

473. Gustav Heller: Ueber das Verhalten der Gruppierung N.C.N gegen Acylierungsmittel.

[Mittheilung aus dem chemischen Laboratorium der Universität Erlangen.]

(Eingegangen am 14. Juli 1904.)

Es ist durch einige experimentelle Thatsachen bekannt geworden, dass Moleküle, in welchen die Gruppierung N.C.N vorkommt, in den meisten Fällen eine bemerkenswerthe Unbeständigkeit gegen Acylierungsmittel besitzen.

Betreffs des Verhaltens cyclischer Verbindungen mit der Gruppierung .NH.CH:N. vergleiche die Arbeiten von E. Bamberger und B. Berlé¹⁾ über Benzimidazol und Glyoxalin, ferner St. v. Niementowski²⁾, sowie O. Fischer³⁾ über Naphtimidazol.

Sehr augenfällig wird die Verschiedenheit in den Festigkeitsverhältnissen bei Glyoxalin, Benzimidazol und α,β Naphtimidazol, wenn man die Reaction der Verbindungen in Pyridinlösung hinzunimmt. Es ergibt sich dann, dass unter gleichen Versuchsbedingungen die erstere Substanz sowohl bei der Schotten-Baumann'schen (wie bereits von Bamberger constatirt ist), als auch bei der Deninger'schen Reaction aufgespalten wird, während Benzimidazol nur in der alkalischen Lösung gespalten wird und Naphtimidazol unter beiden Versuchsbedingungen beständig ist. Damit ist ein recht deutlicher Beweis erbracht für die von mir schon früher gegebene Ausführung⁴⁾, dass ein principieller Unterschied zwischen der sterischen Hinderung bei Substituenten mit Orthostellung und der sogenannten Fernwirkung nicht besteht, sondern auf die Modificirung der Molekularschwingung zurückzuführen ist, welche die einzelnen Theile des Moleküls je nach Veränderung der anderen Theile oder durch Eintritt von Substituenten erleiden. (Vergl. den von A. Klages⁵⁾ constatirten Einfluss der Alkyle auf die Reactionsfähigkeit bei den Styrolen der Mesitylenreihe.)

Nicht beständig ist das Benzimidazol bei der Acetylierung mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat, wobei Diacetylorthophenylen-diamin entsteht.

Das Verhalten der gleichen Gruppierung .NH.CH:N. bei offener Kette, wie sie in den Formamidinen vorkommt, ist von Zwingenberger und Walther⁶⁾ untersucht worden, und sie haben constatirt, dass bei verhältnissmässig gelinde verlaufenden Versuchsbedingungen der Acylierung eine Aufspaltung stattfindet, wobei Acetanilid, bezie-

¹⁾ Ann. d. Chem. 273, 343.

²⁾ Diese Berichte 32, 1460 [1899].

³⁾ Diese Berichte 34, 932 [1901].

⁴⁾ Ann. d. Chem. 332, 251, 294.

⁵⁾ Diese Berichte 37, 925 [1904].

⁶⁾ Journ. für prakt. Chem. [2] 57, 220.

hungsweise Benzanilid resultiren. Die Versuche wurden wiederholt, um die etwaige Existenz von Zwischenproducten nachzuweisen, und zwar mit Ansätzen, welche, wie aus späteren Versuchen erhellt, sich hierfür geeignet erweisen sollten. Die Acetylierung führte aber ebenfalls zur Aufspaltung, wobei die Bildung von Acetanilid constatirt wurde, während eine andere Substanz nicht vorhanden war. Die Benzoylierung, welche durch Erhitzen mit Benzoësäure und benzoësaurem Natrium in Benzollösung ausgeführt wurde, — ein Verfahren, das bei nur schwach basischen Verbindungen die Acylierung bewirkt, — lieferte das benzoësaure Salz der Formamidinbase, welches auch bei höherer Temperatur gegen Acylierungsmittel sehr beständig ist.

Hieran schliesst sich naturgemäss das Verhalten der Verbindungen vom Typus $\text{NH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{NH}\cdot$, der sogenannten Diphenaminbasen. Die Acylierungsversuche, welche bereits von verschiedener Seite angestellt sind (vergl. A. Eibner¹⁾, C. A. Bischoff²⁾), sind stets so verlaufen, dass die Aufspaltung des Complexes unter Bildung von Acylaniliden constatirt wurde, wobei die CH_2 -Gruppe als Formaldehyd austrat. Es gelingt indessen, die Reaction so zu leiten, dass beide Imidoreste unter Erhaltung des Moleküls acyliert werden; für die Acetylierung erwies sich die Liebermann'sche Methode als anwendbar, wobei allerdings ein Theil der Diphenaminbasen bereits gespalten wird; nebenher bildet sich aber eine ölige Acetylverbindung von charakteristischen Eigenschaften. Nur in einem Falle, nämlich bei dem Formaldehydderivat der Anthranilsäure, gelang die Isolirung eines krystallisirten Productes³⁾. Die Benzoylierung war in der Art realisirbar, dass die Substanzen mit Benzoësäure und etwas benzoësaurem Natrium unter Zugabe von so viel Benzol auf dem Wasserbade erhitzt wurden, dass in der Hauptsache Lösung erfolgte. Das Natriumsalz verschwindet dabei nach einiger Zeit ebenfalls, und es lässt sich dann das Benzoylproduct isoliren unter der Vorsicht, dass mineralsaure und alkalische Agentien dabei vermieden werden.

Die entstandenen Acylverbindungen verhalten sich anders als die Acylderivate der Imidazole und werden durch längeres Kochen mit Wasser, durch Säuren und Alkalicarbonate bei Zimmertemperatur allmählich, durch verdünnte Alkalien sofort gespalten, und zwar die Acetylverbindungen unter Bildung der Acylderivate der einfachsten Basen; die Benzoylverbindungen werden durch Alkalien in gleichem Sinne zerlegt, durch Mineralsäuren dagegen bilden sich basische Producte, die anscheinend einer ähnlichen Umlagerung, wie sie von Eberhard und Welter⁴⁾ für die einfachsten Diphenaminbasen festgestellt

¹⁾ Ann. d. Chem. 302, 351.

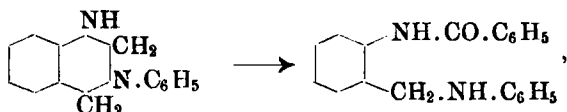
²⁾ Diese Berichte 31, 3245 [1898].

³⁾ Ann. d. Chem. 324, 125.

⁴⁾ Diese Berichte 27, 1811 [1894].

ist, ihre Entstehung verdanken. Bei der äusserst mühsamen Darstellung der reinen Verbindungen konnte die nähere Untersuchung nicht ausgeführt werden. Mit den von ebengenannten Autoren dargestellten Amidomethanbasen sind die in Frage stehenden Körper nicht identisch. (Das bisher noch nicht dargestellt gewesene Diamidodiäthoxydiphenylmethan wird später beschrieben werden.)

Unter den cyclischen Verbindungen mit der Gruppierung der Diphenaminbasen wurde als leichtest zugängliche Substanz das Phenyl-tetrahydrochinazolin mit der Kette $\text{NH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{NR}$ untersucht. Das primäre Benzoylderivat war auch hier nicht darstellbar wegen des stark basischen Charakters der Hydroverbindung. Die Labilität des Ringes zeigte sich aber sofort, als die Benzoylirung in Pyridinlösung vorgenommen wurde. Es entstand in der Hauptsache *o*-Benzoyl-amidobenzylanilin,

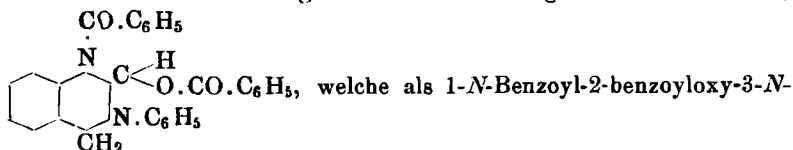


neben geringen Mengen eines Dibenzoylproductes. Der angeführte Fall ist um so merkwürdiger, als der Tetrahydrochinazolinring durch Hydrirung mit Natrium entsteht.

Nicht geprüft ist ferner das Verhalten der Gruppierung $\text{N}:\text{C}:\text{N}$ gegen Acylierungsmittel. Für den Versuch schien mir das Carbodip-tolyimid am geeignetsten zu sein. Eine Loslösung des Kohlenstoffatoms findet hier nicht statt, sondern Addition, indem bei der Benzoylirung die Elemente der Benzoësäure zutreten unter Bildung von Benzoyldi-*p*-tolylharnstoff; daneben bildet sich durch einfache Wasseraddition Di-*p*-tolylharnstoff.

Bei der Acetylirung liefert die Carbobase Acetyldi-*p*-tolylharnstoff.

Als cyclische Verbindung wurde das Orexin geprüft mit der Gruppierung $\text{N}:\text{CH}\cdot\text{NR}$, und sein Verhalten steht dem des Carboditolyimids nahe, da es die Elemente des Benzoësäureanhydrids addirt und damit eine Verbindung von anscheinend folgender Formel bildet,



phenyl-tetrahydrochinazolin zu bezeichnen ist.

Wie man aus Vorstehendem ersieht, ist die Labilität der Gruppierung $\text{N}\cdot\text{C}\cdot\text{N}$ gegen Acylierungsmittel gebunden an das Vorhandensein einer Imidogruppe und eines Wasserstoffatoms am Kohlenstoff,

aber durch die übrigen Atomgruppen beeinflusst; mit wachsender Hydrirung bleibt die Labilität erhalten; indess gelingt es manchmal, die primären Acyilirungsproducte zu fassen. Ist keine Imidogruppe vorhanden und der Kohlenstoff drei- oder vier-fach gebunden, so hat das Molekül die Neigung, in Harnstoffderivate überzugehen, welche bekanntlich im allgemeinen eine festere Structur besitzen.

Experimenteller Theil.

(In Gemeinschaft mit Alfred Kühn.)

Benzoylirung des Glyoxalins¹⁾. 1 Theil Glyoxalin wurde in der fünffachen Menge Pyridin gelöst und etwas mehr als 2 Moleküle Benzoylchlorid unter Kühlung zugegeben. Nach einigem Stehen wurde mit Wasser versetzt, wobei ein Oel ausfiel, welches bald krystallinisch wurde. Aus Alkohol und Wasser schied sich die Substanz in langen, weissen Nadeln ab, aus Chloroform und Ligroin in mehrseitigen Plättchen vom Schmp. 202—203°, welche identisch sind mit Dibenzoyldiaminoäthylen²⁾. Die geschmolzene Substanz wird bei weiterem Erhitzen wieder fest, wobei sich die von Bamberger beschriebene isomere Verbindung bildet.

0.1502 g Sbst.: 0.3965 g CO₂, 0.074 g H₂O. — 0.1196 g Sbst.: 11.5 ccm N (19°, 733 mm).

C₁₆H₁₄O₂N₂. Ber. C 72.2, H 5.3, N 10.5.

Gef. » 72.09, » 5.4, » 10.66.

Benzoësaures Glyoxalin. Bei der folgenden Benzoylirungsmethode resultirte wegen des stark basischen Charakters des Glyoxalins nur das benzoësaure Salz. 2 g Glyoxalin wurden mit 10 g Benzoësäure, 1 g benzoësaurem Natrium und 10 g Benzol auf dem Wasserbade im offenen Kolben erhitzt, wobei sich allmählich auch das Natriumsalz löste und das Benzol wieder abdunstete. Nach 4—5 Stunden wurde mit Wasser versetzt, mit Sodalösung neutralisirt und im Vacuum verdunstet. Der Rückstand wurde mit Aether extrahirt, und aus der Lösung schieden sich wasserhelle Krystalle vom Schmp. 99° ab. Dieselben waren in Wasser, Alkohol, Chloroform leicht, in Ligroin schwer löslich. Die Eigenschaften der Substanz waren die des benzoësauren Salzes des Glyoxalins.

0.1903 g Sbst.: 25.7 ccm N (19°, 735 mm).

C₁₀H₁₀O₃N₂. Ber. N 14.74. Gef. N 14.98.

¹⁾ Glyoxalin wird am besten nach Behrend (Ann. d. Chem. 277, 338) dargestellt, fractionirt und aus Benzol umkrystallisirt.

²⁾ Ann. d. Chem. 273, 352.

Benzoylirung des Benzimidazols¹⁾; vergl. Bamberger und Berlé²⁾. Die Benzoylirung in Pyridinlösung erfolgte leicht und glatt unter obigen Bedingungen, und die erhaltene Substanz zeigte die Eigenschaften des beschriebenen Benzoylbenzimidazols.

Benzoylirung des α, β -Naphthimidazols. In Pyridinlösung resultirte dasselbe Benzoylderivat, welches sich nach O. Fischer³⁾ gleichfalls in alkalischer Lösung bildet. Der Schmp. ist 126°. Die grössere Beständigkeit des Naphthimidazolringes überträgt sich auch auf das Derivat; denn während Benzoylbenzimidazol von verdünnter Natronlauge schon bei Zimmertemperatur sehr rasch verseift wird, ist diese Verbindung in der Kälte bedeutend beständiger und wird erst nach längerer Zeit, rascher beim starken Erwärmen, gelöst unter Regenerirung des Naphthimidazols.

Acetylirung des Benzimidazols. 1 Theil Benzimidazol wurde mit 6 Theilen Essigsäureanhydrid und 1 Theil Natriumacetat unter Rückfluss 1 Stunde erhitzt. Die mit Wasser versetzte Schmelze schied allmählich farblose Krystalle vom Schmp. 186° ab, welche identisch waren mit einem Präparat von Diacetyl-o-phenylendiamin.

0.168 g Sbst.: 22 ccm (19.5°, 742 mm).

$C_{10}H_{12}O_2N_2$. Ber. N 14.6. Gef. N 14.64.

Acylirung des Formamidins. Die ergiebigste Darstellungsmethode der Substanz ist die von Walther⁴⁾ angegebene aus 2 Mol. Anilin und 1 Mol. Orthoameisensäureester; man erhitzt besser mehrere Stunden und erhält dann gegen 90 pCt. der theoretischen Ausbeute.

Die Acetylirung nach der Liebermann'schen Methode lieferte lediglich Acetanilid ohne Andeutung anderer Producte.

Bei der Benzoylirung in Benzollösung resultirte eine schwer lösliche Substanz, die zunächst mit Benzol ausgezogen wurde, um Benzoëssäure zu entfernen. Das Restirende wurde mit heissem Ligroïn extrahirt, woraus sich die Substanz in langen Nadeln ausschied. Dieselbe ist in Wasser, Aether und Benzol schwer löslich, in heissem Alkohol leicht löslich und schmilzt bei 177—178°. Durch Sodalösung wird Diphenylformamidin abgeschieden. Die Verbindung ist das Salz der Base mit 2 Molekülen Benzoëssäure.

0.130 g Sbst.: 0.3498 g CO_2 , 0.0646 g H_2O . — 0.1254 g Sbst.: 7.3 ccm N (19°, 734 mm).

$C_{27}H_{24}O_4N_2$. Ber. C 73.63, H 5.45, N 6.36.

Gef. » 73.40, » 5.51, » 6.46.

¹⁾ Benzimidazol wird besser so isolirt (vergl. diese Berichte 11, 826 [1878]), dass man die Reactionsmasse in Wasser giesst, mit Soda neutralisirt und aus heissem Wasser umkrystallisirt.

²⁾ Ann. d. Chem. 273, 360. ³⁾ Diese Berichte 34, 932 [1901].

⁴⁾ Journ. für prakt. Chem. [2] 53, 473.

Acylierung des Di-*p*-toluidinomethans. Zu der früher¹⁾ gegebenen Beschreibung ist zu bemerken, dass die Erscheinung der geringsten Löslichkeit der Acetylverbindung bei 35° am besten zu beobachten ist, wenn man das Oel 1—2 Minuten mit heissem Wasser kocht, dann rasch abkühlt, zur Klärung eventuell mit etwas Thierkohle schüttelt und filtrirt. Die gleiche Erscheinung ist von Fittig und Zauner²⁾ beim Dimethylvalerolacton, von Kiliani und Klee-
mann³⁾ beim Caprolacton und von Michael⁴⁾ beim essigsauren Anilin beobachtet worden.

Zur Benzoylierung ist zuzufügen, dass man zweckmässig mit Chloroform statt Aether aufnimmt; man giesst nach Entfernung der Benzoesäure durch essigsaures Natrium und Soda die Chloroformschicht durch ein trocknes Filter, concentrirt etwas mittels Luftstroms und fügt dann allmählich Lignoïn zu bei starker Kühlung; es erfolgt langsam Krystallisation, wobei die ersten Ausscheidungen verworfen werden. Die Analyse der an der Luft getrockneten Verbindung (im Exsiccator tritt leicht Verharzung ein) ergab, dass Dibenzoyldi-*p*-toluidinomethan von der Formel $\text{CH}_2 \left(\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_3 \end{smallmatrix} \right)_2$ vorlag.

0.131 g Sbst.: 0.3838 g CO₂, 0.0758 g H₂O. — 0.2025 g Sbst.: 12.4 ccm N (24.5°, 741 mm).

C₂₉H₂₆O₂N₂. Ber. C 80.1, H 6.0, N 6.45.
Gef. » 79.9, » 6.4, » 6.60.

Erhitzt man die Substanz mit der 15-fachen Menge verdünnter Salzsäure (1:3), so erfolgt Lösung. Beim Abkühlen scheidet sich ein Gemenge von Benzo-*p*-toluidid und geringen Mengen eines salzsauren Salzes ab; der Rest wird aus der Mutterlauge durch Concentriren gewonnen. Die Substanz wird aus wenig Wasser unter Zugabe von Salzsäure zum Filtrat umkrystallisirt und sondert sich allmählich in pilzculturähnlichen, aus feinen Nadeln bestehenden Aggregaten ab. Gegen 100° erweichen sie, indem anscheinend Krystallwasser weggeht; bei 142° wiederholt sich dieser Vorgang. Die Substanz wird dann wieder fest und schmilzt erst bei 212°. Zur näheren Untersuchung reichte das Erhaltene nicht aus.

Dibenzoyldi-*p*-phenetidylmethan. Abweichend von der früheren Angabe wurde der Schmp. bei 83—84° gefunden. Die Substanz krystallisirte sehr schwierig und konnte nicht immer mit Sicherheit erhalten werden.

0.1432 g Sbst.: 7.7 ccm N (18°, 742 mm).

C₃₁H₃₀O₄N₂. Ber. N 5.7. Gef. N 6.0.

¹⁾ Ann. d. Chem. 324, 119.

²⁾ Ann. d. Chem. 255, 95.

³⁾ Diese Berichte 17, 1300 [1884].

⁴⁾ Diese Berichte 19, 1391 [1886].

Bei der Spaltung mit verdünnter Salzsäure war Benzoylphenetidid nicht bestimmt nachweisbar. Dagegen wurden zwei basische Verbindungen beobachtet. Das salzsaure Salz der einen schied sich aus der Lösung beim Erkalten aus und die daraus gewonnene Base schmolz nach wiederholtem Umkrystallisiren bei 202—203°.

Benzoylirung des Dihydroorexins. 2 g Base in der 8-fachen Menge Pyridin wurden unter Kühlung mit 3.2 g Benzoylchlorid versetzt und nach mehrstündigem Stehen verdünnte Salzsäure zugefügt, wobei sich ein Oel ausschied, welches bald krystallinisch wurde. Nach dem Verreiben mit Sodalösung wurde das Gemenge der Verbindungen mit warmem Aether extrahirt, wodurch *o*-Benzoylamido-benzylanilin in Lösung geht. Die ätherische Lösung wurde mit Alkohol versetzt, der Aether verdampft; die Substanz scheidet sich dann beim Erkalten in sternförmig vereinigten Nadeln ab. Sie war in allen Eigenschaften identisch mit der von Gabriel und Posner¹⁾ beschriebenen Verbindung.

0.0972 g Sbst.: 7.8 ccm N (17°, 737 mm).

$C_{20}H_{18}ON_2$. Ber. N 9.27. Gef. N 9.02.

Der in Aether ungelöste Rückstand löst sich in Alkohol verhältnissmässig schwer, leicht in heissem Ligroin und Toluol, aus dem er in kleinen, viereckigen Plättchen krystallisirt. Schmp. 201—203°. Einer Stickstoffbestimmung nach ist die Substanz Dibenzoylamido-benzylanilin.

0.0902 g Sbst.: 5.6 ccm N (19°, 739 mm).

$C_{27}H_{22}O_2N_2$. Ber. N 6.89. Gef. N 6.92.

Die Acetylirung lieferte ein unbestimmtes Resultat, da sowohl die Acetylverbindung als deren Spaltungsproducte nicht krystallisirten.

Benzoylirung des Carbodi-*p*-tolylimids. 1 Theil Base (niedrig schmelzende Modification), 5—6 Pyridin, 2 Mol.-Gew. Benzoylchlorid; das mit verdünnter Salzsäure ausgefällte Product wird sehr bald krystallinisch. Man kocht die Masse zunächst mit Benzol aus, wobei Benzoyldi-*p*-tolylharnstoff in Lösung geht (Rückstand A). Die Substanz wird am besten aus Aceton umkrystallisirt, woraus sie sich in feinen Nadeln abscheidet, und schmilzt bei 152—153°. Sie ist in heissem Benzol und Alkohol leicht löslich, in Aether und Ligroin schwer.

0.1583 g Sbst.: 0.445 g CO_2 , 0.0827 g H_2O . — 0.1633 g Sbst.: 12 ccm N (23°, 743 mm).

$C_{27}H_{20}O_2N_2$. Ber. C 76.73, H 5.8, N 8.1.

Gef. » 76.67, » 5.8, » 8.1.

Es wurde dann nach Schall²⁾ die Benzollösung des Carbodi-*p*-tolylimids mit Benzoësäurelösung versetzt, wobei sich eine mit der obigen identische Verbindung abschied.

¹⁾ Diese Berichte 27, 3524 [1894]. ²⁾ Journ. für prakt. Chem. 64, 261.

Der Rückstand A wurde mit Benzol nochmals ausgekocht, bis der Schmelzpunkt auf 260° gestiegen war. Durch Umkrystallisiren aus Eisessig wurde die Verbindung rein erhalten und erwies sich identisch mit einem aus Phosgen und *p*-Toluidin dargestellten Präparat von Di-*p*-tolylharnstoff.

0.1564 g Sbst.: 16.6 ccm N (26° , 743 mm).

$C_{15}H_{16}N_2O$. Ber. N 11.6. Gef. N 11.5.

Acetylirung des Carboditolylimids. Nach der Liebermann'schen Methode wurde ein öliges Product erhalten, welches mit Aether aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Aetzkalk getrocknet, in Benzollösung auf Zugabe von Lignoïn krystallisirte, aus Benzol in gefiederten, breiten Nadeln vom Schmp. 148° sich ausschied und der Analyse zufolge Acetyldi-*p*-tolylharnstoff ist. (Bamberger¹⁾ giebt als Schmp. 140° an)

0.1132 g Sbst.: 0.300 g CO_2 , 0.0652 g H_2O . — 0.1019 g Sbst.: 9.5 ccm N (24° , 745 mm).

$C_{17}H_{18}O_2N_2$. Ber. C 72.3, H 6.4, N 9.9.

Gef. » 72.2, » 6.4, » 10.2.

Benzoylirung des Orexins. 4.5 g Base wurden in 30 g Pyridin gelöst und unter guter Kühlung 12 g Benzoylchlorid langsam zugegeben, wobei geringe Rothfärbung eintrat. Nach mehrstündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde durch verdünnte Salzsäure ein röthliches Oel abgeschieden. Man kühlt stark, giesst die Flüssigkeit ab und wäscht mit Wasser und Soda. Nach Zugabe von etwas Alkohol wird das Product allmählich krystallinisch. Aus Alkohol oder Benzol scheidet sich die Verbindung in warzenförmig vereinigten Nadeln vom Schmp. 168 — 169° ab. Sie ist in Chloroform und Aceton leicht, in Lignoïn, Aether und Wasser schwer löslich und hat weder saure noch basische Eigenschaften. Der Analyse nach scheint sie 1-*N*-Benzoyl-2-benzoyloxy-3-*N*-phenyl-tetrahydrochinazolin zu sein.

0.1621 g Sbst.: 0.4577 g CO_2 , 0.074 g H_2O . — 0.1556 g Sbst.: 9.2 ccm N (21° , 737 mm).

$C_{28}H_{22}O_3N_2$. Ber. C 77.4, H 5.1, N 6.40.

Gef. » 77.0, » 5.1, » 6.52.

Kocht man die alkoholische Lösung der Verbindung mit alkoholischem Kali, so wird eine neue Substanz erhalten, welche, aus Benzol und Lignoïn umkrystallisirt, bei 116 — 117° schmilzt.

¹⁾ Diese Berichte 35, 1878 [1902].