

0.1689 g Sbst.: 0.0498 g Os. — 0.2037 g Sbst.: 4.5 ccm N (20°, 730 mm).  
 — 0.1377 g Sbst.: 0.1524 g AgCl. — 0.1594 g Sbst.: 0.0828 g CsCl.  
 $\text{OsNCl}_5\text{Cs}_2$ . Ber. Os 29.46, N 2.17, Cl 27.34, Cs 41.03.  
 Gef. » 29.43, » 2.42, » 27.36, » 41.00.

In Wasser löst sich das Salz mit hellrother Farbe auf, aber noch weniger leicht als das Rubidiumsalz. Die anderen Eigenschaften bieten nichts Bemerkenswerthes.

Zürich, Universitätslaboratorium, Juli 1901.

**413. R. Camps: Von der Amidophenylpropiolsäure zur Kynurensäure und deren Verwandten.**

[Mittheilung aus dem chem.-pharm. Laboratorium der Techn. Hochschule Karlsruhe.]

(Eingegangen am 5. August 1901.)

In früheren Mittheilungen<sup>1)</sup> wurde gezeigt, dass sich gewisse Acylderivate von *o*-Amidooverbindungen von der allgemeinen Form  $\text{C}_6\text{H}_4<\begin{matrix} \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{R} \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$  und  $\text{C}_6\text{H}_4<\begin{matrix} \text{CO} \cdot \text{R} \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$  durch Kochen mit Natronlauge in  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Oxychinoline überführen lassen. Die Gültigkeit dieser meist sehr glatt verlaufenden Synthesen konnte bis jetzt hauptsächlich am Amidoacetophenon und dessen zwei nächst höheren Homologen, dann am Amidobenzophenon, Amidobenzaldehyd, am Isatin und an der Amidobenzoësäure bewiesen werden.

Diesen Beispielen reicht sich in dieser Mittheilung die *o*-Amidophenylpropiolsäure an, die unter Wasseraufnahme in die hypothetische Amidobenzoylessigsäure übergeht und ebenfalls dieser allgemeinen Reaction folgt. Durch Anwendung ihrer Formylverbindung gelang es mir, die von Liebig im Hundeharn aufgefundene Kynurensäure darzustellen und deren Constitution zu ermitteln.

Nachdem Liebig<sup>2)</sup> gezeigt hatte, dass sich aus dem Harn von Hunden, die längere Zeit hindurch eine reichliche Fett-Fleisch-Nahrung erhalten hatten, eine stickstoffhaltige Säure, die Kynurensäure, von der annähernden Zusammensetzung  $\text{C}_{16}\text{H}_7\text{NO}_5$  isoliren liess, wiesen O. Schmiedeberg und O. Schultzen<sup>3)</sup> an der Hand von 10—12 g dieser Säure, die sich im Laufe der Jahre in ihrem Besitz angesammelt hatte, darauf hin, dass sie entgegen den Angaben von Liebig

<sup>1)</sup> R. Camps, diese Berichte 32, 3228 [1899]. Archiv. d. Pharm., Bd. 237, 659—69; Bd. 239, Heft 6.

<sup>2)</sup> v. Liebig, Ann. d. Chem. 86, 125; 108, 354.

<sup>3)</sup> O. Schmiedeberg und O. Schultzen, Ann. d. Chem. 164, 155.

die Formel  $C_{20}H_{14}N_2O_6$  besitze und der Analyse eines Baryumsalzes zu Folge zwei Hydroxylgruppen enthalten müsse.

Wenn Schmiedeberg und Schultzen sich für die Verdopplung der einfachen Formel  $C_{10}H_7NO_3$  aussprachen, so wurden sie dazu durch die Analyse der salzauren Platin- und Gold-Verbindung einer sehr schön krystallisirenden Base veranlaßt, die sich beim Erhitzen der Kynurensäure auf ihren Schmelzpunkt unter Verlust von Kohlensäure bildete. Kynurin nannten sie dieses Zersetzungssproduct und stellten durch die Analyse die verdoppelte Form  $C_{18}H_{14}N_2O_2$  fest.

Geraume Zeit später entschied sich M. Kretschy<sup>1)</sup> in einer umfangreich angelegten Arbeit, die im ersten Theil namentlich dem Studium verschiedener Salze der Kynurensäure und des Kynurins gewidmet war, für die einfachen Formeln und kam in dem wichtigeren zweiten Theil seiner Arbeit zu der Ueberzeugung, dass die Kynurensäure Liebig's eine Chinolinoxycarbonsäure von der Zusammensetzung  $C_9H_7N(OH)(COOH)$  und das Kynurin von Schmiedeberg und Schultzen ein Chinolinphenol sei, da in beiden Fällen Chinolin durch die Zinkstaubdestillation nachgewiesen werden konnte.

Von ebenso grosser Bedeutung war eine bald darauf folgende Untersuchung desselben Forschers<sup>2)</sup>, die als gemeinsames Oxydationsproduct beider Verbindungen die Kynursäure genannte Oxalylanthranilsäure<sup>3)</sup> zu Tage förderte, wodurch die Stellung der Hydroxyl- und Carboxylgruppe im Pyridinkern nachgewiesen wurde. Einen weiteren Schluss hinsichtlich der Stellung der beiden Gruppen zu einander gestattete die Oxydation natürlich nicht. Trotzdem scheint von irgend einer Seite ein weiterer Schluss zu Gunsten der  $\alpha$ -Stellung der Carboxylgruppe daraus gezogen worden zu sein; nur so erklärt es sich, wenn die Säure in einigen Handbüchern als  $\alpha$ -Kynurensäure angeprochen worden ist.

Inzwischen waren andere Arbeiten<sup>4)</sup> erschienen, die sich namentlich mit der Säure befassten und auf dem Wege der Analysis vorwärts zu kommen strebten. Meist sind es Untersuchungen, die sich auf chemisch-physiologischem Gebiete bewegen, ohne aber einen bemerkenswerthen Einfluss auf die Förderung der Constitutionsfrage oder Synthese der Kynurensäure oder des Kynurins auszuüben.

Mit viel Berechtigung lässt sich dies aber von Untersuchungen von Zd. H. Skraup<sup>5)</sup> behaupten, der das Kynurin in geringer Menge

<sup>1)</sup> M. Kretschy, diese Berichte 12, 1673 [1879]; Monatsh. für Chem. 2, 57 [1881].

<sup>2)</sup> M. Kretschy, Monatsh. für Chem. 4, 156 [1883]; 5, 16 [1884].

<sup>3)</sup> P. Friedländer, diese Berichte 15, 332 [1882].

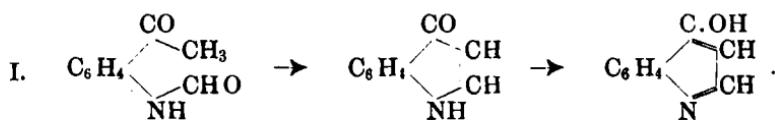
<sup>4)</sup> Brieger, H. 4, 92; Hofmeister, H. 5, 70; Jaffé, H. 7, 399; Capaldi, H. 23, 97.

<sup>5)</sup> Zd. Skraup, Monatsh. f. Chem. 7, 518; 8, 801; 9, 821; 10, 726.

unter den Oxydationsproducten des Cinchonins und der Cinchoninsäure bei der Behandlung mit Chromsäure und Schwefelsäure auffand, ein chemischer Vorgang, der heute, da die Constitution des Kynurins als  $\gamma$ -Oxychinolin bekannt ist, als anormale Reaction zu deutet ist, der damals aber falsche Vorstellungen über die Stellung der Hydroxylgruppe zu erwecken geeignet war. Skraup sprach sich für die Annahme aus, dass als Zwischenproduct bei der Oxydation zuerst eine Oxycinchoninsäure auftrete — die er vergeblich zu isoliren versuchte —, und dass diese dann unter Verlust von Kohlensäure in Kynurin, wahrscheinlich  $\beta$ -Oxychinolin, überginge. Jedoch liess er auch die Möglichkeit bestehen, dass der Eintritt des Hydroxyle durch Ersatz der Carboxylgruppe, also an der  $\gamma$ -Stellung, erfolgt sei, nachdem er zuvor durch die Darstellung eines Chlorchinolins aus Kynurin jeden Zweifel beseitigt hatte, dass das Kynurin und Carbostyrol im Verhältniss von Lactim und Lactam zu einander stehen könnten, zu welcher Annahme der fast gleiche Schmelzpunkt (201°, bzw. 199°), die Ueberführung beider in Oxalylanthranilsäure, ferner die Fähigkeit beider, isomere Aethylverbindungen zu liefern, leicht verleiteten. Das aus Kynurin erhaltenes Chlorchinolin war von dem  $\alpha$ -Chlorchinolin Friedländer's durchaus verschieden.

Mit der Ermittelung dieser Thatsachen hatte Skraup den Anstoß gegeben, die Cinchoninsäure als  $\gamma$ -Chinolincarbonsäure zur Constitutionaufklärung des Kynurins heranzuziehen, die F. Wenzel<sup>1)</sup> einige Jahre später zur Ausführung brachte.

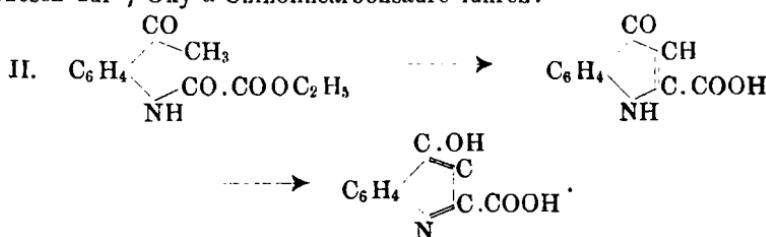
Mit der Ueberführung des Cinchoninsäureamids nach der Hoffmann'schen Reaction in das  $\gamma$ -Amidochinolin beschritt F. Wenzel den von Skraup vorbereiteten Weg. Wenn auch die darauf folgende Diazotirung in salzsaurer Lösung<sup>2)</sup> nicht das gesuchte Phenol, sondern das von Skraup aus dem Kynurin erhaltenes Chlorchinolin ergab, so gestattete ihm doch die Umsetzung dieses reaktionsempfindlichen Körpers mit Natriumalkoholat und Spaltung des gebildeten Aethylkynurins in Kynurin einen einwandfreien Beweis für die  $\gamma$ -Stellung der Hydroxylgruppe zu führen. Im experimentellen Theil werde ich diese Beweisführung durch eine Kernsynthese aus Formyl-*o*-Amidoacetophenon erhärten:



<sup>1)</sup> F. Wenzel, Monatsh. f. Chem. 15, 453.

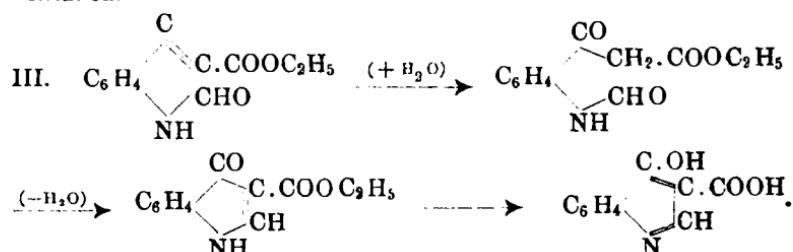
<sup>2)</sup> Nach Beobachtungen, die ich bei ähnlichen Substanzen machen konnte, lässt sich die Bildung der Chlorderivate umgehen, wenn man in schwefelsaurer Lösung diazotiert.

Da die Kynurensäure durch Erhitzen auf ihren Schmelzpunkt unter Abgabe von Kohlensäure in Kynurin übergeht, so war durch den Constitutionsbeweis des Kynurins auch die Hydroxylgruppe der Kynurensäure in der  $\gamma$ -Stellung festgelegt. Es blieb demnach nur noch die Entscheidung zwischen der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Stellung für die Carboxylgruppe zu treffen übrig. Dazu gab mir die oben angedeutete Synthese des Kynurins aus Formyl-*o*-amidoacetophenon die Veranlassung. Die Einführung des Oxalsäureesterrestes an Stelle der Formylgruppe und Condensation des entstandenen Esteranilids musste nach den Gesetzmäßigkeiten der von mir beschriebenen Oxychinolininsynthesen zur  $\gamma$ -Oxy- $\alpha$ -Chinolincarbonsäure führen:



Diese 4-Oxy-2-Chinolincarbonsäure spaltet zwar beim Erhitzen auf ihren Schmelzpunkt glatt Kohlensäure ab und geht in Kynurin über, allein durch ihre Eigenschaften und ihren höheren Schmelzpunkt ist sie scharf von der Kynurensäure unterschieden.

Von besonderem Interesse musste es daher sein, nun auch für die Kynurensäure, welche die 4-Oxy-3-Chinolincarbonsäure sein musste, einen synthetischen Weg zu finden. Nachdem ich vergeblich versucht hatte, den Formylantranilsäureester mit Essigester durch Natrium in Toluollösung zu condensiren, wobei als Zwischenproduct die Bildung des Formyl-*o*-amidobenzoylessigesters vorausgesetzt wurde, führte mich endlich der von v. Baeyer<sup>1)</sup> beschriebene *o*-Amidophenylpropionsäureester ans Ziel. Erhitzt man die Formylverbindung dieses Esters in alkoholisch wässriger Lösung mit Natronlauge, so nimmt dieselbe wahrscheinlich zuerst ein Molekül Wasser auf, den Formyl-*o*-amidobenzoylessigerester bildend, und dieser erfährt dann eine innere Condensation.



<sup>1)</sup> v. Baeyer und Bloem, diese Berichte 15, 2147 [1882].

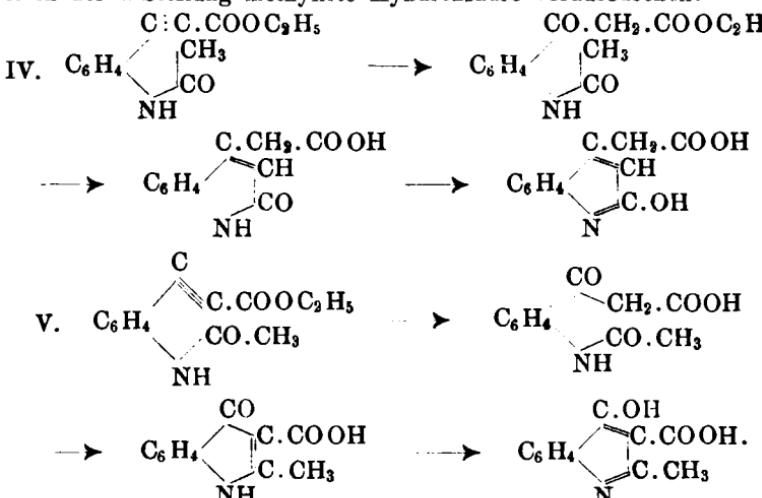
In sehr geringer Menge bildet sich bei dieser Reaction auch Kynurin, dessen Entstehung auf die vorübergehend auftretende Bildung von Formyl-*o*-amidoacetophenon aus der Formyl-*o*-amidopropiolsäure, nicht aber durch Abspaltung von Kohlensäure aus der Kynurensäure zu erklären ist.

Verdünnte Salzsäure fällt aus der natronalkalischen Reactionsflüssigkeit die Kynurensäure, die unter Aufschäumen bei 266° schmilzt und in Kynurin übergeht. Sie ist identisch mit der von Liebig entdeckten, dann von O. Schmiedeberg und O. Schultzen (Schmp. 265—266°) und später von M. Kretschy (Schmp. 257—258°) untersuchten Säure.

Die Kynurensäure ist die 4-Oxy-3-Chinolincarbonsäure, und demnach ist die in einzelnen Handbüchern, z. B. Beilstein, gebrauchte Bezeichnung » $\alpha$ -Kynurensäure« durch den einfachen Ausdruck »Kynurensäure« zu ersetzen.

An dieser Stelle ist es angezeigt, auf die nahen synthetischen Beziehungen zwischen Indigo und der Kynurensäure hinzuweisen, die durch die *o*-Amidophenylpropiolsäure vermittelt werden; auch die Stellung der Hydroxyl- und Carboxyl-Gruppe in der Kynurensäure, benachbart wie bei der Salicylsäure, entbehrt nicht eines gewissen Interesses, insofern als beide Gruppen vielleicht die Ueberreste eines im Thierleibe abgebauten, complicirt zusammengesetzt gewesenen Ringsystems bilden, wobei man geneigt ist, nicht zuletzt an das Eiweissmolekül zu denken.

Bei der Condensation des Acetyl-*o*-amidophenylpropiolsäureesters war als  $\alpha$ -Oxychinolinverbindung die kürzlich von E. Besthorn<sup>1)</sup> und E. Garben beschriebene Chinolonessigsäure, als  $\gamma$ -Verbindung die in der  $\alpha$ -Stellung methylierte Kynurensäure vorauszusehen:



<sup>1)</sup> E. Besthorn und E. Garben, diese Berichte 33, 3439 [1900].

Der Versuch hat gezeigt, dass statt der Chinolonessigsäure deren Spaltungsproduct, das Lepidon, sich bildet, woraus der Schluss zulässig ist, dass der Acetylamidophenylpropiolsäureester bei der Behandlung mit Natronlauge die Tendenz<sup>1)</sup> zeigt, unter Aufnahme von Wasser und Abspaltung von Kohlensäure in das Acetylamidoacetophenon überzugehen, das in früher<sup>2)</sup> beschriebener Weise sich zum Lepidon, dem  $\alpha$ -Oxy- $\gamma$ -Methylchinolin, condensirt. Die zu gleicher Zeit als  $\gamma$ -Oxychinolinderivat auftretende  $\alpha$ -methylirte Kynurensäure ist mit der von Conrad und Limpach<sup>3)</sup> beschriebenen 2-Methyl-4-Oxy-3-Chinolincarbonsäure identisch, die später von Niementowski<sup>4)</sup> durch Erhitzen von Anthrauilsäure mit Acetessigester in geringer Ausbeute erhalten wurde.

#### Experimenteller Theil.

Durch eine Reihe durchsichtiger und einwandfreier Abbau-reactionen konnte F. Wenzel die  $\gamma$ -ständige Carboxylgruppe der Cinchoninsäure in die Hydroxylgruppe überführen und damit nachweisen, dass das Kynurin das  $\gamma$ -Oxychinolin ist. Von besonderem Interesse musste es daher sein, die Gesetzmässigkeiten der von mir beschriebenen Oxychinolinsynthesen am Formyl- $\alpha$ -amidoacetophenon zu prüfen, das eine Kernsynthese dieses Phenols in Aussicht stellte (s. Formelreihe I).

Versuche zur Darstellung des Formyl- $\alpha$ -amidoacetophenons aus Ameisensäure und  $\alpha$ -Amidoacetophenon sind schon vor längerer Zeit von A. Bischler<sup>5)</sup> gemacht worden, der dasselbe für seine Phen-miazinsynthese nutzbar zu machen gedachte. Diese Versuche schlugen wegen zu langer Einwirkungsdauer der Componenten fehl. Als er  $\alpha$ -Amidoacetophenon mit der 3—4-fachen Menge Ameisensäure 5—6 Stunden kochte, entstand aus  $\alpha$ -Amidoacetophenon und dessen Formyl-verbindung ein Condensationsproduct vom Schmp. 107°, dessen Mutter-substanz A. Bischler als Isoflavanilin ansprach. Vor einiger Zeit<sup>6)</sup> habe ich zeigen können, wie sich dieses amidirte Phenylmethylchinolin in grösserer Menge gewinnen lässt, und dass es zweckmässiger als  $\alpha$ -Flavanilin zu bezeichnen ist.

Ganz anders gestaltet sich dagegen der Versuch, wenn man Ameisensäure und  $\alpha$ -Amidoacetophenon nur ganz kurze Zeit — etwa

<sup>1)</sup> v. Baeyer, diese Berichte 15, 2153 [1882].

<sup>2)</sup> R. Camps, diese Berichte 32, 3228 [1899].

<sup>3)</sup> Conrad und Limpach, diese Berichte 21, 1975 [1888].

<sup>4)</sup> v. Niementowski, diese Berichte 27, 1396 [1894].

<sup>5)</sup> A. Bischler, diese Berichte 26, 1352 [1893].

<sup>6)</sup> R. Camps, diese Berichte 32, 3232 [1899]; Archiv für Pharm. 237, 672.

5—10 Minuten — im Sieden erhält. Bei Anwendung von 15 g Keton und 20 g wasserfreier Ameisensäure konnten nach dem Erkalten und Eingiessen der Reactionsmasse in Wasser 15 g Rohproduct an Formyl-*o*-amidoacetophenon (83 pCt.) erhalten werden, das aus heissem Alkohol in feinen, farblosen, glänzenden Nadeln vom Schmp. 79° auskrystallisiert.

$C_9H_9O_2N$ . Ber. N 8.59. Gef. N 8.65.

In den wässrigen, ameisensauren Mutterlaugen befindet sich, neben wenig unverändertem *o*-Amidoacetophenon, das Formyl-*o*-flavanilin, das aus den auf ein kleines Volumen eingedampften Laugen beim Verdünnen mit Wasser als bald erstarrendes Oel ausfällt. Schmp. 107°.

Während das Formyl-*o*-amidoacetophenon beim Kochen mit Salzsäure leicht verseift wird, erleidet es bei der gleichen Behandlung mit Natronlauge Chinolinringschluss zum Kynurin.

Um eine möglichst gute Ausbeute zu erzielen und die bei der Condensation dieses und ähnlicher Acidylderivate stets nebenher laufende Verseifung in die Componenten möglichst hintenanzuhalten, ist es unerlässlich, die Anwendung von Alkohol auf ein Minimum zu beschränken, oder doch denselben durch einen grossen Ueberschuss an Wasser, soweit es angeht, zu compensiren, ohne dass jedoch eine Ausscheidung des Säurederivates erfolgt.

Eine kochende Lösung von 14 g Formyl-*o*-amidoacetophenon in 90 ccm Alkohol und 1 L Wasser wird nach Zusatz von 6 g Natriumhydroxyd, in 20 ccm Wasser gelöst, etwa 3 Stunden am Rückflusskühler auf freier Flamme im Sieden erhalten; dann werden am absteigenden Kühler Alkohol, Wasser und zurückverseiftes Amidoacetophenon bis auf 50 ccm weggekocht. Nachdem das nach dem Erkalten der Flüssigkeit in geringer Menge abgeschiedene *o*-Flavanilin abfiltrirt ist, wird das alkalische Filtrat vorsichtig mit Salzsäure versetzt, wodurch das Kynurin als salzaures Salz in der von M. Kretschy ermittelten Zusammensetzung,  $(C_9H_7NO)_2 + HCl + 2H_2O$ , in feinen, verfilzten, leicht verwitternden Nadeln in einer Ausbeute von 8.5 g ausfällt.

Das durch concentrirte Sodalösung aus diesem Salz vorsichtig abgeschiedene Kynurin — ein Ueberschuss von Soda ist zu vermeiden, weil sie die Oxybase löst — wird aus verdünntem Alkohol unter Anwendung von Thierkohle umkrystallisiert. Farblose, glasglänzende, prismatische Krystalle, die bei 201° schmelzen. Sie sind mit dem Kynurin von O. Schmiedeberg und O. Schultzen und M. Kretschy identisch, die es aus der Kynurensäure durch Schmelzen gewonnen hatten. Bei Anwendung von wässrigen Lösungen zum Umkrystallisiren habe ich auch die von Kretschy beschriebene wasserhaltige Krystallform beobachten können, die in strahlenförmigen Büscheln, von einem Punkt aus angeordnet, erst nach einiger Zeit anschiesst. Sie schmilzt unregelmässig zwischen 60° und 70°, nach dem

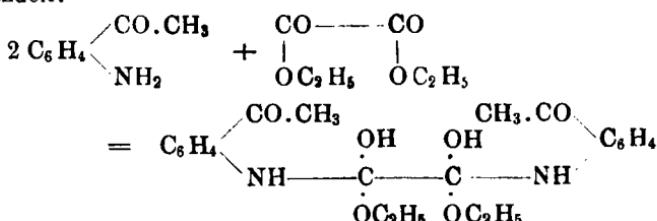
Trocknen auf 120° bei 201°. Eisenchlorid färbt die wässrige Lösung des Phenols blutroth, eine charakteristische Reaction, die vielen von mir untersuchten  $\gamma$ -Oxychinolinen eigen ist, zum Unterschied von den  $\alpha$ -Oxychinolinen, die nicht gefärbt werden. Die von F. Wenzel hervorgehobene Eigenschaft des Kynurins, sich in Aceton leicht zu lösen, leistete mir bei der Gewinnung der letzten Mengen Kynurin aus den obigen salzsauren Reactionsmutterlaugen gute Dienste. Sie wurden nach dem Neutralisiren mit Soda zur Trockne eingedampft und mit Aceton ausgezogen.

Nach diesem Ergebniss musste eine Synthese der schwer zugänglichen Kynurensäure in doppelter Hinsicht von Interesse sein. Einmal bot dieselbe den Vortheil, nicht mehr allein von dem Hundeharn abhängig zu sein, der oft erst nach mehrmonatlicher Fleischsfütterung seines Spenders rentabel wurde, und dann klärte sie die bis dahin nicht gelöste Constitutionsfrage in Bezug auf die Stellung der Carboxylgruppe im Pyridinkern auf, für welche die  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Stellung in Betracht kam.

Es stand zu erwarten, dass bei Einführung des Oxalsäureesters an Stelle der Formylgruppe im Amidoacetophenon eine Verbindung entstehen würde, die, durch Natronlauge condensirt, eine Chinolinoxy-carbonsäure ergeben musste, die allen an die Constitution der » $\alpha$ -Kynurensäure«<sup>1)</sup> zu stellenden Bedingungen entsprach. Beide Gruppen mussten sich im Pyridinkern, die Oxygruppe in  $\gamma$ -Stellung, die Carboxylgruppe in  $\alpha$ -Stellung befinden (s. oben Formelreihe II).

Die Einführung des Oxalsäureesterrestes geht leicht von Statten, zwar nicht in quantitativer Hinsicht, aber doch leichter, als ich es nach den Erfahrungen mit Acetessigester, Benzoylessigester, Malonsäureester und anderen Säureestern erwartet hatte.

Schon bei gewöhnlicher Temperatur wirken Oxalsäureester und  $\alpha$ -Amidoacetophenon unter leichter Selbsterwärmung auf einander ein. Die Flüssigkeit erstarrt alsbald zu glänzenden Prismen, allein diese Verbindung, die aus Ligroin in prachtvollen, schwach gelbgefärbten, glänzenden Nadeln krystallisiert und bei 42° schmilzt, scheint nach der Analyse nur ein Anlagerungsproduct aus 2 Mol. Keton und 1 Mol. Ester zu sein. Es wird durch Säuren in die Componenten zurückverwandelt:



<sup>1)</sup> Beilstein, Handwörterbuch Bd. IV, 364.

$C_{22}H_{28}O_6N$ . Ber. C 63.46, H 6.73, N 6.73.

Gef. • 63.12, 63.26, » 7.05, 7.21, • 6.98, 7.04.

Nimmt man von der Isolirung dieser additionellen Verbindung Abstand und erhitzt 8.2 g Amidoacetophenon und 4.5 g Oxalsäureester eine halbe Stunde auf 150–160°, so findet unter lebhafter Alkoholabspaltung die Bildung des Oxalsäureesterderivates des Amido-ketons statt. Das zum Theil schon beim Erkalten krystallinisch erstarrende Reactionsproduct wird mit dem vierfachen Volumen 8-prozentiger Salzsäure versetzt, wodurch unverändertes Amidoacetophenon in Lösung geht und die Ausscheidung des substituirten Monoanilids vermehrt wird, das in einer Ausbeute von 4.2 g erhalten wird. Aus heissem Alkohol krystallisiert es in prachtvollen, seidenglänzenden Nadeln, die bei 128° schmelzen und in den meisten Lösungsmitteln, mit Ausnahme von kaltem Aether und Ligroin, gut löslich sind. In heissem Wasser ist es sehr schwer löslich.

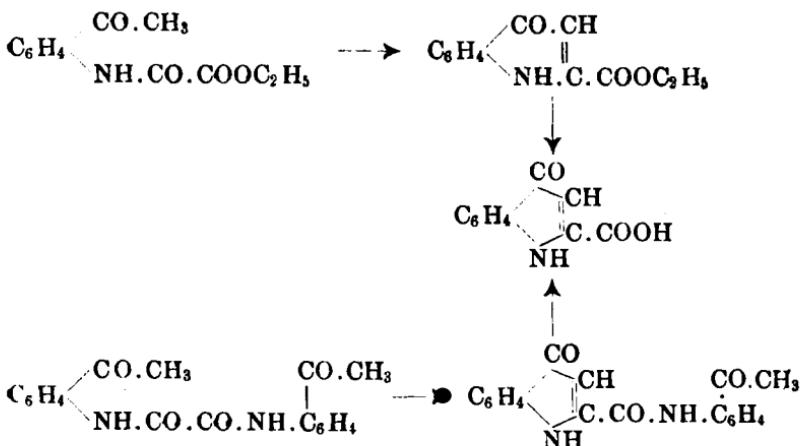
Da bei dieser Reaction hauptsächlich nur das Monoanilid auftritt, ist es zweckmässig, gleiche Mol.-Gew. der Componenten in Reaction treten zu lassen, wodurch die Ausbeute etwas erhöht wird. Aus je 5 g derselben wurden 3.5 g Monoanilid erhalten. Es steht wohl ausser Zweifel, dass bei Anwendung von Chloroxalsäureester sich Ausbeuten erzielen lassen werden, die der quantitativen sehr nahe kommen.

$C_{12}H_{13}O_4N$ . Ber. C 61.27, H 5.53, N 5.96.

Gef. » 61.11, » 5.71, » 6.15.

Ausser dieser Verbindung entsteht in ganz geringer Menge noch das Dianilid und das aus diesem durch Ringschluss sich bildende, substituirte Oxychinolincarbonsäureamid, die sich wie das Monoanilid in die  $\gamma$ -Oxy- $\alpha$ -chinolincarbonsäure überführen lassen.

Hier nur schematisch angedeutet, werden diese Verbindungen eingehend an anderer Stelle beschrieben werden.



Die Umwandlung des Monoanilids in die 4-Oxy-2-chinolincarbon-säure, durch Kochen mit Natronlauge herbeigeführt, verläuft aus dem Grunde, dass der Säurerest nach dem Typus (.CO.R; R = COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) zusammengesetzt ist, nur in eidentigem Sinne.

Aus 4.8 g Monoanilid, die in 75 ccm Alkohol und 130 ccm Wasser heiss gelöst und nach Zusatz von 4 g Natriumhydroxyd, gelöst in 10 ccm Wasser, 2 Stunden am Rückflusskühler gekocht waren, erhält man 4 g einer Rohsäure, die nach üblicher Behandlung der Reactionsflüssigkeit mit Wasserdampf (beabs Entfernung von Alkohol und Amido-acetophenon) nach dem Eindampfen auf ein kleines Volumen durch verdünnte Salzsäure zur Abscheidung gelangt. Zur weiteren Reinigung wird die Rohsäure zuerst aus verdünnter Salzsäure und dann aus heißer 40-prozentiger Essigsäure umkristallisiert, aus welcher sie beim langsamem Erkalten in seidenglänzenden, verfilzten Nadeln erhalten wird, die bei 290° unter lebhaftem Aufschäumen, das auf Kohlensäureabspaltung hindeutet, schmelzen. In Natronlauge, Ammoniak und Soda-lösung lösen sie sich leicht, schwer dagegen in heißem Alkohol und anderen organischen Lösungsmitteln. Auch von heißem Wasser werden sie nur schwer aufgenommen. Eisenchlorid ruft in einer wässrig-alkolischen Lösung eine röthliche, wenig charakteristische Färbung hervor.

Erhitzt man 0.7 g fein zerriebener Säure im Reagensglase mittels kleiner Flamme auf 290° bis zum Aufhören der Kohlensäureentwicklung (durch Einleiten in Kalkwasser nachgewiesen), so hinterbleibt beim Erkalten ein Rückstand (0.4 g), der sich bis auf einige kohlige Flitterchen leicht in Aceton löst. Der Acetonrückstand, aus verdünntem Alkohol kristallisiert, ist das erwartete Kynurin, das an der blutrothen Eisenchloridreaction und durch den Schmp. 201° erkannt wurde.

Wenn auch die  $\gamma$ -Oxy- $\alpha$ -chinolincarbonsäure, die nach dem Trocknen auf 130° folgende Analysenwerthe ergab:

C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub>. Ber. C 63.49, H 3.70, N 7.41.

Gef. » 63.28, » 4.02, » 7.59.

beim Schmelzen wie die Kynurensäure Kynurin liefert, so ist sie doch durch Eigenschaften und Schmelzpunkt von dieser Säure verschieden.

Nach diesem Ergebniss musste die Kynurensäure die  $\gamma$ -Oxy- $\beta$ -Chinolincarbonsäure sein.

Da die Kynurensäure sich vom Kynurin durch den Mehrgehalt eines Moleküls Kohlensäure unterscheidet, das Kynurin aber aus Formyl- $\alpha$ -amidoacetophenon darstellbar ist, so stand zu erwarten, dass ein in der Seitenkette carboxyliertes Formylamidoacetophenon, die Formyl- $\alpha$ -amidobenzoylessigsäure bzw. deren Ester, bei der Condensation mit Natriumhydroxyd in die Kynurensäure übergehen würde. Wenn

zwar verschiedene Beobachtungen in der Literatur die Existenzfähigkeit jener Säure oder deren Ester anzuzweifeln berechtigen und neuerdings erst wieder H. Erdmann<sup>1)</sup> die Erfahrung machen musste, dass der durch Condensation von Anthranilsäureester und Essigsäureester durch Natrium intermediär sich bildende Amidobenzoylessigester sofort in das  $\alpha, \gamma$ -Dioxychinolin überging, so war doch auch die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, dass der durch einen Mindergehalt von 1 Mol. Wasser von dem Amidobenzoylessigester sich unterscheidende Amidophenylpropionsäureester bzw. dessen Formylderivat bei der Condensation unter Wasseraufnahme sich in den intermediären Formyl-*o*-amidobenzoylessigester überführen liesse, der dann als eine Verbindung vom Typus  $C_6H_4 < \begin{matrix} CO \cdot CH_2 \cdot R_1 \\ NH \cdot CO \cdot R \end{matrix}$  dem Chinolinschluss zur Kynurensäure unterliegen musste (s. S. 2706 Formelreihe III).

Der Versuch fiel zu Gunsten dieser Annahme aus. In der Hauptsache entsteht die Kynurensäure; das  $\alpha, \gamma$ -Dioxychinolin, das  $\gamma$ -Chlor- $\alpha$ -Oxychinolin, das *o*-Amidoacetophenon und das Kynurin, alle insgesamt sind nur Producte secundärer Reactionserscheinungen.

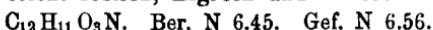
Die Einführung des Ameisensäurerestes in die Amidogruppe des Amidophenylpropionsäureesters bot zu Anfang einige Schwierigkeiten, da bei Einwirkung der Säure auf den Ester, z. B. beim kurzen Aufkochen, hauptsächlich eine Verbindung entstand, die schon wegen ihres hohen Schmelzpunktes von 209–210° nicht das gesuchte Säurederivat sein konnte. Erst beim Lösen beider Componenten in wasserfreiem Aether und mehrstündigen Stehenlassen der Lösung wurde diese Aufgabe in befriedigender Weise gelöst, wenn sich auch hier die Bildung der erwähnten, bis jetzt nicht näher untersuchten Verbindung nicht ganz vermeiden lässt.

2 g frisch bereiteter reiner *o*-Amidophenylpropionsäureäthylester, Schmp. 55°, werden in 10 ccm wasserfreien Aethers gelöst, durch eine Kältemischung gut abgekühl und mit 10 g wasserfreier Ameisensäure, die zuvor mit 10 ccm Aether verdünnt sind, langsam versetzt, sodass sich die erste Einwirkung möglichst bei Temperaturen unter 0° vollzieht. Nach Verlauf einiger Stunden beginnen sich in der Flüssigkeit feine, zu kleinen kugeligen Aggregaten vereinigte Nadelchen abzuscheiden, deren Menge nach 6–8-stündigem Stehen nicht mehr zunimmt.

Man saugt von diesem Nebenproducte ab und verdünnt das Filtrat, nachdem der Aether zum grössten Theil freiwillig verdunstet ist, mit Wasser, wodurch das ausgeschiedene Oel alsbald krystallinisch erstarrt. Durch Absättigen der ameisensauren Flüssigkeit mit Soda wird die Abscheidung des Formyl-*o*-amidophenylpropionsäure-

<sup>1)</sup> H. Erdmann, diese Berichte 32, 3573 [1899].

äthylesters vollständig. Er wird zur weiteren Reinigung in Aether aufgenommen, der geringe anhaftende Mengen des eben erwähnten Nebenproductes ungelöst lässt. Der Aetherrückstand krySTALLisiert aus wenig warmem Alkohol in derben, farblosen, seideglänzenden Nadeln, die, concentrisch von einem Punkte aus angeordnet, oft eine erhebliche Länge erreichen. Ausbeute 1.6 g. Schmp. 83°. In den meisten Lösungsmitteln leicht löslich, Ligroin und Wasser ausgenommen.



In wässrig-alkoholischer Lösung mit Natronlauge gekocht, geht der Formyl-*o*-amidophenylpropiolsäureester, zuerst Wasser aufnehmend, dann Wasser abspaltend, unter Chinolinringschluss in die Kynurensäure über.

Löst man 2.5 g des Esters in 40 ccm Alkohol auf, setzt unter Erwärmung bis zum Sieden nach und nach 250—300 ccm Wasser und dann 5 g Natriumhydroxyd, in 20 ccm Wasser gelöst, auf einmal hinzu, so nimmt die farblose und klare, kochende Flüssigkeit, die eine Ausscheidung von Oeltröpfchen nicht zeigen darf, sofort eine grüngelbe Fluorescenz an, die jedoch beim weiteren Kochen am Rückflusskühler bald einer rein gelben Farbe Platz macht. Nach 2 stündigem Erhitzen wird die erkaltete alkalische Reactionsflüssigkeit, die deutlich einen angenehmen, an Neroliöl erinnernden Geruch erkennen lässt, filtrirt und daraus durch einen Ueberschuss von Salzsäure die Kynurensäure ausgefällt. Erhalten 2.0 g Rohsäure vom Schmp. 263° statt 266—267°. (90 pCt. Ausbeute.)

Da bei dieser Condensation stets geringe Mengen des Formylesters zu Ameisensäure und Ester, bezw. weiter zu Amidophenylpropiolsäure verseift werden, so ist es möglich, dass man die Beobachtung von etwas  $\alpha$ - $\gamma$ -Dioxychinolin machen kann, das sich namentlich beim Lösen der Rohkynurensäure in Ammoniak und Erwärmung dieser Lösung durch die schön lasurblaue, von P. Friedländer<sup>1)</sup> beobachtete Färbung zu erkennen giebt.

Diese Bildung aus zurückverseifter Amidophenylpropiolsäure und Wasseraufnahme wird durch die Thatsache, dass v. Baeyer<sup>2)</sup> dieses Dioxychinolin ebenfalls aus der Säure, aber unter anderen Bedingungen, erhalten konnte, leicht verständlich.

Die Lösung der rohen Kynurensäure in Ammoniak oder Soda wird zur weiteren Reinigung mit Thierkohle längere Zeit gekocht. Nach dem Wiederausfällen mit Salzsäure wird die blendend weisse, aus verfilzten Nadelchen bestehende Säure entweder aus einem Gemisch von verdünnter (40-proc.) heißer Essigsäure und Salzsäure oder aus kochendem Alkohol, dem etwas Salzsäure zugesetzt ist, um-

<sup>1)</sup> P. Friedländer, diese Berichte 15, 2683 [1882].

<sup>2)</sup> v. Baeyer und Bloem, diese Berichte 15, 2151 [1882].

krystallisiert. Im ersteren Falle erhält man prachtvolle, silberglänzende, farblose Nadeln, im letzteren beim langsamem Abkühlen kleine, glänzende, wohl ausgebildete, flache Prismen, die unter heftigem Aufschäumen bei 266—267° schmelzen.

Durch diesen Schmelzpunkt erweist sich die Säure mit der Kynurensäure (Schmp. 265—266°), die O. Schmiedeberg und O. Schultzen<sup>1)</sup> aus dem Hundeharn darstellten, identisch, während M. Kretschy<sup>2)</sup> den Schmelzpunkt seiner Hundeharn-Säure zu 257—258° angibt. Verschiedene Anzeichen, so z. B. die Zersetzung der amoniakalischen Lösung der Säure bei Sommertemperatur nach eintägigem Stehen, deuten darauf hin, dass M. Kretschy eine noch nicht vollkommen reine Säure unter Händen gehabt hat; vielleicht hat er auch an einer solchen, von ihm für rein gehaltenen Säure seine Schmelzpunktbestimmungen ausgeführt.

Die Analyse einer aus Alkohol krystallisierten Probe, die nach dem Trocknen bei 150° keine Gewichtsabnahme zeigte, also kein Krystallwasser enthielt, ergab folgende Werthe:

$C_{10}H_7NO_3$ . Ber. C 63.49, H 3.70, N 7.41.

Gef. » 63.39, » 3.82, » 7.52.

Nach dem Ergebniss dieser Analyse habe ich mich darauf beschränkt, da die Säure eingehend schon von den oben genannten Forschern beschrieben worden ist, die Identität mit der aus dem Hundeharn erhaltenen Säure durch die Jaffé'sche Reaction<sup>3)</sup> und durch die Ueberführung in Kynurin nachzuweisen.

Behandelt man die synthetische Säure mit Salzsäure und Kaliumchlorat in der Wärme, so spaltet sie Kohlensäure ab und geht nach M. Jaffé in ein Tetrachloroxykynurin über, das hauptsächlich den organischen Trockenrückstand der Einwirkung ausmacht. Befeuchtet man diesen mit Ammoniak, so färbt er sich zuerst braungrün und dann smaragdgrün.

Durch diese Probe lassen sich selbst sehr kleine Mengen Kynurensäure nachweisen.

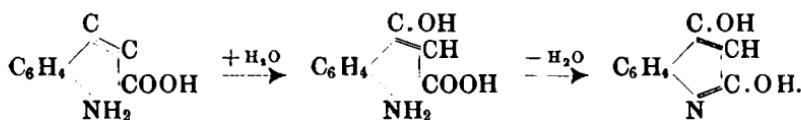
Beim Schmelzen der synthetischen Säure wird Kohlensäure abgespalten, die sich durch Einleiten in Barytwasser nachweisen lässt; in dem erstarrten Rückstand, der sich fast ganz in Aceton spielend leicht auflöst, erkennt man nach dem UmkrySTALLISIREN aus sehr verdünntem Alkohol das Kynurin durch den Schmp. 201° und durch die blutrote Eisenchloridreaction der  $\gamma$ -Oxychinoline. Die erhaltenen Krystalle waren wasserhaltig und strahlig, von einem Punkte aus angeordnet, krystallisiert. Sie schmolzen lufttrocken zwischen 65° und 70° und nach dem Trocknen auf 110° bei 201°.

<sup>1)</sup> O. Schmiedeberg und O. Schultzen, Ann. d. Chem. 164, 155.

<sup>2)</sup> M. Kretschy, Monatsh. f. Chem. 2, 60.

<sup>3)</sup> M. Jaffé, H. 7, 399.

Es wurde oben der Thatsache Erwähnung gethan, dass sich bei der Condensation des Formylesters etwas Amidophenylpropiolsäure zurückbildet, die zuerst ein Molekül Wasser aufnimmt, dann ein Molekül Wasser abspaltet und in  $\alpha$ - $\gamma$ -Dioxychinolin übergeht:



Eine ähnliche Einwirkung auf die zurückgebildete Amidophenylpropiolsäure spielt sich ab, wenn man die überschüssige Salzsäure enthaltende Mutterlauge, aus welcher die Rohkynurensäure ausgefällt war, auf ein kleines Volumen eindampft. Schon beim Eindampfen, noch mehr aber beim langsamem Erkalten, scheidet sich eine chlorhaltige Substanz in feinen Nadeln ab, die zwar noch in Natronlauge, aber nicht mehr in Sodalösung oder Ammoniak löslich sind. Diese Substanz ist ein Gemenge von wenig Kynurensäure und  $\gamma$ -Chlor- $\alpha$ -Oxychinolin. Durch Digeriren mit Sodalösung lassen sie sich trennen.

Das nicht gelöste Chloroxychinolin krystallisiert aus verdünntem Alkohol in feinen, seideglänzenden, blättchenartigen Nadeln vom Schmp. 245° und ist mit dem von v. Baeyer und Bloem auf gleichem Wege erhaltenen Producte identisch.

Weit leichter als der Ameisensäurerest, lässt sich die Acetylgruppe in den o-Amidophenylpropiolsäureester einführen. Schon beim Eintragen desselben in etwa die 6—8-fache Menge Essigsäureanhydrid und gelinden Erwärmern krystallisiert der Acetyl-o-amidophenylpropiolsäureester in feinen, weissen, concentrisch gruppirten Nadelchen aus. Schmp. 124°.

$C_{13}H_{13}O_3N$ . Ber. N 6.06. Gef. N 6.19.

In den meisten Lösungsmitteln ist er leicht löslich, schwerer in heissem Wasser.

Nach den Gesetzmässigkeiten der von mir beschriebenen Oxychinolinsynthesen<sup>1)</sup> war zu erwarten, dass dieser Ester in zweideutigem Sinne — unter Bildung eines  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Oxychinolins — reagiren würde, weil Säure- und Carbonyl-Rest nach dem Typus .CO.CH<sub>2</sub>.R zusammengesetzt sind. Hierbei ging ich wieder von der Voraussetzung aus, dass bei der Condensation eine Wasseraufnahme und die Bildung eines intermediären Acetyl-o-amidobenzoylessigesters stattfinden würde.

<sup>1)</sup> R. Camps, diese Berichte 32, 3228 [1899]; Arch. f. Pharm. 237, 659—691.

Dies trifft auch zu. Als  $\gamma$ -Oxychinolin bildet sich eine in der  $\alpha$ -Stellung methylirte Kynurensäure, statt der erwarteten Chinolonsäigssäure<sup>1)</sup> aber entsteht als  $\alpha$ -Oxychinolin ihr Spaltungsproduct, das  $\alpha$ -Oxy- $\gamma$ -Methylchinolin. Der Acetyl- $\alpha$ -amidozenzoylester scheint, nach dieser Richtung reagirend, unter Verseifung und Kohlensäureabspaltung in das Acetyl- $\alpha$ -amidoacetophenon übergegangen zu sein. Diesem verdanken das Lepidone wie auch das in Spuren auftretende  $\gamma$ -Oxychinaldin ihre Entstehung.

Wenn man eine heiss bereitete Lösung von 3 g Acetylamido-phenylpropiolester in 60 ccm Alkohol und 300 ccm Wasser nach Zusatz von 5 g Natriumhydroxyd (in 15 ccm Wasser gelöst) 2–3 Stunden am Rückflusskühler gekocht hat und dann auf ein kleines Volumen (50 ccm) eindampft, so scheidet sich alsbald beim Erkalten ein krystallinisches Product ab, dessen Menge sich beim Abstumpfen der alkalischen Flüssigkeit durch verdünnte Salzsäure noch etwas vermehrt. Aus heissem Alkohol krystallisiert es in blättchenartigen Nadeln vom Schmp. 223°, die mit dem von Knorr<sup>2)</sup> beschriebenen und später von mir erhaltenen  $\alpha$ -Oxy- $\gamma$ -Methylchinolin identisch sind. (Ausbeute 0.4 g.)

Versetzt man die schwach alkalisch reagirende Mutterlauge, aus welcher das Lepidone ausgefallen war, mit Salzsäure, so fällt ein reichlicher krystallinischer Niederschlag aus, der beim Behandeln mit Sodalösung zum grössten Theil gelöst wird. Der in Sodalösung unlösliche geringe Rückstand krystallisiert aus verdünntem Alkohol in feinen, von einem Punkte aus concentrisch angeordneten Nadeln vom Schmp. 228°. Ueber seine Constitution habe ich mir bis jetzt kein Bild machen können, da es an Material fehlt. Die Vermuthung, dass diese Substanz das  $\gamma$ -Oxychinaldin vom Schmp. 231° sein könnte, hat sich nicht bestätigt, denn Letzteres ist in kaltem Alkohol weit leichter löslich und ist auch durch die schöne Eisenchloridreaction erkennbar, die der Substanz vom Schmp. 228° fehlt.

Die aus der Sodalösung durch verdünnte Salzsäure ausgefällte krystallinische Säure wird zuerst aus heißer, verdünnter Salzsäure und dann aus viel heissem Alkohol umkrystallisiert.

Kleine, derbe, prismatische Krystalle, die nach dem Trocknen ein sandiges, krystallinisches Pulver bilden. Sie schmelzen bei 247–248° unter Aufschäumen und sind die  $\alpha$ -methylirte Kynurensäure (Ausbeute 1.2 g), identisch mit der von Conrad und Limpach<sup>3)</sup> aus dem entsprechenden Aldehyd durch Oxydation mit Kaliumpermanganat dargestellten  $\gamma$ -Oxychinaldin- $\beta$ -Carbonsäure vom Schmp.

<sup>1)</sup> E. Besthorn und E. Garben, diese Berichte 33, 3439 [1900].

<sup>2)</sup> L. Knorr, Ann. d. Chem. 236, 70.

<sup>3)</sup> Conrad und Limpach, diese Berichte 21, 1975 [1888].

245°, die später v. Niementowski<sup>1)</sup> durch 80-stündiges Erhitzen von Anthranilsäure und Acetessigester auf 130—160°, neben Körpern unbekannter Constitution, als Hauptproduct isoliren konnte.

Um einen weiteren Beweis der Identität zu erbringen, habe ich die Säure vom Schmp. 247—248° bis zum Schmelzen und Aufhören der Kohlensäureentwickelung, die durch Barytwasser nachgewiesen wurde, erhitzt. Aus heissem, mit wenig Alkohol versetztem Wasser krystallisierte der Rückstand in feinen, verfilzten, glänzenden Nadeln, die nach dem Trocknen auf 110° bei 231° schmolzen, die blutrote Eisenchloridreaction gaben und sich dadurch als  $\gamma$ -Oxychinaldin kennzeichneten.

---

#### 414. A. Peratoner und R. Spallino. Ueber das sogenannte Jodacetylen.

(Eingegangen am 5. August 1901.)

Bekanntlich ist von den beiden, in der chemischen Literatur verzeichneten Jodacetylenen,  $C_2HJ$ , das giftige, schauderhaft riechende, von Baeyer<sup>2)</sup> gefundene, durch Nef's schöne Versuche als Dijodsubstitutionsproduct  $C_2J_2$  erkannt worden<sup>3)</sup>. Das andere, von Paternò und Peratoner<sup>4)</sup> kurz beschriebene, stellte ein nicht giftiges, angenehm riechendes, niedrig siedendes Oel dar, welches seiner Eigenschaften wegen, nach Nef der Acetylenreihe  $JC:CH$  angehören soll, im Gegensatz zu den anderen, giftigen, übelriechenden (resp. selbstentzündlichen) Halogenderivaten  $C_2HCl$ ,  $C_2HBr$ ,  $C_2J_2$ , welche als Derivate des Acetylids  $H_2C:C$  betrachtet werden<sup>5)</sup>.

Wenn man von den halogenirten Alkylacetylenen absieht, die von Nef ebenfalls als nach der Formel  $R.C:C.X$  constituitirt befunden wurden<sup>6)</sup>, so ist nun das Jodacetylen von Paternò und Peratoner das einzige unter den halogenirten Acetylenen, welches von den anderen durch seine Eigenschaften von Grund aus abweicht. Seine Existenz war darum von grösster Bedeutung für die theoretischen Anschauungen Nef's über die zwei Reihen Kohlenwasserstoffe  $C_2H_2$  und deren Abkömmlinge, nämlich des Acetylens  $HC:CH$  und des isomeren Acetylids  $H_2C:C$  mit zweiwerthigem Kohlenstoffatom, und spielte indirect eine nicht kleine Rolle beim

---

<sup>1)</sup> v. Niementowski, diese Berichte 27, 1396 [1894].

<sup>2)</sup> Diese Berichte 18, 2274 [1885].

<sup>3)</sup> Ann. d. Chem. 308, 325.

<sup>4)</sup> Gazzetta chim. ital. 19, 587.

<sup>5)</sup> Ann. d. Chem. 298, 332, 361.

<sup>6)</sup> Ann. d. Chem. 308, 264.