

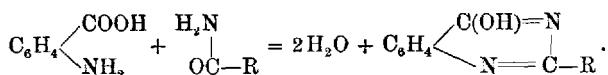
Synthesen von Chinazolinverbindungen;

von

St. von Niementowski.

(Vorgelegt der Akademie der Wissenschaften in Krakau am 5. März 1894.)

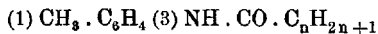
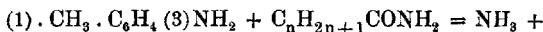
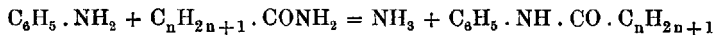
Gelegentlich meiner Studien im Gebiete der Chinolinsynthesen wurde die Beobachtung gemacht, dass durch Einwirkung von Säureamiden der Fettreihe auf Anthranilsäure, resp. ihre Homologen die Abkömmlinge des δ -Oxychinolins entstehen, nach folgender Gleichung:



Besonders leicht und mit guter Ausbeute verlaufen diese Reactionen bei Anwendung der niederen Glieder der aliphatischen Amide, liefern demnach beim Formamid beinahe die theoretisch berechnete Ausbeute, die jedoch bei höheren Gliedern in dem Maasse sinkt, als die Anzahl der Kohlenstoffatome ansteigt. Beim Benzamid findet keine Chinazolinbildung statt. Die bekannte Trägheit grösserer Atomcomplexe im Gegensatze zur besonderen Reactionsfähigkeit der Ameisensäure und ihrer Derivate dürfte die hauptsächlichste Ursache dieser Erscheinungen abgeben. Analog wäre auch zu erklären die Thatsache, dass die Anthranilsäure mit bestimmten Säureamiden leichter und bei niederer Temperatur Condensationsprodukte bildet, als *m*-Homoanthranilsäure.

Nach meiner Reaction entstehen δ -Oxychinazolin und seine Homologen beim Zusammenschmelzen entsprechender Säuren mit Säureamiden, ohne Anwendung von Condensationsmitteln. Für die Anthranilsäure und Formamid reicht eine Temperatur von ca. 120° aus — für die höheren Säureamide und *m*-Homoanthranilsäure muss dieselbe auf 145° , ja sogar auf 160° — 175° gesteigert werden. Bei diesen letzteren Temperaturgraden erleiden die Anthranilsäuren theilweise Zersetzung in Kohlensäure und aromatische Base, Anilin, resp. *m*-Toluidin, welche

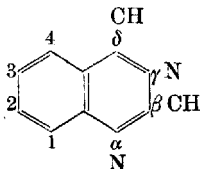
ihrerseits unter dem Einfluss der Säureamide nach bekannten Gleichungen



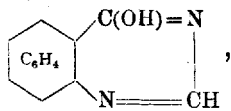
in Ammoniak und Acidyloderivate übergehen.

Angesichts der leichten Zugänglichkeit der Ausgangsmaterialien, die bei diesen Synthesen zu verwenden sind, erachte ich besonders bei den vom Formamid und Acetamid derivierenden Oxychinazolinen, die durch gute Ausbeuten ausgezeichnet sind, die Methode als glatteste und einfachste von allen bisher bekannten.¹⁾

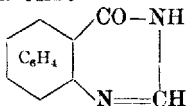
Die in Folgendem beschriebenen Derivate wurden benannt auf Grund des Chinazolinschemas:



und willkürlich als δ -Oxychinazolinderivate aufgefasst:



Formen, die tautomer erscheinen mit denjenigen vom Typus des δ -Ketodihydrochinazolins



Ich halte es nicht der Mühe werth, näher auf die Berechtigung beider Auffassungsweisen einzugehen.

δ -Oxychinazolin.

Schnell und leicht entsteht diese Verbindung beim Zusammenschmelzen von 13 Grm. Anthranilsäure mit 7—8 Grm.

¹⁾ Man vergleiche: A. Weddige, dies. Journ. [2] 31, 125, 36, 143. — Aug. Bischler u. D. Barad, Ber. 25, 3080. — Aug. Bischler u. Ed. Burkart, das. 26, 1349.

Formamid. Obwohl die Reaction beinahe momentan verläuft, ist es doch angezeigt, das Kölbchen etwa 3 Stunden lang auf einer Temperatur von 120° — 130° zu erhalten. In der Zeit erstarrt gewöhnlich das Reaktionsgemisch zur harten, krystallinischen Masse, die nach einmaliger Krystallisation aus Alkohol und Benzol die chemisch reine Materie als schneeweisse Nadeln vom Schmelzp. 212° ergeben.

1. 0,2315 Grm. lufttrockner Substanz gaben 0,5595 Grm. Kohlensäure und 0,1005 Grm. Wasser.

2. 0,1223 Grm. gaben 21,3 Cem. Stickstoff bei 734 Mm. Barometerstand und 15° , entsprechend 0,024796 Grm. N.

	Berechnet für		Gefunden:	
	$C_8H_6N_2O$:		1.	2.
C_8	96	65,75	65,91 %	—
H_6	6	4,11	4,82 "	—
N_2	28	19,18	—	19,68 %
O	16	10,96 %	—	—
	146	100,00 %		

Dieselbe Verbindung ist von verschiedenen Chemikern auf anderen Wegen dargestellt worden. Als ihr Entdecker ist P. Griess zu bezeichnen¹⁾, der beim Studium der Einwirkung von Cyangas auf Anthranilsäure in δ -Oxychinazolin überführbare Produkte erhielt. Ungefähr in derselben Zeit gedenkt der Verbindung A. Weddige²⁾ in einer kurzen Notiz „Ueber einige Derivate des Orthoamidobenzamids.“ Schliesslich vor Jahresfrist beschrieben die Verbindung Bischler und Burkart³⁾ als pyrogenes Produkt des formylanthranilsauren Ammoniums.

Verschiedene Schmelztemperaturen sind für den Körper angegeben worden: Griess 214° , Weddige 209° — 210° , Bischler und Burkart 209° ; ich beobachtete 212° und halte trotz der geringen Unterschiede die sämtlichen Substanzen für identisch.

δ -Oxy-m-toluchinazolin.

Unter ungefähr gleichen Bedingungen, als diejenigen für die vorhergehende Verbindung beschriebenen, wurde aus m-Homoanthranilsäure und Formamid das δ -Oxy-m-toluchinazolin erhalten.

Zur Analyse wurde es aus 95procent. Alkohol umkrystallisiert.

0,2308 Grm. lufttrockner Substanz gaben 0,5707 Grm. Kohlensäure und 0,1137 Grm. Wasser.

¹⁾ P. Griess, Ber. 18, 2419.

²⁾ A. Weddige, dies. Journ. [2] 31, 125.

³⁾ Aug. Bischler u. Ed. Burkart, Ber. 26, 1349.

	Berechnet für $C_9H_8N_2O$:		Gefunden:
C ₉	108	67,50	67,43 %
H ₈	8	5,00	5,43 „
N ₂	28	17,50 %	—
O	16	10,00 „	—
	160	100,00 %	

Denselben Körper habe ich vor einigen Jahren aus o-Amido-p-Toluyamid und Ameisensäure dargestellt.¹⁾ Meine damaligen Angaben habe ich dahin zu ergänzen, dass er in Alkohol löslich ist und sich daraus in derben Kryställchen oder langen Nadeln vom Schmelzp. 238° ausscheidet.

β-Methyl-δ-oxychinazolin.

Nachdem an dieser Substanz meine ersten Versuche der Synthese der δ-Oxychinazoline angestellt worden waren, habe ich die Condensation der Anthranilsäure mit Acetamid unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt. Dabei wurde gefunden, dass als günstigste Reactionsbedingungen directes Erhitzen gleicher Moleküle der Componenten auf 135° bis schliesslich 155° während ca. 6—8 Stunden zu betrachten sind. Die Ausbeute an reinem β-Methyl-δ-oxychinazolin betrug dann bis 50% der angewandten Anthranilsäure. Bedeutend schlechter wurde das Resultat in denjenigen Fällen, wo in zugeschmolzenen Röhren erhitzt wurde, z. B. aus 13 Grm. Anthranilsäure und 8 Grm. Acetamid wurden nach fünfständigem Erhitzen auf 160° bloss 3 Grm. reinen β-Methyl-δ-oxychinazolins neben grösseren Mengen des Acetanilids isolirt, ein Resultat, welches unter den angegebenen Bedingungen durch den leichteren Zerfall der Anthranilsäure in CO₂ und Anilin zu erklären ist.

Meine aus Weingeist umkrystallisirte Substanz besass sämmtliche von A. Weddige²⁾ für β-Methyl-δ-Oxychinazolin angegebenen Eigenschaften, und ergab auch bei der Analyse richtige Zahl für den Stickstoffgehalt.

0,1122 Grm. lufttrockner Substanz gaben 17,7 Ccm. N bei 741 Mm. Barometerstand und 13°, entsprechend 0,020372 Grm. N.

	Berechnet für $C_9H_8N_2O$:	Gefunden:
N	17,50	18,15 %

β-Methyl-δ-oxy-m-toluchinazolin

wurde erhalten durch vierständiges Erhitzen äquimolekularer Mengen der m-Homoanthranilsäure und Acetamid auf ca. 180°. Nach dem Erkalten wurde m-Acettoluid aus der erstarrten Masse durch kalten Aether extrahirt, und der Rückstand aus siedendem Wasser umkrystallisirt. Die in mattweissen Nadeln

¹⁾ Dies. Journ. [2] 40, 11.

²⁾ Das. 31, 125; 36, 143.

oder gelblich gefärbten, derben Krystallen sich ausscheidende Substanz schmolz bei 255° und wurde identisch befunden mit dem von mir aus o-Amido-p-Toluyamid und Essigsäureanhydrid erhaltenen β -Methyl- δ -oxy-m-toluchinazolin.¹⁾

0,2039 Grm. lufttrockner Substanz gaben 0,5130 Grm. Kohlensäure und 0,1066 Grm. Wasser.

	Berechnet für C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O:	Gefunden:
C	68,96	68,62 %
H	5,74	5,83 „

β -Aethyl- δ -Oxychinazolin.

Nach fünfständigem Erhitzen von 12 Grm. Anthranilsäure mit 8 Grm. Propionamid auf 140°—160° erhaltene Schmelze wurde dreimal aus Weingeist und schliesslich aus Benzol umkrystallisirt und analysirt.

1. 0,1999 Grm. lufttrockner Substanz gaben 0,5083 Grm. Kohlensäure und 0,1170 Grm. Wasser.

2. 0,1092 Grm. derselben Substanz gaben 15,6 Ccm. N bei 734 Mm. Barometerstand und 13,5°, entsprechend 0,017752 Grm. N.

	Berechnet für C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O:		Gefunden:	
C ₁₀	120	68,96	1.	2.
H ₁₀	10	5,74	69,35 %	—
N ₂	28	16,10	6,48 „	—
O	16	9,20 %	—	16,25 %
	174	100,00 %		

β -Aethyl- δ -oxychinazolin schmilzt bei 225°.

Der neue Körper ist ziemlich leicht löslich in sämtlichen organischen Solventen und in Wasser — besonders bei der Siedehitze — und krystallisirt beim Erkalten der Lösungen in sehr feinen, schneeweissen Nadeln. Er ist sowohl in Mineralsäuren wie in Alkalien löslich. In den ersten weingeistigen Mutterlaugen dieser Substanz wurden bedeutende Mengen des bei 105° schmelzenden Propionanilids aufgefunden.

β -Aethyl- δ -oxy-m-toluchinazolin

wurde bei Anwendung fast derselben Gewichtsverhältnisse, wie für die vorhergehende Verbindung angegeben, aus m-Homanthranilsäure und Propionamid bei 160°—170°, nach paaraligem Umkrystallisiren aus Alkohol und Benzol in Form blassgelber Nadeln vom Schmelzp. 240° erhalten.

1. 0,2307 Grm. lufttrockner Substanz gaben 0,5924 Grm. Kohlensäure und 0,1346 Grm. Wasser.

2. 0,1346 Grm. gaben 17,7 Ccm. N bei 740 Mm. Barometerstand und 12°, entsprechend 0,0204505 Grm. N.

¹⁾ Dies. Journ. [2] 40, 13.

Berechnet für		Gefunden:	
C ₁₁ H ₁₃ N ₂ O:		1.	2.
C ₁₁	132	70,21	70,03 %
H ₁₃	12	6,38	6,48 „
N ₂	28	14,90	—
O	16	8,51 %	15,19 %
188		100,00 %	

In organischen Solventien ist das β -Aethyl- δ -oxy-m-toluchinazolin leicht löslich, nur von Aether wird es weniger aufgenommen. Löslich in Säuren und Alkalien.

Propion-m-toluid.

Die weingeistige Mutterlauge der ersten Krystallisation des β -Aethyl- δ -oxy-m-toluchinazolins lieferte nach gehörigem Einengen eine Ausscheidung von Nadeln, die zweckmässig aus Aether oder stark verdünntem Weingeist umkrystallisirt wurden, und deren Menge gewöhnlich höher ausfiel als diejenige der Chinazolinverbindung. Die Analysen erwiesen, dass der Körper das noch unbekannte Propion-m-toluid darstellt.

1. 0,19705 Grm. lufttrockner Substanz gaben 0,5314 Grm. Kohlensäure und 0,14025 Grm. Wasser.

2. 0,1166 Grm. gaben 9,6 Ccm. N bei 731 Mm. Barometerstand und 18,5°, entsprechend 0,0106272 Grm. N.

Berechnet für		Gefunden:	
C ₁₀ H ₁₃ NO:		1.	2.
C ₁₀	120	73,62	73,55 %
H ₁₃	13	7,97	7,91 „
N	14	8,59	—
O	16	9,82 %	9,11 %
163		100,00 %	

Das Propion-m-toluid bildet weisse Nadeln vom Schmelzpunkt 81°. Es ist in sämtlichen organischen Lösungsmitteln, Aether und Ligroin inbegriffen, sehr leicht löslich. In siedendem Wasser schwer löslich. In Säuren und Alkalien unter gewöhnlichen Bedingungen unlöslich.

β -Isopropyl- δ -Oxychinazolin.

Aus 8 Grm. Anthranilsäure und 6 Grm Isobutyramid wurde durch Erhitzen auf 150° und schliesslich 200° ein Produkt erhalten, welches nach Umkrystallisiren aus Weingeist, zuletzt aus Benzol folgende Zahlen ergab.

1. 0,2296 Grm. lufttrockner Substanz gaben 0,5912 Grm. Kohlensäure und 0,1447 Grm. Wasser.

2. 0,1776 Grm. gaben 22,7 Ccm. N bei 740 Mm. Barometerstand und 11°, entsprechend 0,0263456 Grm. N.

Berechnet für		Gefunden:	
C ₁₁ H ₁₉ N ₂ O:		1.	2.
C ₁₁	132	70,21	70,22 %
H ₁₉	12	6,38	7,00 „
N ₂	28	14,90	—
O	16	8,51 %	14,83 %
188		100,00 %	

β -Isopropyl- δ -oxychinazolin krystallisirt in schneeweissen, glänzenden Nadeln, die nach dem Austrocknen Seidenglanz zeigen und bei 224° schmelzen.

In Benzol, Alkohol bei Siedetemperaturen leicht löslich; dagegen sehr schwer löslich in Aether und Wasser.

Löslich in Alkalien und Säuren.

Neben diesem Körper entstand bei der Condensation, und zwar als Hauptprodukt, das leichter lösliche Isobutyranilid. Schmelzp. 104° .

β -Isopropyl- δ -oxy-m-toluchinazolin.

Ungefähr dieselben Condensationsverhältnisse wie bei der vorhergehenden Verbindung führten bei der m-Homoanthranilsäure und Isobutyramid zum entsprechenden m-Toluchinazolin-derivat. Der neue Körper, der hier nur in einer Ausbeute von wenigen Procenten der theoretisch berechneten entstand, wurde von dem als Hauptprodukt auftretenden Isobutyrtoluid auf Grund der geringeren Löslichkeit durch Aether geschieden.

0,0985 Grm. lufttrockner Substanz gaben 12 Ccm. N bei 743 Mm. Barometerstand und 9° , entsprechend 0,014136 Grm. N.

	Berechnet für $C_{12}H_{14}N_2O$:	Gefunden:
N	13,86	14,31 %

Das β -Isopropyl- δ -oxy-m-toluchinazolin krystallisirt aus Weingeist oder Benzol in schneeweissen Nadeln. Schmilzt bei 228° . Ist löslich in organischen Solventien, Säuren und Alkalien.

Isobutyryl-m-toluid.

Die ätherischen Filtrate des m-Toluchinazolinderivates hinterliessen nach dem Abdestilliren des Aethers ein Oel, welches unter Wasser krystallinisch erstarrte. Es wurde von öligen Antheilen auf porösem Porzellan geschieden und aus verdünntem Weingeist umkrystallisirt.

1. 0,2201 Grm. lufttrockner Substanz gaben 0,6004 Grm. Kohlensäure und 0,1711 Grm. Wasser.

2. 0,1409 Grm. gaben 10 Ccm. N bei 734 Mm. Barometerstand und 8° , entsprechend 0,01665 Grm. N.

	Berechnet für		Gefunden:
	$C_{11}H_{15}NO$:		1. 2.
C_{11}	132 74,57	74,39 %	—
H_{15}	15 8,47	8,63 "	—
N	14 7,91	—	8,28 %
O	16 9,04 %	—	—
	177 99,99 %		

Das Isobutyryl-m-toluid krystallisirt in centimeterlangen, weissen Spiessen, die bei ca. 80° erweichen und bei 85° schmelzen. In Alkohol, Aether, Chloroform, Benzol löst es sich schon bei gewöhnlicher Temperatur äusserst leicht; unter siedendem Wasser schmilzt es zu einem Oel, welches erst in bedeutendem Ueberschusse löslich ist. Aus diesem Grunde

konnte die neue Substanz nur aus verdünntem Alkohol mit Erfolg krystallisirt werden. Sie ist von indifferentem chemischen Charakter.

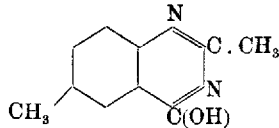
Zum Schlusse wiederhole ich noch das in der Einleitung Erwähnte, dass nämlich durch aromatische Reste substituirte δ -Oxychinazoline, wenigstens vom Benzamid derivirende, nicht dargestellt werden konnten.

Lemberg, Laboratorium für allgemeine Chemie an der technischen Hochschule.

Nachtrag.

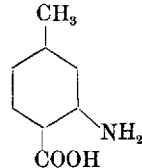
In dem mir soeben zugehendem Hefte der Ber. 28, 723 findet sich eine Arbeit von A. Bischler und H. P. Muntendam, in welcher einige vom P. J. Meyer'schen p-Methylisatin derivirende Miazinderivate beschrieben werden.

Unter der Aufschrift (S. 730): p-Tolu- β -methyl- α -oxymiazin und neben der Constitutionsformel

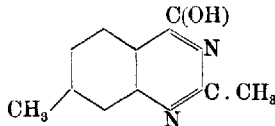


sagen die Herren Verfasser, dass der von mir¹⁾ aus o-Amido-p-Toluylamid durch Kochen mit Essigsäureanhydrid gewonnene Körper auch aus dem p-Tolu- β -methylmiazin durch Oxydation mit Chromsäure erhalten werden kann.

Es liegt hier seitens der genannten Herren ein Irrthum vor: der von mir a. a. O. beschriebene und auch in dieser Abhandlung erwähnte Körper kann auf die von mir zuerst dargestellte m-Homoanthranilsäure, Schmelzp. 177°,

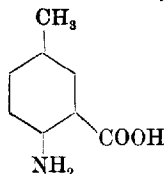


zurückgeführt werden, und besitzt die Constitutionsformel



¹⁾ Dies. Journ. [2] 40, 13.

ist demnach unmöglich mit einem Phenoxy-miazin zu identificiren, welches als ein Derivat der isomeren von Panaotović dargestellten¹⁾ p-Homoanthranilsäure, Schmelzp. 172°,



von der Eingangs angeführten Formel, aufgefasst werden muss.
Lemberg, am 7. Mai 1895.

Zur Kenntniss der Antipyrinsynthese.

Herrn F. Stolz zur Antwort;

von

R. von Rothenburg.

Herr F. Stolz²⁾ hält trotz meiner letzten Ausführungen noch immer an der von mir als unhaltbar erwiesenen Auffassung über die Constitution der (n)-Phenylpyrazolone vom Schmelzp. 154° und 118° fest. Unter ausdrücklicher Bezugnahme auf meine früheren Ausführungen³⁾, die ich in allen Punkten vollinhaltlich aufrecht erhalte, erübrigt sich nur Weniges zu bemerken. Von den nunmehr gegen mich vorgebrachten persönlichen Bemerkungen kann natürlich keine Notiz genommen werden, da dieselben zur Beurtheilung der Sachlage gleichgültig sind.

Einige Stellen meiner Publicationen, besonders die theoretischen Ausführungen über die Tautomerieformen der Pyrazolone sind anscheinend theilweise missverstanden; ich bedaure, dieselben vielleicht etwas zu knapp gefasst zu haben. Dass ich bei der Synthese des Pyrazolons selbst aus Propiolester⁴⁾ dasselbe nicht isoliren konnte, ist, wie ich constatiren muss und wie sich Jeder selbst überzeugen kann, unrichtig; die betreffende Stelle lautet: „mit Wasserdämpfen geht . . . das Pyrazolon . . . über.“

Woraus gefolgert wird, dass ich die beiden isomeren

¹⁾ Dies. Journ. [2] 33, 62.

²⁾ Ber. 28, 623.

³⁾ Das. 27, 946, 1099, 1265; dies. Journ. [2] 51, 159, 522.

⁴⁾ Ber. 26, 1722.