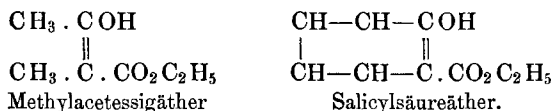


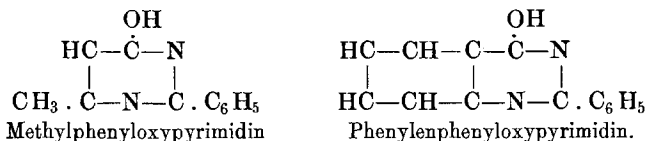
473. A. Pinner: Ueber die Einwirkung von Benzamidin  
auf aromatische Orthooxysäureäther.

(Eingegangen am 13. August.)

In einer Reihe von Mittheilungen habe ich gezeigt, dass die Amidine auf Acetessigäther und dessen Derivate, auf Benzoylessigäther, Oxalylessigäther etc. unter Abspaltung von Wasser und Alkohol und Bildung der sogenannten Oxydimidine einwirken. Da nun alle diese Aether  $\beta$ -Ketonsäureäther der allgemeinen Formel  $R \cdot CO \cdot CHR' \cdot CO_2 C_2 H_5$  sind, da ferner diesen Aethern auch die tautomere Form  $R \cdot C(OH) = CR' \cdot CO_2 C_2 H_5$  zukommt, so lag der Gedanke nahe, auch die Aether der Salicylsäure und deren Abkömmlinge in den Kreis der Untersuchung zu ziehen, denn in ihrer allgemeinen Formel unterscheiden sich diese von den ersteren nur dadurch, dass R und R' auch unter einander verbunden sind, z. B.



Es war demnach die Annahme berechtigt, dass, wenn Salicylsäureäther bezw. dessen Derivate auf Amidine einwirkten, Oxydimidine entstehen würden, welche sich zu den bisher aus den Amidinen bereiteten verhielten wie Chinolin zum Pyridin. Wie aus Benzamidin und Acetessigäther Methylphenyloxypyrimidin entsteht, so sollte aus Benzamidin und Salicylsäureäther Phenylphenyloxypyrimidin sich bilden:



Nun sind aber derartige Körper fast gleichzeitig mit den Pyrimidinen von Weddige<sup>1)</sup> durch Einwirkung von Orthoamidobenzamid auf Säurechloride oder Säureanhydride dargestellt und als Chinazoline bezeichnet worden. So wirkt Benzoylchlorid auf Amidobenzamid unter Bildung von Benzoylamidobenzamid:  $C_6 H_4 \begin{array}{l} CO \cdot NH_2 \\ \backslash \\ NH \cdot CO \cdot C_6 H_5 \end{array}$ , welches beim Erhitzen über seinen Schmelzpunkt (218°) Wasser abspaltet und die Anhydrobase  $C_6 H_4 \begin{array}{l} CO \cdot N \\ \backslash \quad \parallel \\ NH \cdot C \cdot C_6 H_5 \end{array}$  liefert. Diese Base aber lagert sich zum Phenylloxichinazolin um. Somit lag

<sup>1)</sup> Vergl. Weddige, Journ. für prakt. Chem. [2] 31, 124; 36, 141; Körner, das. 36, 155.

bereits eine ganze Anzahl von Gliedern dieser Körperklasse zum Vergleich vor.

Ich habe nun Benzamidin auf Salicylsäureäther, auf die Aether der Orthocarbonsäuren der drei Kresole, auf Hydrochinoncarbonsäureäther, einwirken lassen, habe auch eigenthümliche Producte erhalten, deren Zusammensetzung der der erwarteten Chinazoline so nahe kommt, dass ich anfangs sie für Chinazoline hielt und sie mit den von Weddige dargestellten Chinazolinen verglich. Bei dieser Untersuchung unterstützte mich Hr. Weddige mit grosser Liebesswürdigkeit, indem er mir etwas von dem so kostbaren Phenyloxychinazolin auf meine Bitte übersandte, ebenso Hr. Dr. C. Kolbe, der Besitzer der Fabrik Dr. F. von Heyden Nachf., welcher mir mit grösster Bereitwilligkeit mehrere in seiner Fabrik bereitete Orthooxycarbonsäuren, so die drei Kresotinsäuren, drei Oxynaphtoësäuren, Salicylsulfosäure in grösseren Mengen und in nahezu chemisch reinem Zustande überliess. Beiden Herren möchte ich auch an dieser Stelle meinen besten Dank abstatten.

Im Verlauf der Untersuchung stellte sich heraus, dass die Producte, welche bei der Einwirkung von Amidinen auf die aromatischen Orthooxysäuren entstehen, nicht nur nicht identisch mit den von Weddige entdeckten Chinazolinen sind, sondern dass sie völlig anders constituirt sind, dass aber ihre weitere Untersuchung nicht geringeres Interesse darbietet. Das erhaltene Resultat ist aber um so auffallender, als der Succinylobernsteinsäureäther, wie früher<sup>1)</sup> gezeigt worden ist, unter Bildung von Gliedern der Chinazolinreihe auf Amidine einwirkt, und auch der Phloroglucinsäureäther reagirt, wie später erwähnt wird, wenigstens zum Theil auf Amidine unter Erzeugung von Chinazolin-derivaten.

Anfangs wurden die Versuche in derselben Weise wie früher bei der Gewinnung von Oxyprimidinen angestellt. Eine wässrige Lösung von salzsaurem Benzamidin wurde mit der äquivalenten Menge Natronlauge und Salicylsäureäther versetzt. Da hierbei keine klare Lösung eintrat, wurde noch einmal soviel Natronlauge hinzugefügt. Nach 24-stündigem Stehen hatte sich eine kleine Menge verfilzter Nadeln abgeschieden, nach Verlauf mehrerer Tage vermehrte sich zwar die Menge dieser Nadeln, aber es mischten sich ihnen schon compactere Krystalle bei. Da die Flüssigkeit nach Ammoniak zu riechen begann, wurden die Krystalle abfiltrirt und aus Alkohol oder Aceton umkrystallisirt (A). Aus der Mutterlauge wurde durch Ansäuern mit Salzsäure eine grosse Menge krystallinischer Substanz ausgefällt. Die aus Alkohol, besser aus Aceton umkrystallisirte Substanz A zeigte sich sehr bald als aus zwei verschiedenen Stoffen bestehend, der eine,

<sup>1)</sup> Diese Berichte XXII, 2623.

sehr schwer in allen Lösungsmitteln löslich, bildete gelbliche, feine, lange, leicht verfilzende Nadeln, welche bei 246° schmelzen, während der andere prächtige grosse Prismen bildet, die in der Hitze in Wasser, Alkohol, Aceton sich lösen und bei 202° schmelzen. Die bei 246° schmelzende Verbindung betrug nur 3—5 pCt. der angewandten Menge Benzamidin, die bei 202° schmelzende etwa doppelt soviel als die erstere; als Hauptproduct der Reaction entsteht gerade die in der alkalischen Flüssigkeit gelöst gebliebene und durch Salzsäure daraus fällbare Substanz, welche sehr leicht in Alkohol, auch in heissem Wasser, sich löst und daraus in seideglänzenden, bei 120° schmelzenden Blättchen krystallisirt. Diese letztere Verbindung ist nichts anderes als salicylsaures Benzamid  $C_{14}H_{13}NO_4 = C_7H_6O_3 \cdot C_7H_7NO$ :

	Berechnet	Gefunden
C	64.82	65.29 pCt.
H	5.02	5.51 »
N	5.41	5.54 »

Dieselbe Substanz erhält man leicht, wenn man Benzamid zu einer alkalisch gemachten Lösung von salicylsaurem Natrium und dann zu der klaren Flüssigkeit Salzsäure setzt. Es fällt die bei 120° schmelzende Verbindung in den charakteristischen Blättchen nieder. In gleicher Weise entsteht die Verbindung beim Vermischen heisser Lösungen von Salicylsäure und Benzamid, nur lässt sie sich nicht so leicht in reinem Zustande gewinnen.

Die oben erwähnte, bei 202° schmelzende, durch ihr Krystallisationsvermögen ausgezeichnete Substanz besitzt die Zusammensetzung  $C_{14}H_{14}N_2O_3$  und ist nichts anderes als salicylsaures Benzamidin<sup>1)</sup>:

	Ber. für $C_{14}H_{14}N_2O_3$	Gefunden
C	65.11	65.52 pCt.
H	5.42	5.79 »
N	10.85	11.18 »

Die dritte Substanz endlich, welche zuerst aus der alkalischen Flüssigkeit sich ausgeschieden hatte, welche aber in geringster Menge entstanden war, gab bei ihrer Schwerverbrennlichkeit zuerst Zahlen, welche ziemlich scharf mit den für das erwartete Phenyloxychinazolin,  $C_{14}H_{10}N_2O$  berechneten übereinstimmten (Gefunden 75.6 pCt. Kohlen-

<sup>1)</sup> Bei dieser Gelegenheit sei es mir gestattet, einer Substanz zu gedenken, deren Zusammensetzung ich durch eine Reihe von Analysen als  $C_{14}H_{14}N_2O_2$  festgestellt, deren Natur ich jedoch damals wegen der eigenthümlichen Eigenschaften derselben aufzuklären nicht vermocht hatte (vergl. diese Berichte XVII, 2005 und XXII, 1606). Diese Verbindung war bei der Einwirkung von Benzoylchlorid auf salzsaures Benzamidin gewonnen worden. Sie ist nichts weiter als benzoësaures Benzamidin, und kann aus den beiden Bestandtheilen mit Leichtigkeit dargestellt werden.

stoff, 5.04 pCt. Wasserstoff, 12.9 pCt. Stickstoff; berechnet 75.7 pCt. Kohlenstoff, 4.5 pCt. Wasserstoff, 12.6 pCt. Stickstoff.) Allein da der Schmelzpunkt ( $246^{\circ}$ ) ziemlich stark von dem des von Körner dargestellten Körpers, mit welchem mein Chinazolin identisch sein musste, abwich, war eine genauere Vergleichung beider Substanzen geboten. Hierbei stellte sich heraus, dass das von Hrn. Weddige mir gütigst zur Verfügung gestellte Chinazolin so völlig verschieden war von meiner Substanz, dass selbst die geringe Isomerie, welche allenfalls zwischen beiden, wenn sie die gleiche Zusammensetzung,  $C_{14}H_{10}N_2O$  besaßen, möglich war, bei weitem nicht hinreichte, um die grossen Verschiedenheiten zu erklären. Das eigentliche Chinazolin schmilzt langsam zwischen  $228$ — $232^{\circ}$ , löst sich äusserst leicht in Natronlauge und giebt weder mit Essigsäureanhydrid allein, noch mit Essigsäureanhydrid und Chlorzink eine Acetylverbindung, während die Methylierung leicht gelingt. Die von mir dargestellte Substanz schmilzt schnell bei  $246^{\circ}$ , ist völlig unlöslich in verdünnter oder concentrirter Natronlauge (auch beim anhaltenden Kochen mit derselben), giebt leicht eine Acetylverbindung, dagegen keine Methylverbindung. Diese auffallende Thatsache fand leicht ihre Erklärung, als es sich herausstellte, dass die von mir erhaltene Substanz nicht 75.7 pCt., sondern 77.5 pCt. Kohlenstoff enthielt. Beim Wasserstoff und Stickstoff weichen die Zahlen nur innerhalb der Fehlergrenzen von einander ab. Es erfolgt nämlich die bei gewöhnlicher Temperatur langsam verlaufende Reaction zwischen Salicylsäureäther und Benzamidin nach der Gleichung  $C_7H_5O_3 \cdot C_2H_5 + 2C_7H_8N_2 = C_{21}H_{15}N_3O + NH_3 + H_2O + C_2H_6O$  und der neue Körper besitzt nicht die Zusammensetzung  $C_{14}H_{10}N_2O$ , sondern  $C_{21}H_{15}N_3O$ .

Da jedoch die Ausbeute an dieser interessanten Substanz sehr viel zu wünschen übrig liess, habe ich bei späteren Versuchen in folgender Weise die Darstellung abgeändert. Es wurde zunächst freies Benzamidin dargestellt, indem eine möglichst concentrirte wässrige Lösung von salzsaurem Benzamidin mit soviel festem Natriumhydrat unter Kühlung versetzt wurde, dass eine höchst concentrirte Natronlauge neben niedergeschlagenem Kochsalz entstand. Hierbei scheidet sich das Benzamidin in unreinem Zustande als aufschwimmendes Oel ab. Nun wurde Aether und soviel Alkohol, dass das aufschwimmende Benzamidin sich eben in dem Aether löste, hinzugefügt und die ätherische Lösung abgehoben. Diese Lösung diente zu allen weiteren Versuchen. Sie wurde mit etwas mehr als der berechneten Menge Salicylsäureäther vermischt und im Wasserbade auf etwa  $40^{\circ}$  10 bis 12 Stunden lang erwärmt. Während der Aether nach und nach verdampfte, füllte sich die Flüssigkeit allmählich mit gelblichen Nadeln an. Es wurde abfiltrirt und die Krystallmasse mit Wasser ausgekocht.

Der grössere Theil löst sich hierbei und lässt beim Erkalten das bei 202° schmelzende salicylsaure Benzamidin auskrystallisiren, der kleinere Theil bleibt ungelöst und zeigt sofort den scharfen Schmelzpunkt von 246°. Obwohl auch in diesem Falle nur etwa 10 bis 12 pCt. vom Benzamidin die oben erwähnte Reaction eingehen, ist doch diese Art des Operirens weit vortheilhafter, weil der grösste Theil des Benzamidins als salicylsaures Salz wiedergewonnen und nicht zu Benzamid zersetzt wird.

Die beim Auskochen mit Wasser zurückbleibende Substanz ist vollkommen analysenrein, ist unlöslich in Wasser, Natronlauge, Salzsäure auch beim Kochen, wenig löslich in kochendem Alkohol und Aceton, ziemlich leicht und mit rother Farbe löslich in concentrirter Schwefelsäure (beim Erhitzen der Lösung verschwindet die Färbung). Die Zusammensetzung ist  $C_{21}H_{15}N_3O$ .

	Berechnet	Gefunden		
		I.	II.	
C	77.54	77.88	—	pCt.
H	4.61	4.68	—	»
N	12.92	12.94	13.32	»

Kocht man die Substanz wenige Augenblicke mit Essigsäureanhydrid und etwas Chlorzink, so entsteht die Acetylverbindung derselben. Die nach dem Erkalten klar bleibende Flüssigkeit wird mit Wasser versetzt und die abgeschiedene, etwas harzige Substanz aus Alkohol umkrystallisirt. Schwer in kaltem, ziemlich leicht in heissem Alkohol löslich, bildet die Substanz farblose, stark glänzende Prismen, die bei 140—141° schmelzen. Sie besitzt die Zusammensetzung  $C_{21}H_{14}N_3O \cdot C_2H_3O$ .

	Berechnet	Gefunden			
		I.	II.	III.	
C	75.20	75.51	74.24	76.34	pCt.
H	4.63	4.77	4.80	4.82	»
N	11.44	11.23	—	—	»

(Ein acetylrtes Chinazolin,  $C_{14}H_9N_2O \cdot C_2H_3O$  enthält 72.72 pCt. Kohlenstoff, 4.54 pCt. Wasserstoff, 10.60 pCt. Stickstoff.)

Ebenso wie Salicylsäureäther verhalten sich die Orthocarbonsäureäther der drei Kresole. Die Säuren sind mir von Hrn. Dr. Kolbe bereitwilligst zur Verfügung gestellt worden.

Durch Sättigen der methyl- bezw. äthylalkoholischen Lösung der Säuren mit Salzsäuregas erst auf dem Wasserbad am Rückflusskühler, dann in der Kälte lassen sich die Aether, wenn man genügend Alkohol (etwa die achtfache Menge) genommen hat, leicht gewinnen. Da von diesen Aethern nur einzelne bisher beschrieben zu sein scheinen, möge hier beiläufig erwähnt werden, dass die von mir dargestellten

mit so geringer Zersetzung bei gewöhnlichem Luftdruck destilliren, dass sie bequem durch Destillation zu reinigen sind (vergl. dagegen Ihle, Journ. für prakt. Chem. 14, 455). Der Methyläther der Carbonsäure des Orthokresols, der *o*-Homosalicylsäure,  $C_6H_3 \cdot CH_3 \cdot OH \cdot CO_2H$  (1.2.3) siedet bei  $235^{\circ}$ , der der *m*-Homosalicylsäure (1.3.4) bei  $243^{\circ}$  und der der *p*-Homosalicylsäure (1.4.5) bei  $242^{\circ}$ , die entsprechenden Aethyläther haben die Siedepunkte (1.2.3)  $248^{\circ}$ , (1.3.4)  $254^{\circ}$ , (1.4.5)  $251^{\circ}$ . Die entsprechenden specifischen Gewichte der drei Methyläther sind 1.1444, 1.1395, 1.1438; die der drei Aethyläther sind 1.1020, 1.0973, 1.1037 bei  $23^{\circ}$  bezogen auf Wasser von derselben Temperatur.

Gegen Benzamidin verhalten sich die drei Homosalicylsäureäther gerade so wie der Salicylsäureäther selbst. Erwärmt man die beiden betreffenden Substanzen mehrere Stunden vorsichtig im Wasserbade auf ca.  $40-50^{\circ}$ , so scheidet sich in langen gelblichen Nadeln eine Substanz aus, die durch Auskochen mit Wasser oder Weingeist gereinigt und aus viel Weingeist oder Aceton umkrystallisirt werden kann.

Die aus der *o*-Homosalicylsäure (1.2.3) dargestellte Substanz schmilzt bei  $214^{\circ}$ , die aus der *m*-Homosalicylsäure (1.3.4) bereite bei  $235^{\circ}$  und endlich die aus der *p*-Homosalicylsäure (1.4.5) gewonnene bei  $202^{\circ}$ . Sie besitzen also sämmtlich einen niedrigeren Schmelzpunkt als die aus Salicylsäure entstehende analoge Verbindung, wie aber bei den Homosalicylsäuren selbst ist die Paraverbindung die am niedrigsten, die Metaverbindung die am höchsten schmelzende.

In der Analyse wurde bei allen dreien, da die Schwerverbrennlichkeit der Substanz noch nicht bekannt war, der Kohlenstoff zu niedrig gefunden, immerhin aber höher, als der für Chinazoline berechnete Kohlenstoffgehalt ist. Gefunden wurde für die Verbindung aus

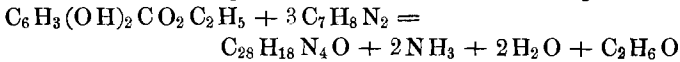
	<i>o</i> -Homosalicylsäure	<i>m</i> -Homosalicylsäure	<i>p</i> -Homosalicylsäure
C	76.83	76.6	76.72 pCt.
H	5.00	5.16	5.10 »
N	12.99	13.04	12.72 12.51 »
	Ber. für $C_{22}H_{17}N_3O$	Ber. für Chinazolin, $C_{15}H_{12}N_2O$ ,	
C	77.87	76.3	pCt.
H	5.01	5.1	»
N	12.39	11.87	»

Alle drei Verbindungen sind völlig unlöslich in Säuren und Alkalien.

Auch Hydrochinoncarbonsäureäther wurde mit Benzamidin mehrere Stunden auf  $50-60^{\circ}$  erwärmt und dabei in sehr geringer Menge eine in Alkohol sehr wenig lösliche Substanz erhalten. Die tief dunkel gefärbte Reactionsmasse wurde mit Alkohol wiederholt ausgekocht und der geringe gelbe Rückstand aus Benzol umkrystalli-

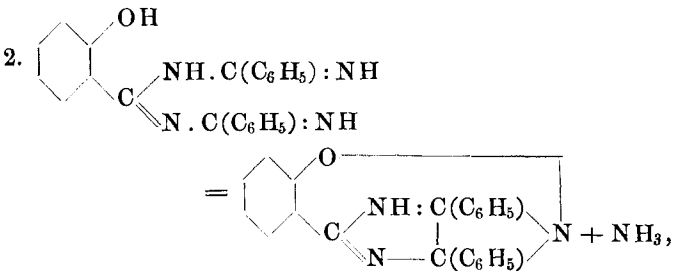
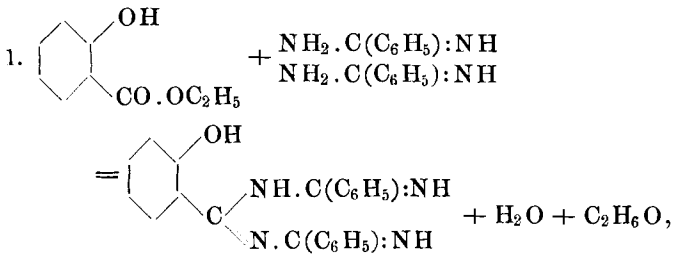
sirt. So wurde die Substanz in kleinen gelben Wärzchen erhalten, die sich in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln sehr schwer löslich zeigten, bei 250° zusammensintern und bei 265—266° schmelzen.

Von dieser Substanz konnte nur eine Stickstoffbestimmung gemacht werden, so dass ihre Zusammensetzung noch sehr zweifelhaft ist. Immerhin ist aber gerade für diese Substanz die völlige Unlöslichkeit in Alkalien charakteristisch. Es wurden 13.88 pCt. Stickstoff gefunden, für eine chinazolinartige Verbindung würden sich 11.7 pCt. Stickstoff, dagegen für eine nach der Gleichung

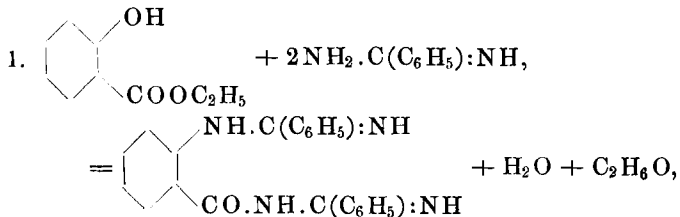


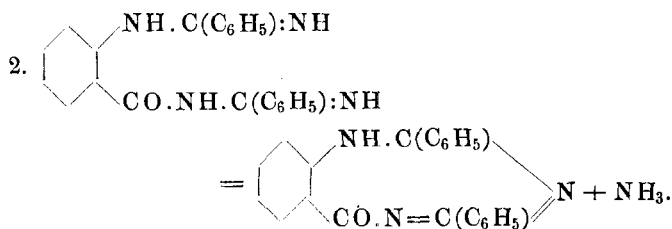
entstandene Verbindung 13.14 pCt. ergeben, und letztere Substanz würde in Alkalien unlöslich sein müssen.

Die Entstehung dieser Verbindungen lässt sich in zweierlei Weise deuten. Entweder tritt die Carboxathylgruppe mit beiden Benzamidinmolekulen in Wechselwirkung und es spielen sich folgende Prozesse ab:



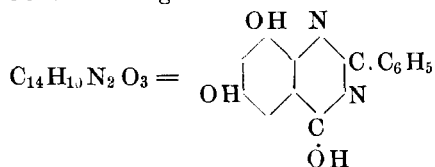
oder es tritt sowohl das OH wie das OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> des Salicylsaureathers in Wechselwirkung mit dem Benzamidin, so dass die Reaction in folgender Weise verläuft:





In jedem Falle ist die ausserordentliche Beständigkeit dieser Verbindungen sehr auffallend. Selbst bei anhaltendem Kochen mit concentrirter Natronlauge werden sie nicht verändert. Beim Schmelzen mit Natriumhydrat entwickeln sie langsam Ammoniak, während die Substanz ungelöst bleibt. Es entsteht bei dieser Zersetzung keine Salicylsäure. In concentrirter Schwefelsäure lösen sie sich unter Rothfärbung auf. Erhitzt man die Lösung, so tritt bei hoher Temperatur, indem die Flüssigkeit bis zum Hellgelb sich entfärbt, Gasentwicklung ein. Es entsteht auch hierbei keine Salicylsäure, so dass es nicht gelingt, wieder Salicylsäure aus dem Condensationsproduct zu regeneriren. Weitere Versuche werden hoffentlich Licht in diese eigenthümliche Reaction bringen.

Zum Schluss sei erwähnt, dass Phloroglucintricarbonsäureäther, nach den Angaben von Baeyer aus Malonsäureäther dargestellt, mit Benzamidin leicht reagirt. Freies Benzamidin wurde mit dem Aether im Oelbade 2 Stunden lang auf ca. 130° erhitzt, die fast völlig erstarrte Masse mit Alkohol ausgekocht und der ungelöst gebliebene Theil aus Pyridin umkrystallisirt. Die Substanz ist kaum in Alkohol und Aether löslich, schmilzt noch nicht bei 260° und ist äusserst schwer verbrennlich. Die Analyse gab wenig stimmende Zahlen, aus denen jedoch hervorgeht, dass von den drei Carboxylgruppen zwei sich abgespalten haben und nur die dritte mit dem Benzamidin reagirt, so dass eine Verbindung



entstanden ist.

Ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$	Gefunden
C    66.14	64.56 pCt.
H    3.94	4.87 »
N    11.02	10.77 »

Die Untersuchung dieser Körperklassen wird fortgesetzt.