

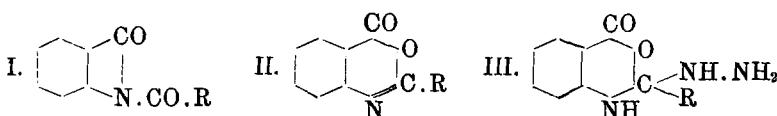
256. Gustav Heller und Hilde Lauth:

**Über die Konstitution der Aryl-anthrani<sup>le</sup>, Lactimide und Lactimone.**

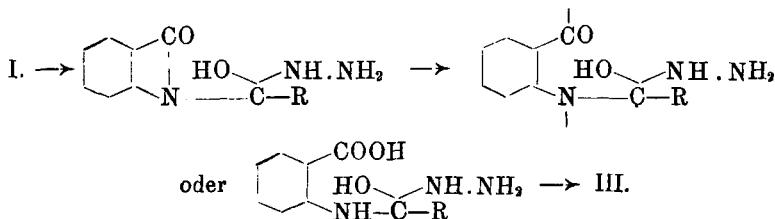
[Mitteil. aus d. Laborat. f. angew. Chemie u. Pharmazie d. Univ. Leipzig.]

(Eingegangen am 7. November 1919.)

Von den beiden für die Acyl-anthrani<sup>le</sup> in Gebrauch gewesenen Formeln I. und II. muß letztere nach einer von G. Heller<sup>1)</sup> aufgefundenen Reaktion als ausgeschlossen gelten. Es gelingt nämlich, Hydrazin an die Substanzen anzulagern und dadurch Verbindungen vom Typus III., (3-Aryl-3-hydrazino-[3,4-dihydrobenzoxazon]) zu erhalten, welche Lacton-Charakter besitzen und

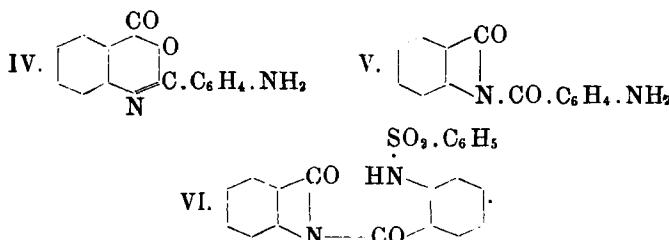


scheinbar Derivate des Symbols II. sind. Da aber Addition von Hydrazin an Substanzen mit einer derartigen Doppelbindung ausgeschlossen ist, so müssen sie sich vom Typus I. ableiten, wobei dann Anlagerung von Hydrazin, Ringöffnung und Zusammenschluß in anderem Sinne erfolgt und folgende Formeln als Zwischenprodukte anzunehmen sind:



Die früher bei Benzoyl-anthrani<sup>l</sup> und Acetyl-anthrani<sup>l</sup>, sowie Oxaryl- und Malonyl-bis-anthrani<sup>l</sup> studierte Reaktion ist zunächst auf das Anhydrid der Anthranoyl-anthrani<sup>lsäure</sup> und der Acetyl-anthrano<sup>yl-anthrani<sup>lsäure</sup> ausgedehnt worden. Erstere Substanz ist gelb, und es wird ihr vom Darsteller, G. Schröter<sup>2)</sup>, die dem Typus II entsprechende Formel zuerteilt, ohne daß hierfür ein Beweis erbracht wurde.</sup>

<sup>1)</sup> B. 48, 1183 [1915].      <sup>2)</sup> B. 40, 1619 [1907].



Durch Essigsäure-anhydrid läßt sich in dem erwähnten Anhydrid eine Acetylierung der Aminogruppe bewirken, und die entstehende Substanz kann nach E. Mohr<sup>1)</sup> auch durch Behandlung von Anthranoyl-antranilsäure mit überschüssigem Essigsäure-anhydrid gewonnen werden. Er nimmt ebenfalls ohne experimentellen Beweis den Typus IV. für die Verbindung an.

Um nun auch für diese komplizierteren Substanzen eine Entscheidung zwischen der Lactam- (V.) und der Lacton-Formel (IV.) zu treffen, wurden sie in alkoholischer Lösung bei 50° mit Hydrazinhydrat behandelt. Die Reaktion trat in beiden Fällen sofort ein, und es wurden farblose, gut krystallisierende Substanzen erhalten, die als Analoga des Additionsprodukts von Hydrazin an Benzoyl-antranil (III.) anzusehen und als 3-[*o*-Amino-phenyl] beziehungsweise 3-[*o*-Acetamino-phenyl]-3-hydrazino-[3,4-dihydro-benzoxazon] zu bezeichnen sind; denn auch sie lassen sich mit Alkali aufspalten, und zwar leichter als das Benzoyl-antranil-Derivat, und bilden beim Ansäuern mit Essigsäure das Lacton, wenn auch nicht ganz rein, wieder zurück.

Man darf danach wohl ganz allgemein annehmen, daß auch kompliziertere Acyl-antranile<sup>2)</sup> den viergliedrigen Ring enthalten, z. B. das auch früher schon so formulierte [*o*-(Benzoyl-sulf-amino)-benzoyl]-anthranil<sup>3)</sup> (VI.).

Wie bei den Acyl-antranilen sind auch bei Acylderivaten von Anhydriden anderer substituierter Amino-säuren mehrere Formeln diskutiert worden, so bei den Erlenmeyerschen Lactimiden, dem Benzoyl- und Acetyl-amino-zimtsäure-lactimid. Erstere Substanz wurde zuerst von Plöchl<sup>4)</sup> dargestellt, aber nicht richtig interpretiert, dann von Erlenmeyer jun.<sup>5)</sup> durch Kondensation von

<sup>1)</sup> J. pr. [2] 80, 537 [1909].

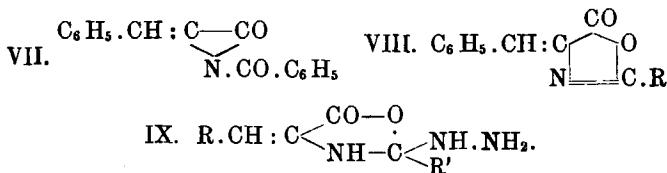
<sup>2)</sup> Siehe die Zusammenstellung von Acyl-antranilen in G. Heller, Über die Konstitution des Anthranils (Stuttgart, Enke), S. 76, Anm. 5.

<sup>3)</sup> G. Heller, B. 49, 530, 547 [1916].

<sup>4)</sup> B. 16, 2815 [1883].

<sup>5)</sup> A. 275, 3 [1893]; 307, 70 [1899]; B. 33, 2040 [1900].

Hippursäure und Benzaldehyd mittels Essigsäureanhydrids und Sodiumacetats erhalten und näher untersucht. Sie bilden sich in einer normal verlaufenden Perkinschen Synthese, die zur Benzoylamino-zimtsäure führt, aus der dann Wasser abgespalten wird unter Bildung eines von Erlenmeyer so genannten Lactimids. Da die Substanz monomolekular ist, wurde ihr die Formel VII. zuerteilt. Durch Erhitzen mit Mineralsäure sowohl als auch mit Alkali kann die Verbindung unter Wasseraufnahme in die Säure zurückverwandelt werden.



Völlig analog ist das aus Glykokoll, Benzaldehyd und Essigsäure-anhydrid entstehende Acetylamino-zimtsäure lactimid <sup>1)</sup>.

Später hat dann Erlenmeyer selbst seine Formulierung wieder angezweifelt im Hinblick auf die Untersuchung von Tafel und Enoch <sup>2)</sup> über Säure-amide und das Symbol VIII. aufgestellt. Diese zweite Anhydridformel entspricht völlig dem Typus II. für die Acyl-anthrane; Erlenmeyer jun. gibt ihr mit Rücksicht auf die große Bildungstendenz der fünfgliedrigen Ringsysteme vor dem dreigliedrigen Ringe den Vorzug und bezeichnet die Substanzen als Azlactone, von denen später von ihm und seinen Schülern durch Kondensation von Hippursäure mit Aldehyden noch eine Anzahl dargestellt worden sind <sup>3)</sup>. Erlenmeyer scheint bei Annahme der neuen Formel von der zuerst von Angeli und Angelico aufgestellten analogen Formel für das Benzoyl-anthraniil (Typus II.) nicht beeinflußt worden zu sein, da die Arbeit der genannten Autoren im selben Monate eingereicht worden ist.

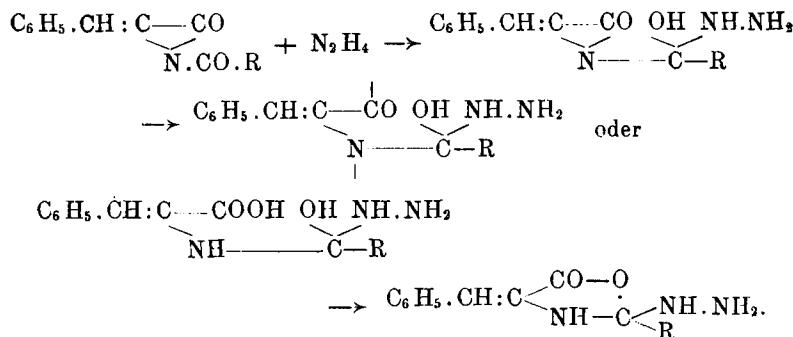
Durch Behandeln der Acetyl- und Benzoylamino-zimtsäure-anhydride mit Hydrazinhydrat konnte auch hier eine Entscheidung zwischen der Lacton- und Lactam-Formel zugunsten letzterer getroffen werden. Die Substanzen addieren Hydrazin; die entstehenden, gut krystallisierenden Verbindungen haben ebenfalls Lacton-Charakter und müssen die Formulierung IX. besitzen; sie sind also auch scheinbar Derivate des später von Erlenmeyer ange-

<sup>1)</sup> Erlenmeyer jun. und Früstuck, A. 284, 48 [1895].

<sup>2)</sup> B. 23, 103, 1550 [1890].

<sup>3)</sup> A. 275, 3 [1893]; 307, 70 [1899]; 337, 205 [1904].

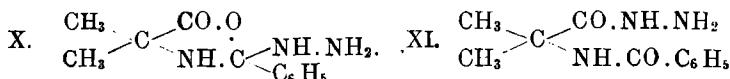
nommenen Symbols VIII. Da aber die gleichen Gründe gegen die Addition von Hydrazin an die Formel VIII. wie bei den Acyl-anthraniilen bezüglich des Typus II. sprechen<sup>1)</sup>, so muß auch hier die andere Formulierung mit dreigliedrigem Ringe den Derivaten zugrunde liegen und demnach der Vorgang in folgender Weise verlaufen:



Demnach dürften auch die übrigen, von Erlenmeyer beschriebenen analogen Substanzen die ursprünglichen Formeln mit dreigliedrigem Ring behalten.

Ferner hat Mohr aus benzoylierten Amino-säuren der Fettreihe bei etwas abgeänderten Bedingungen Anhydride erhalten, so aus dem Benzoyl-alanin, der Benzoylaminoo-isobuttersäure und dem Benzoyl-phenylalanin, und ihnen Formeln erteilt, die dem Typus II. und VIII. entsprechend gestaltet sind; er nennt die Substanzen Lactimone.

Um auch hier den Beweis für die Lactamformel zu erbringen, wurde das nach Mohr dargestellte Anhydrid der Benzoylaminoo-isobuttersäure gewählt und bei Zimmertemperatur mit Hydrazinhydrat behandelt. Man erhält eine farblose, krystallinische Substanz, welche die typischen Reaktionen der übrigen, hier dargestellten Hydrazinderivate gibt, Fehlingsche Lösung reduziert, sich mit Alkali aufspaltet und beim Ansäuern der Lösung mit Essigsäure wieder zurückbildet. Sie muß also in analoger Weise der Formel X. entsprechen.



Der Versuch, die Ausgangssäure durch Benzoylieren der Amino-isobuttersäure darzustellen<sup>2)</sup>, erwies sich als umständlich oder wenig ergiebig. Man erhält sie jedoch leicht und in guter Ausbeute, wenn

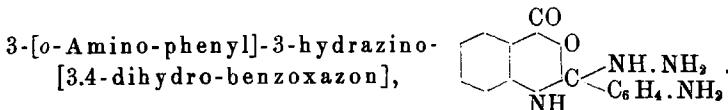
<sup>1)</sup> Vergl. B. 48, 1188 [1915].    <sup>2)</sup> E. Mohr, J. pr. [2] 81, 56 [1910].

man das Amino-isobuttersäurenitril in Pyridin benzoyliert und dann das Nitril verseift. Natronlauge und Soda erwiesen sich hierfür als ungeeignet; verreibt man aber das Nitril mit 50-proz. Schwefelsäure, so bildet sich anscheinend zuerst ein krystallisierendes Amid und nach dem Verdünnen und Kochen mit Wasser die Säure, welche beim Erkalten auskrystallisiert.

Da die Hydrazin-Derivate in allen Fällen isomer sind mit den Hydraziden der zugehörigen Säuren, so war es wünschenswert, ein solches darzustellen und sein Verhalten zu untersuchen. Bei den Acyl-antranilen war es nicht möglich, ein Hydrazid zu erhalten, da z. B. der Ester und das Amid der Benzoyl-antranilsäure mit Hydrazin nicht reagierten, und bei dem Versuch, das Chlorid der Säure durch Erhitzen mit Thionylchlorid zu erhalten, sich im wesentlichen Benzoyl-antranil bildete.

Die  $\alpha$ -Benzoylamino-isobuttersäure bildet dagegen ein Chlorid<sup>1)</sup>, welches von E. Mohr dargestellt worden ist, und dieses gibt mit Hydrazin in normaler Weise das Hydrazid XI., welches einen ganz anderen Schmelzpunkt zeigt und von dem Additionsprodukt des Hydrazins an das Anhydrid der Benzoylamino-isobuttersäure sicher verschieden ist. Auffallenderweise wird die Substanz auch von verdünntem Alkali in der Kälte leicht gelöst und scheidet sich nach Zugabe von Essigsäure wieder aus, wie ähnliches für Dihippuryl-hydrazin von Curtius<sup>2)</sup> angegeben worden ist. Diese Eigenschaft dürfte auf die zweimalige Anwesenheit der Gruppe .CO.NH. zurückzuführen sein.

### Versuche.



1 g Anthranoyl-antranilsäure-anhydrid wurde mit 20 Tln. Alkohol auf dem Wasserbade gelinde erwärmt und 1 g 50-proz. Hydrazinhydrat unter Umschütteln zugegeben. Die Verbindung geht allmählich in Lösung; man erhitzt noch kurze Zeit auf 50° und lässt erkalten. Das Reaktionsprodukt krystallisiert erst nach längerem Stehen in feinen, schwach gelben Nadeln aus, welche nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 200° unter Gasentwicklung und Färbung schmelzen. Die Substanz ist auch in heißem Eisessig und Chloroform leicht löslich, schwerer in heißem Benzol und Äther. Sie löst sich langsam in kalter, verdünnter Natronlauge und krystallisiert auf Zu-

<sup>1)</sup> J. pr. [2] 81, 68 [1910].    <sup>2)</sup> J. pr. [2] 52, 251 [1895].

satz von Essigsäure, wenn auch nicht ganz rein, wieder aus. Verdünnte Schwefelsäure löst schwer. Fehlingsche Lösung wird in der Kälte entfärbt und schwach grün gefärbt, in der Hitze tritt Reduktion ein.

0.1019 g Sbst.: 17.9 ccm N (14.5°, 760 mm).

$C_{14}H_{14}O_2N_4$ . Ber. N 20.74. Gef. N 20.62.

3-[*o*-Acetamino-phenyl]-3-hydrazino-[3.4-dihydro-benzoxazon].

Die Verbindung bildet sich, wenn man einen Teil feingepulvertes Acetanthranoyl-anthrancilsäure-anhydrid (Acet-anthranoyle-anthrancil) mit der fünfundzwanzigfachen Menge Alkohol und einem Teil Hydrazinhydrat auf dem Wasserbade bis 50° erwärmt. Die Reaktion erfolgt alsbald, und das Additionsprodukt krystallisiert schon aus, ehe die Substanz vollständig in Lösung gegangen ist. Man verröhrt 1/4 Stunde bei 50°, filtriert nach dem Erkalten und krystallisiert aus Alkohol um, wobei farblose, fadenartige Krystalle erhalten werden, welche bei 216° unter Aufschäumen schmelzen. Ausbeute 0.9 g = 82 % der Theorie.

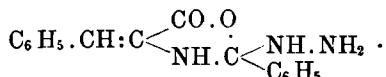
0.1579 g Sbst.: 0.3582 g CO<sub>2</sub>, 0.0699 g H<sub>2</sub>O. — 0.0530 g Sbst.: 8.15 ccm N (17.5°, 763 mm).

$C_{16}H_{16}O_3N_4$ . Ber. C 61.54, H 5.13, N 17.98.

Gef. » 61.87, » 4.91, » 17.88.

Die Verbindung ist auch in heißem Chloroform und Essigester leicht löslich, schwer in Benzol und Äther. Verdünnte Säure und Lauge lösen leicht. Letztere scheidet auf Zusatz von Essigsäure die Substanz nahezu rein wieder aus. Gegen Fehlingsche Lösung verhält sie sich wie die nicht acetylierte Verbindung. Mit Essigsäure erfolgt bei 1-stündigem Erwärmen im Wasserbade anscheinend Chinazolin-Bildung, doch ist die Substanz nicht ganz einheitlich.

2-Phenyl-2-hydrazino-4-benzal-5-keto-[tetrahydro-oxazol],



5.3 g Benzoylamino-zimtsäure-lactimid wurden mit 10 Tln. Alkohol gelinde erwärmt und ein Teil Hydrazinhydrat (50-proz.) zugegeben, worauf die Substanz in Lösung ging. Das Reaktionsprodukt krystallisiert langsam in farblosen Nadeln aus in einer Ausbeute von 75 % der Theorie. Es ist leicht löslich in heißem Alkohol, aus welchem es umgelöst wird und dann bei 153—154° schmilzt; ferner leicht löslich in Aceton, Essigester, schwer in Benzol, Äther und Wasser. Verdünnte Natronlauge und Säure lösen leicht.

Nach Einleiten von Kohlendioxyd in die alkalische Lösung scheidet sich die Verbindung gallertartig aus, auf Zusatz von Essigsäure kristallinisch mit unverändertem Schmelzpunkt. Fehlingsche Lösung wird bei Zimmertemperatur reduziert.

0.1605 g Sbst.: 0.4030 g CO<sub>2</sub>, 0.0818 g H<sub>2</sub>O. — 0.1581 g Sbst.: 0.3950 g CO<sub>2</sub>, 0.0765 g H<sub>2</sub>O. — 0.1093 g Sbst.: 13.65 ccm N (17.5°, 760 mm). — 0.1159 g Sbst.: 14.65 ccm N (17°, 751 mm).

C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>. Ber. C 68.88, H 5.34, N 14.59.

Gef. • 68.48, 68.14, • 5.66, 5.38, • 14.46, 14.55.

Beim längeren Stehen mit Natronlauge erfolgt Harzbildung, ebenso durch verdünnte Soda in der Hitze unter Abspaltung von Benzaldehyd.

Die verdünnte salzaure Lösung der Substanz scheidet mit konz. Salzsäure das Salz ölig ab, welches allmählich krystallinisch wird und bei 124—125° unter Gasentwicklung schmilzt. Natriumacetatlösung regeneriert die freie Base.

#### 2-Phenyl-2-benzalhydrazino-4-benzal-5-keto-[tetrahydro-oxazol].

Die vorher beschriebene Hydrazin-Verbindung wurde in heißem Alkohol gelöst und die gleiche Menge Benzaldehyd hinzugegeben. Beim Erkalten krystallisierte das Reaktionsprodukt aus; es bildet, aus Alkohol umkrystallisiert, farblose, keilförmige Krystalle, die sich von 145° ab gelb färben und gegen 220° mit nachfolgender schwacher Gasentwicklung schmelzen. Die Substanz ist leicht löslich in heißem Essigester, Chloroform und Eisessig, schwer in Benzol und Äther. Verdünnte Natronlauge spaltet beim Erwärmen wieder Benzaldehyd ab.

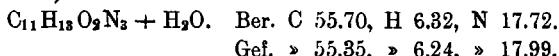
0.1320 g Sbst.: 13.15 ccm N (15°, 753 mm),

C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>. Ber. N 11.88. Gef. N 11.51.

#### 2-Methyl-2-hydrazino-4-benzal-5-keto-[tetrahydro-oxazol].

Die Substanz bildet sich durch Erwärmen von 4 g feingepulvertem Acetylamino-zimtsäure-lactimid in 20 g Alkohol und 4 g Hydrazinhydrat und scheidet sich beim Erkalten in farblosen Krystallen aus. Die Ausbeute betrug 77 % der theoretischen Menge. Die Verbindung krystallisiert aus Alkohol in zweierlei Formen, derben Krystallen und Nadelbüscheln. Bei 145° trübt sich die Substanz, färbt sich bei 160° gelb und schmilzt gegen 180° unter Zersetzung. Sie ist leicht löslich in kaltem Eisessig, heißem Wasser, Essigester und Chloroform, schwer in Benzol und Äther. Die alkalische Lösung scheidet auf Zugabe von Essigsäure die Verbindung wieder in reinem krystallisiertem Zustande aus. Fehlingsche Lösung wird in der Kälte grün gefärbt, beim Erwärmen reduziert.

0.1707 g Sbst.: 0.3464 g CO<sub>2</sub>, 0.0959 g H<sub>2</sub>O. — 0.1206 g Sbst.: 19.55 ccm N (20°, 741 mm).



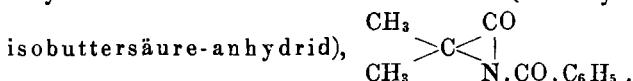
Erwärmst man die Substanz auf dem Wasserbade mit Sodalösung, so erfolgt Lösung und Abspaltung von Benzaldehyd, nach längerem Erwärmen Abscheidung farbloser Nadeln, die sich in heißem Wasser, Eisessig, Benzcl und Alkohol leicht lösen und bei 135° schmelzen.

#### $\alpha$ -Benzoylarnino-isobuttersäure.

Das nach Dubsky und Wensink<sup>1)</sup> dargestellte, im Vakuum destillierte Amino-isobuttersäurenitril wird in 20 Tln. Pyridin mit 2 Tln. Benzoylchlorid in üblicher Weise benzoyliert. Das bei der Aufarbeitung erhaltene Nitril ist leicht löslich in heißem Alkohol, Eisessig, Aceton, Äther, schwer in Benzol, und krystallisiert aus Alkohol in Nadeln vom Schmp. 168°.

10 g  $\alpha$ -Benzoylarnino-isobuttersäure-nitril wurden mit 50-proz. Schwefelsäure bis zur Lösung verrührt. Es beginnt nach kurzer Zeit Ausscheidung von Krystallen, welche das Amid sein dürften. Nach 20-stündigem Stehen wurde mit der 6-fachen Menge Wasser verdünnt und auf dem Wasserbade erhitzt, bis der größte Teil der Substanz in Lösung gegangen war, dann noch einige Zeit gekocht und heiß filtriert. Beim Abkühlen schied sich die Säure in gut ausgebildeten Prismen vom Schmp. 199° aus. Ausbeute 9 g.

#### $\alpha$ -Benzoylarnino-isobuttersäure-lactam. (Benzoylarnino-



Das Anhydrid wurde nach Mohr<sup>2)</sup> durch Erwärmen der Säure mit Essigsäure-anhydrid und Destillation im Vakuum dargestellt und ergab bei der Molekulargewichtsbestimmung für das einfache Molekül stimmende Werte.

0.106 g Sbst.: in 17.7 g Benzol gaben eine Gefrierpunktserniedrigung von 0.155°, 0.2084 g von 0.320°.

Ber. Mol.-Gew. 189. Gef. Mol.-Gew. 197, 188.

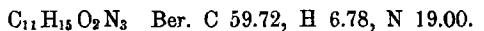
#### 2-Phenyl-2-hydrazino-4,4-dimethyl-5-keto-[tetrahydro-oxazol] (X).

1.5 g 50-proz. Hydrazinhydrat wurden in 8 g absolutem Alkohol gelöst und 2 g  $\alpha$ -Benzoylarnino-isobuttersäure-lactam

<sup>1)</sup> B. 49, 1136 [1916]. <sup>2)</sup> B. 41, 798 [1908]; J. pr. [2] 81, 56 [1910].

langsam eingetragen, wobei die Substanz unter Erwärmung in Lösung geht. Man lässt einige Zeit stehen, erwärmt auf 60° und dampft schließlich den größten Teil des Alkohols auf dem Wasserbade weg. Beim Erkalten scheiden sich feine Nadeln aus, die aus Benzol umkristallisiert bei 134° schmelzen. Die Verbindung ist leicht löslich in Wasser, Alkohol, Eisessig, Chloroform, schwerer in Benzol und Äther. Übergießt man die Substanz mit wenig Wasser und gibt einige Tropfen Natronlauge zu, so tritt sofort Lösung ein; beim Ansäuern mit Essigsäure krystallisierte die Verbindung allmählich nicht ganz rein wieder aus, konnte aber durch Umkristallisieren aus Benzol gereinigt werden. Sie reduziert Fehlingsche Lösung erst in der Hitze, ammoniakalische Silberlösung schon bei mäßigem Erwärmen unter Spiegelbildung.

0.1867 g Sbst.: 0.4090 g CO<sub>2</sub>, 0.1114 g H<sub>2</sub>O. — 0.0654 g Sbst.: 11.15 ccm N (21°, 753 mm).



Gef. » 59.74, » 6.63, » 19.29. .

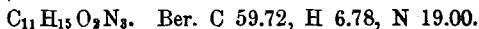
0.1006 g Sbst. in 28.1 g Phenol gaben eine Gefrierpunkterniedrigung von 0.135°, 0.2384 g von 0.302°.

Ber. Mol.-Gew. 221. Gef. Mol.-Gew. 199, 211.

#### *α*-Benzoylamino-isobuttersäure-hydrazid (XI).

2.2 g Benzoylamino-isobuttersäurechlorid wurden mit absolutem Äther verrieben und langsam 3 Moleküle Hydrazinhydrat zugegeben. Das Chlorid ging unter Erwärmung in Lösung, und es schied sich nach einiger Zeit eine zähflüssige Masse ab, die nach 12-stündigem Stehen fest geworden war. Man verröhrt mit Wasser, saugt ab, verreibt mit verdünnter Sodalösung, filtriert und wäscht nach ½ Std. und krystallisiert aus Alkohol um. Das Hydrazid schmilzt bei 248° unter Gelbfärbung, ist leicht löslich in Alkohol, schwerer in Wasser, Benzol und Äther. Es wird von verdünntem Alkali leicht aufgenommen und krystallisiert nach dem Ansäuern mit Essigsäure in langen Nadeln wieder aus. Fehlingsche Lösung wird beim Erwärmen, ammoniakalische Silberlösung erst nach längerem Erhitzen reduziert.

0.1098 g Sbst.: 0.2410 g CO<sub>2</sub>, 0.0662 g H<sub>2</sub>O. — 0.0430 g Sbst.: 7.1 ccm N (18°, 753 mm).



Gef. » 59.85, » 6.74, » 18.80.

0.1054 g Sbst. in 26.4 g Phenol gaben eine Gefrierpunkterniedrigung von 0.140°, 0.2060 g von 0.268°.

Ber. Mol.-Gew. 221. Gef. Mol.-Gew. 214, 218.