spezifischen Gewichte 1.7 nur langsam angegriffen, so daß die Dauer der Bestimmung hier 6 bis 7 Stunden beträgt und auch der Beginn der Trübung im Silbernitratkölbchen verzögert ist.

Beim Arbeiten mit dem von mir angegebenen³ und benutzten Apparate, welcher ein sehr rasches Operieren gestattet

¹ Hans Meyer, Monatshefte für Chemie, 26, 1314 (1905).

² Peratoner und Azzarello, a. a. O.

³ Monatshefte für Chemie, 25, 1213 (1904).

und mittels dessen gewöhnlich schon nach 3 bis 5 Minuten, vom Beginne des Siedens der Jodwasserstoffsäure an gerechnet, der Jodsilber-Silbernitratniederschlag sichtbar wird, erhielt ich erst nach 12 bis 15 Minuten den Beginn einer Trübung, die sich nur langsam verstärkte. Da nun Wenzel mit einem älteren Apparat gearbeitet hat, welcher dem entstehenden Jodäthyl einen langen Weg, u. a. auch durch einen Geißler'schen Dreikugelapparat vorschrieb und zudem wahrscheinlich ziemlich viel Silberlösung verwendet hat, in der die ersten Anteile des Jodsilbers gelöst bleiben, konnte er, indem er bloß die normale Zeit bis zum eventuellen Eintritte der Reaktion abwartete, veranlaßt werden, den Versuch als negativ aufzufassen.

Das Äthylkynurin wurde durch wiederholtes Lösen in Chloroform, Waschen mit Wasser und Trocknen bei 100° vollkommen von Äther und Alkohol befreit.

0·266 g gaben nach 7stündiger Dauer des Versuches¹ 0·369 g AgJ.

In 100 Teilen:

	Gefunden	Berechnet
C ₂ H ₅ O	26·6	26·0

Außerdem wurde das von Wenzel beschriebene Goldsalz analysiert.

0·487 g bei 100° getrockneter Substanz gaben 0·2307 g AgJ.

In 100 Teilen:

	Gefunden	Berechnet
	9·1	8·8

Dauer der Bestimmung 6¹/₂ Stunden.¹

Die Schwerverseifbarkeit des Äthylkynurins ist übrigens nicht ohne Analogie.

So hat G. Goldschmiedt gefunden,² daß die Tetramethyl-ellagsäure nicht den ganzen Alkylgehalt abspalten läßt, wenn

¹ Bei weiterem dreistündigen Kochen mit einer neuen Menge Silberlösung wurde absolut nichts mehr abgeschieden.

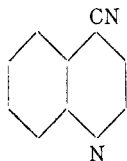
² Monatshefte für Chemie, 26, 1147, Anm. (1905).

man die Bestimmung in üblicher Weise ausführt. Hier war Verwendung von stärkerer Jodwasserstoffsäure und mehrstündiges Kochen zur Beendigung der Reaktion erforderlich.

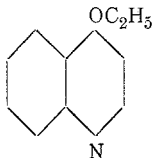
Schon früher hatten Decker und Solonina¹ angegeben, daß die Äthyl-derivate gewisser Thymolnitrosofarbstoffe nur dann den richtigen Äthoxylgehalt zeigen, wenn man die Substanz 3 bis 4 Stunden lang mit Jodwasserstoffsäure vom spezifischen Gewichte 1.96 kocht.

Endlich hat vor wenigen Tagen Kauffmann² mitgeteilt, daß das Dimethoxybenzphenon durch bei 127° siedende Jodwasserstoffsäure nur bis zum Monomethyläther abgebaut werden kann.

Übrigens sei daran erinnert, daß, wie ich gefunden habe,³ auch das γ -Cyanchinolin:



das eine ähnliche Konstitution besitzt wie das Äthylkynurin:



durch große Schwerverseifbarkeit ausgezeichnet ist.

Sehr bemerkenswert aber bleibt jedenfalls das verschiedene Verhalten von Methyl- und Äthyl-derivat. Es ist beabsichtigt, derartigen Unterschieden nachzugehen; auf meine schon weiter oben zitierte Untersuchung über die verschiedene Stabilität von Methyl- und Äthylestern sei dabei nochmals verwiesen.

Wenzel stützt seine Ansicht von der Natur seines Äthylkynurins noch auf einen negativen Versuch, aus Kynurin-

¹ Berl. Ber., 36, 2896 (1903).

² Ann., 344, 48 (1906).

³ Monatshefte für Chemie, 23, 905 (1902).

silber mit Jodäthyl den »Sauerstoff«-Äther zu gewinnen; wie wir jetzt wissen, konnte er auf diese Art nur den aus Chlorchinolin erhaltenen Äther, der ja der *o*-Äther ist, erhalten.

Der weitere Versuch Wenzel's dagegen, die aus dem Kynurin mit Kali und Jodäthyl erhältlichen Äther zu charakterisieren, ist infolge ungeeigneter Durchführung notwendigerweise unvollständig. Wenzel schreibt: »Nachdem die Flüssigkeit neutral geworden war, habe ich in der bekannten Weise (Verjagen des Alkohols und Extrahieren mit Äther) den Pseudoäther erhalten.« Da nun der *n*-Äther in Äthyläther unlöslich oder zum mindesten sehr schwer löslich sein muß, blieb er bei dieser Extraktion beim Jodkalium und entzog sich der Beobachtung. Daß aber bei dieser Reaktion beide möglichen Äther entstehen, war schon aus einer alten, beiläufigen Notiz von Skraup¹ zu entnehmen.

Umlagerung von *o*-Äthylkynurin in *n*-Äthylkynurin.

Die Umlagerung erfolgt in gleicher Weise wie beim Methyläther, nur weniger glatt und bei höherer Temperatur (gegen 360°).

Man erhält so ein dunkles Harz, das in Äther fast unlöslich, dagegen in Wasser leicht löslich ist. Die durch Tierkohle entfärbte, fast neutral reagierende wässrige Lösung wurde eingedampft, der glasartige Rückstand in Salzsäure gelöst und mit Goldchlorwasserstoffsäure versetzt. Nach einigem Stehen trat Trübung und dann Abscheidung eines anfangs öligen, dann kristallisierenden Niederschlages ein. Durch Umkristallisieren aus Salzsäure, worin das Salz ziemlich leicht löslich ist, werden hübsche, büschelförmig vereinte, zitronengelbe Nadeln erhalten, die gegen 155° unter Zersetzung schmolzen. Die Substanz gab bei vierstündigem Kochen mit Jodwasserstoffsäure absolut kein Jodäthyl ab, wohl aber bei der Stickstoffäthylbestimmung nach Herzig-Meyer.

¹ Monatshefte für Chemie, 10, 729 (1889).

0·2884 g lieferten 0·1215 g AgJ.

In 100 Teilen:

	Berechnet	Gefunden
C_2H_5	5·6	5·2

Es ist also tatsächlich auch hier die Umlagerung des *o*- in den *n*-Äther gelungen.
