

569. E. Besthorn und E. Garben: Ueber die Einwirkung von Acetondicarbonensäureester auf Anilin.

[Mittheil. aus dem chem. Laborat. d. kgl. Acad. der Wissensch. zu München.]

(Eingegangen am 28. November.)

Im Zusammenhang mit der nachfolgenden Mittheilung über die Einwirkung von Acetondicarbonensäureester auf *m*-Phenylendiamin haben wir auch das Verhalten des Acetondicarbonensäureesters gegen Anilin eingehender untersucht.

So viel uns bekannt, sind ausser den unvollkommenen Angaben in einem Patent der Höchster Farbwerke¹⁾ über die Reaction zwischen Acetondicarbonensäureester und Anilin keine weiteren Mittheilungen in der Litteratur vorhanden.

Bei der Einwirkung von Acetessigester auf Anilin entstehen bekanntlich zwei verschiedene Producte, je nachdem man die Ingredientien bei gewöhnlicher Temperatur oder in der Wärme (im Rohr bei 120°) auf einander einwirken lässt. Im ersteren Falle wird der nur als Oel bekannte β -Phenylamidocrotonensäureester, in letzterem das von Knorr²⁾ zuerst dargestellte Acetessigsäureanilid gebildet.

Ähnlich verhält sich nun auch der Acetondicarbonensäureester. Werden Anilin und Acetondicarbonensäureester bei gewöhnlicher Temperatur zusammengebracht, so trübt sich das Gemisch nach einiger Zeit durch Wasserabscheidung, und nach mehrtägigem Stehen erstarrt die Masse zu einem festen Krystallkuchen, welcher den β -Phenylamidoglutaconsäureester, $C_2H_5OOC \cdot CH_2 \cdot C(NH \cdot C_6H_5) : CH \cdot COOC_2H_5$, darstellt.

Während der β -Phenylamidocrotonensäureester ein nicht krystallisirendes Oel ist, krystallisirt der β -Phenylamidoglutaconsäureester aus geeigneten Lösungsmitteln in prächtig ausgebildeten Krystallen. Diese zeigen hinsichtlich ihres Schmelzpunktes eine ähnliche Eigenthümlichkeit, wie sie von Behrend³⁾ und Knoevenagel⁴⁾ beim β -Amidocrotonensäureester beobachtet worden ist, indem derselbe je nach der Darstellungsart und dem Lösungsmittel, aus dem die Krystalle erhalten wurden, oft innerhalb 10 und mehr Grade schwankte. Es scheint dies auch hier — wie beim Amidocrotonensäureester — durch ein Gemenge von physikalisch Isomeren bedingt zu sein.

Uebrigens wurde das gleiche Verhalten betreffs des Schmelzpunktes auch bei dem noch später zu beschreibenden, ähnlich con-

¹⁾ Friedländer, Patente Bd. I, 213.

²⁾ Ann. d. Chem. 236, 69.

³⁾ Diese Berichte 32, 544.

⁴⁾ Diese Berichte 32, 853.

stituirten Anilid des β -Phenylamidoglutaconsäureesters, $C_6H_5.NH.OC.CH_2.C(NH.C_6H_5):CH.COOC_2H_5$, beobachtet.

Der β -Phenylamidoglutaconsäureester giebt in alkoholisch-wässriger Lösung mit Eisenchlorid nicht die charakteristische Violettfärbung der β -Ketonsäureester, sondern eine gelb-braune Färbung. Dies deutet darauf hin, dass der Ketonsauerstoff (oder das Hydroxyl in der Enolform) des Acetondicarbonsäureesters mit dem Anilin in Reaction getreten ist.

Während aus Acetessigester und Anilin bei 120^0 nur ein Reactionsproduct — das Acetessigsäureanilid — isolirt wurde, entstehen bei der Einwirkung von Acetondicarbonsäureester auf Anilin bei 100^0 (im geschlossenen Rohr) drei verschiedene Körper:

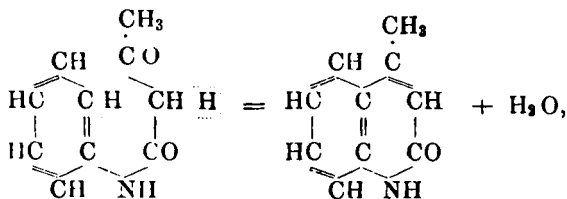
1. Das Dianilid der Diacetondicarbonsäure,
 $C_6H_5.NH.OC.CH_2.CO.CH_2.CO.NH.C_6H_5$.
2. Das Monanilid des Acetondicarbonsäureesters,
 $C_6H_5.NH.OC.CH_2.CO.CH_2.COOC_2H_5$.
3. Das Monanilid des β -Phenylamidoglutaconsäureesters,
 $C_6H_5.NH.OC.CH_2.C(NH.C_6H_5):CH.COOC_2H_5$.

Alle drei Verbindungen sind schön krystallisirende Substanzen, die sich hinsichtlich ihres Verhaltens gegen Eisenchloridlösung unterscheiden.

Während 1 und 2 in alkoholisch-wässriger Lösung mit Eisenchlorid sogleich eine tiefviolette Färbung geben, entsteht bei 3 auf Zusatz dieses Reagens zuerst eine gelbliche Färbung, die aber rasch in violett übergeht. 1 und 2 zeigen also die charakteristische Reaction der Enolformen der β -Ketonsäureester, bei 3 tritt diese nicht sofort ein, weil das Hydroxyl durch den Anilinrest ersetzt ist.

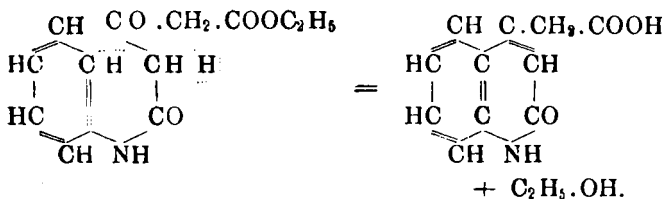
Ein verschiedenes Verhalten zeigen die drei Verbindungen ferner gegen Condensationsmittel.

Wie aus Acetessigsäureanilid und concentrirter Schwefelsäure nach Knorr das Lepidon,



gebildet wird, so kann aus allen drei Verbindungen des Acetondicar-

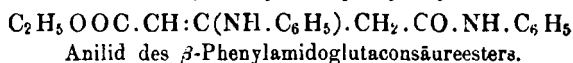
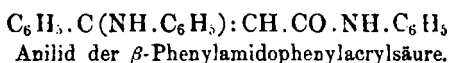
bonsäureesters mit Anilin durch geeignete Condensationsmittel eine Carbonsäure des Lepidons,



welche wir Chinolon- γ -essigsäure¹⁾ nennen wollen, erhalten werden.

Das Monanilid giebt bei der Condensation mit concentrirter Schwefelsäure bei Wasserbadtemperatur ziemlich glatt das Chinolin-derivat. Das Dianilid dagegen wird bei gleicher Behandlung in Sulfanilsäure und Spaltungsproducte des Acetondicarbonsäureesters verwandelt. Wird das Dianilid aber mit einer etwas verdünnteren Schwefelsäure bei Wasserbadtemperatur condensirt, so entsteht daraus — wenn auch in geringer Ausbeute — ebenfalls die Chinolon- γ -essigsäure.

Das Anilid des β -Phenylamidoglutaconsäureesters erinnert in seiner Zusammensetzung und in seinem Verhalten an das von Knorr aus Benzoylessigester und Anilin dargestellte Anilid der β -Phenylamidophenylacrylsäure²⁾.



Aus beiden Verbindungen wird durch verdünnte Mineralsäuren in der Kälte Anilin abgespalten, indem im ersteren Fall das Benzoylessigsäureanilid, im letzteren das Monanilid des Acetondicarbonsäureesters entsteht.

Will man also aus dem Anilid des β -Phenylamidoglutaconsäureesters die Chinolon- γ -essigsäure darstellen, so wird man zunächst durch Behandeln mit verdünnter kalter Mineralsäure den Ester in Anilin und das Monanilid des Acetondicarbonsäureesters spalten und Letzteres dann mit concentrirter Schwefelsäure zu Chinolon- γ -essigsäure condensiren. Es gelingt aber auch, direct aus dem Anilid des β -Phe-

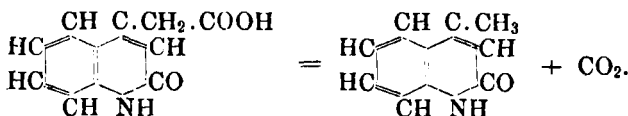
¹⁾ Diese Säure ist auch schon im Patent (siehe Friedländer, Patente Bd. I, 213) erwähnt, wird aber dort noch irrthümlich für ein Derivat des γ -Oxy-Chinaldins gehalten.

²⁾ Ann. d. Chem. 245, 373.

nylamidoglutaconsäureesters durch Condensation mit 80-procentiger Schwefelsäure bei Wasserbadtemperatur die Chinolon- γ -essigsäure darzustellen.

Mit concentrirter Schwefelsäure bei Wasserbadtemperatur wird das Anilid des β -Phenylamidoglutaconsäureesters in eine stickstoffhaltige Sulfosäure verwandelt, die bis jetzt nicht näher untersucht worden ist.

Die Chinolon- γ -essigsäure ist eine Verbindung von ausgesprochen sauren Eigenschaften, die nur mehr geringe Basicität zeigt; sie bildet Metallsalze und lässt sich mit Alkohol und Salzsäure verestern. Erhitzt man die Säure über ihren Schmelzpunkt, so wird Kohlensäure abgespalten und es hinterbleibt das Lepidon,



Experimenteller Theil.

Einwirkung von Acetondicarbonsäureester auf Anilin bei gewöhnlicher Temperatur.

β -Phenylamidoglutaconsäureester,
 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}(\text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5) : \text{CH} \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$.

5 g Anilin und 11 g Acetondicarbonsäureester (molekul. Mengen) wurden bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen. Anfangs war Trübung durch Wasserabscheidung eingetreten und nach dreitägigem Stehen war die Masse zu einem festen Krystallkuchen erstarrt. Letzterer wurde in wenig Methylalkohol gelöst; beim langsamen Verdunsten des Lösungsmittels schied sich der β -Phenylamidoglutaconsäureester in wasserklaren, schön ausgebildeten Krystallen aus.

Der Schmelzpunkt dieser Krystalle wurde — wie schon erwähnt — sehr schwankend gefunden; so schmolz ein aus Methylalkohol umkrystallisirtes Präparat gegen 87° , während eine mehrere Male aus wasserfreiem Aether umkrystallisirte Probe bei $97-98^\circ$ schmolz. Die Verbindung ist in Wasser unlöslich; in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln löst sie sich leicht. Die alkoholisch-wässrige Lösung giebt mit Eisenchlorid eine gelbbraune Färbung. Durch kalte, verdünnte Mineralsäuren wird der β -Phenylamidoglutaconsäureester in seine Componenten gespalten. Für die Analyse wurde ein mehrere Male aus wasserfreiem Aether umkrystallisirtes Präparat verwandt, welches den Schmp. $97-98^\circ$ zeigte.

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$. Ber. C 64.98, H 6.85, N 5.05.

Gef. » 65.07, » 6.95, » 5.15.

Wird die trockne Substanz im Reagenrohr über freier Flamme erhitzt, so schmilzt sie zuerst zu einer farblosen Flüssigkeit zusammen, die sich bei weiterem Erhitzen plötzlich explosionsartig zersetzt, wobei sie sich stark braun färbt.

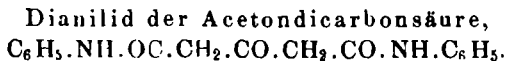
Einwirkung von Acetondicarbonsäureester auf Anilin bei 100° (im zugeschmolzenen Rohr).

60 g Anilin und 100 g Acetondicarbonsäureester wurden 24 Stunden im geschlossenen Rohr im kochenden Wasserbade erhitzt. Im Rohr war in der Regel nur geringer Druck. Der Röhreninhalt wurde noch warm in einen Kolben gegossen und mit ungefähr 1 L Benzol versetzt. Nach einiger Zeit scheidet sich das Dianilid der Acetondicarbonsäure, das in Benzol schwer löslich ist, in farblosen, kleinen Krystallen aus. Ausbeute 20 g.

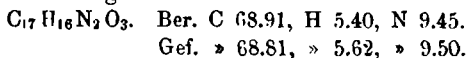
Von den Mutterlauge des Dianilids wurde das Benzol auf dem Wasserbade fast vollständig abdestillirt. Aus dem Destillationsrückstand schied sich nach mehrtägigem Stehen an einem kühlen Ort eine reichliche Menge von Krystallen des Monanilids des β -Phenylamidoglutaconsäureesters aus. Ausbeute 30 g.

Die Mutterlauge hiervon wurden nun im Dampfstrom destillirt. Zuerst ging Benzol über, dann folgte Anilin. Es wurde so lange mit der Dampfdestillation fortgefahren, bis das Anilin vollständig übergetrieben war. Der ölige Destillationsrückstand erstarrte beim Abkühlen zu einem mit hellgelben Syrup durchsetzten Krystallbrei. Dieser wurde durch Aufstreichen auf Thon vom Syrup befreit; die fast trockne Krystallmasse wurde in viel kaltem Benzol aufgenommen, vom Ungelösten abfiltrirt und vom Filtrat das Benzol möglichst abdestillirt. Der Verdampfungsrückstand erstarrte beim Abkühlen krystallinisch.

Die Krystalle stellen das Monanilid des Acetondicarbonsäureesters dar. Ausbeute etwa 0.3 g.



Die Verbindung, auf die oben angegebene Weise dargestellt, krystallisirt aus absolutem Alkohol in kleinen, farblosen Nadelchen, die bei 155° unter Gasentwicklung schmelzen. Sie ist schwer löslich in Benzol, Aether und Chloroform. Die mit Wasser versetzte, alkoholische Lösung des Dianilids giebt auf Zusatz von Eisenchlorid sogleich eine tiefviolette Färbung. In verdünnter, kalter Natronlauge löst sich die Verbindung auf und wird auf Zusatz von Mineralsäure wieder unverändert ausgefällt.



Verhalten des Dianilids gegen concentrirte Schwefelsäure.

Beim Behandeln des Dianilids mit concentrirter Schwefelsäure bei Wasserbadtemperatur entsteht Sulfanilsäure. Wird dagegen das Dianilid mit einer verdünnten, etwa 80-procentigen Schwefelsäure bei Wasserbadtemperatur condensirt, so bildet sich daraus die Chinolon- γ -essigsäure.

Darstellung der Chinolon- γ -essigsäure aus dem Dianilid.

10 g Dianilid wurden bei gewöhnlicher Temperatur in 60 ccm 80-procentiger Schwefelsäure nach und nach eingetragen. Die Masse erstarrt anfangs (Salzbildung), löst sich aber beim Erwärmen wieder auf. Um die Condensation zu Ende zu führen, wurde 4 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Beim Umschütteln des Kolbens war Gasentwicklung zu bemerken und es trat Aceton-Geruch auf — ein Zeichen, dass theilweise eine tiefer gehende Zersetzung des Dianilids statt hatte.

Das Reactionsproduct wurde in Eiswasser gegossen, wobei die Ausscheidung eines voluminösen, weissen Niederschlags eintrat. Letzterer wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und in verdünnter, kalter Soda gelöst. Von ungelöst Gebliebenem wurde abfiltrirt und das klare Filtrat in der Siedehitze mit Salzsäure angesäuert. Die Chinolon- γ -essigsäure scheidet sich hierbei als dicker Brei von verfilzten Nadelchen aus. Ausbeute 3.6 g.

Monanilid des β -Phenylamidoglutaconsäureesters,
 $C_6H_5 \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot C(NH \cdot C_6H_5) : CH \cdot COOC_2H_5$.

Das Rohproduct, wie oben angegeben bereitet, wurde aus Methylalkohol umkrystallisirt und so in grossen, gut ausgebildeten Krystallen erhalten. Dieselben sind in Benzol und Alkohol leicht, schwerer in absolutem Aether löslich. Ihr Schmelzpunkt ist — wie schon eingangs erwähnt — sehr schwankend gefunden worden.

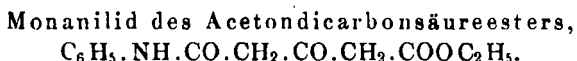
Für die Analyse wurde das Rohproduct einmal aus wasserfreiem Aether umkrystallisirt und zeigte so den Schmp. 129–130°.

$C_{19}H_{20}N_2O_3$. Ber. C 70.37, H 6.17, N 8.64.

Gef. » 70.31, » 6.15, » 8.60.

Beim Reiben wird der Körper stark elektrisch. Wird die alkoholisch-wässrige Lösung dieses Anilids mit Eisenchlorid versetzt, so entsteht zuerst eine gelbliche Färbung, die aber rasch in Violett übergeht; es wird durch die freie Säure des Eisenchlorids Anilin abgespalten, und das so gebildete Monanilid des Acetondicarbonsäureesters verursacht die violette Färbung. Dass diese Eisenchlorid-reaction so zu deuten ist, geht aus folgendem Versuch hervor: Versetzt man die alkoholisch-wässrige Lösung des Anilids mit einem Tropfen verdünnter Salzsäure und fügt dann Eisenchlorid hinzu, so entsteht sofort die violette Färbung.

Verdünnte Salzsäure spaltet das Monanilid des β -Phenylamidoglutaconsäureesters in Anilin und in das



Diese Verbindung wurde — wie oben erwähnt — aus den Mutterlaugen vom Monanilid des β -Phenylamidoglutaconsäureesters durch Dampfdestillation erhalten. Hierbei ist aber die Ausbeute eine minimale, so dass sich dies Verfahren zur Darstellung des Körpers nicht empfiehlt¹⁾. Zur Bereitung dieses Anilids haben wir folgende Methode ausgearbeitet: Das Monanilid des β -Phenylamidoglutaconsäureesters wurde mit kalter, verdünnter Salzsäure (1:1) in einer Reibschale angerührt und 2 Stunden stehen gelassen, dann abgesaugt und mit Wasser gewaschen, bis das Filtrat keine saure Reaction mehr zeigte. Die im Vacuum getrocknete Krystallmasse wurde aus wasserfreiem Aether umkrystallisirt und zeigte so den Schmp. 75—76° (vorheriges Sintern).

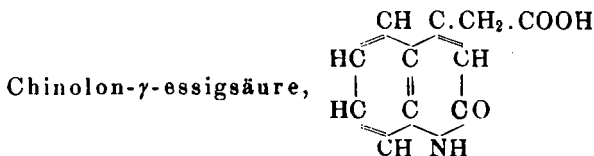
$C_{13}H_{15}NO_4.$ Ber. C 62.65, H 6.02, N 5.62.

Gef. » 62.72, » 5.89, » 5.70.

Die Substanz ist in Alkohol, Benzol und Aether leicht löslich, schwerer in Ligroin; in kochendem Wasser löst sie sich schwer und scheidet sich beim Erkalten in feinen verfilzten Nadelchen aus.

Verdünnte kalte Sodalösung löst die Verbindung auf; durch Einleiten von Kohlensäure wird sie daraus wieder ausgeschieden. Lässt man aber die Lösung in Soda längere Zeit stehen, so wird durch Kohlensäure nichts mehr ausgefällt, es tritt dabei offenbar Verseifung der Carboxäthylgruppe ein. Durch Eisenchlorid wird in der alkoholisch-wässrigen Lösung des Monanilids direct eine tief violette Färbung hervorgerufen.

Beim 2-stündigen Erwärmen des Monanilids mit concentrirter Schwefelsäure auf dem Wasserbad wird dasselbe glatt in die Chinolon- γ -essigsäure übergeführt, welche durch Eingiessen des Reactionproductes in eine angemessene Menge Eiswasser als dichter, weisser Niederschlag erhalten wird.



Wie sich aus dem oben Gesagten ergibt, kann man diese Säure aus allen 3 Verbindungen des Anilins mit Acetondicarbonsäureester

¹⁾ Es ist möglich, dass in den Mutterlaugen gar kein Monanilid fertig gebildet enthalten ist und dass dieses bei der Dampfdestillation durch Anilinabsplaltung erst aus dem Anilid des β -Phenylamidoglutaconsäureesters entsteht.

erhalten. Wir haben nun eine Methode zur Darstellung der Chinolon- γ -essigsäure ausgearbeitet, bei welcher die Isolirung der einzelnen Verbindungen nicht nöthig ist und welche deshalb rascher zum Ziele führt. 15 g Anilin und 33 g Acetondicarbonsäureester (molekulare Mengen) wurden im Rohr 24 Stunden am kochenden Wasserbade erhitzt. Der noch warme Röhreninhalt wurde mit Benzol in einem Kolben gespült, dann noch 300–400 ccm Benzol hinzugegeben und längere Zeit an einem kühlen Ort stehen gelassen. Das ausgeschiedene Dianilid wog 4.5 g.

Von den Mutterlaugen wurde das Benzol vollständig abdestillirt und der Rückstand in der Kälte mit Salzsäure (1:1) durchgearbeitet, um das Anilid des β -Phenylamidoglutaconsäureesters in das Monanilid des Acetondicarbonsäureesters überzuführen. Die nach einiger Zeit zu einem mit Oel durchsetzten Krystallbrei erstarrte Masse konnte durch Aufstreichen auf Thon von dem anhaftenden Oel befreit werden. Ausbeute an fast trockenem Product 10 g.

Diese Krystallmasse wurde in 60 ccm concentrirter Schwefelsäure nach und nach eingetragen und dann 2 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Beim Eingiessen der erkalteten Reaktionsmasse in Eiswasser fällt die Chinolon- γ -essigsäure als schwach gefärbter voluminöser Niederschlag aus. Ausbeute an diesem Rohproduct 6 g. Rechnet man hierzu noch die 1.5 g Chinolon- γ -essigsäure, die man aus den 4.5 g Dianilid gewinnen kann, so hat man eine Gesamtausbeute von 6–8 g Rohsäure. Zur Reinigung dieser Rohsäure kann man sie entweder aus viel kochendem Wasser unter Zusatz von Thierkohle umkrystallisiren, oder aber man kann — um die grossen Flüssigkeitsmengen zu vermeiden — die Rohsäure in verdünnter kalter Soda lösen, von etwa ungelöst Gebliebenem abfiltriren, das Filtrat mit Thierkohle behandeln und dann in der Siedehitze die Chinolon- γ -essigsäure mit Salzsäure ausfällen. Einerlei, nach welcher dieser beiden Methoden bereitet, stellt die Chinolon- γ -essigsäure eine weisse, aus verfilzten Nadelchen bestehende Krystallmasse dar. Die Säure ist in kaltem Wasser sehr schwer löslich, ebenso ist sie schwer löslich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln. Die aus Wasser umkrystallisirte Säure schmolz gegen 205–206° (vorheriges Sintern) unter lebhafter Gasentwicklung. Letztere ist so stark, dass die geschmolzene Masse hoch im Schmelzpunktröhrchen emporsteigt. Wenn die Gasentwicklung vorüber ist, bildet sich an den Wandungen des Schmelzpunktröhrchens ein krystallinischer Anflug und dieser schmilzt erst wieder, wenn man die Temperatur auf 218° steigert; dies ist aber ungefähr der Schmelzpunkt des Lepidons, welches auch — wie später noch gezeigt werden wird — aus der Chinolon- γ -essigsäure durch Kohlensäureabspaltung thatsächlich entsteht.

Zur Analyse wurde ein bei 110° getrocknetes Präparat verwandt.

$C_{11}H_9NO_3$. Ber. C 65.02, H 4.43, N 6.89.

Gef. » 65.28, » 4.40, » 7.15.

Die Chinolon- γ -essigsäure zeigt einen ausgesprochenen Säurecharakter. Sie bildet ein gut krystallisirendes Baryum- und Kupfer-Salz. Das Silbersalz erhält man als weissen Niederschlag, wenn man die Lösung des Calciumsalzes mit salpetersaurem Silber versetzt.

$C_{11}H_8NO_3Ag$. Ber. Ag 34.83. Gef. Ag 34.92.

Chinolon- γ -essigsäure-Aethylester.

Die Säure wurde in der 8–10-fachen Menge absolutem Alkohol suspendirt und dann trocknes Salzsäuregas unter Erwärmen eingeleitet. Dabei geht sie allmählich in Lösung. Nach zweistündigem Einleiten wird unterbrochen und der Alkohol auf dem Wasserbad vollständig verdampft.

Der Rückstand, welcher auf Zusatz von kaltem Wasser erstarrt, wurde fein zerreiben und mit Sodalösung behandelt, um etwa vorhandene Chinolon- γ -essigsäure zu entfernen. Dann wurde abgesaugt mit Wasser gewaschen und die weisse Masse im Vacuum getrocknet. Aus Benzol umkrystallisirt, stellt der Chinolon- γ -essigsäure-äthylester farblose flache Nadelchen dar, welche bei 172–173° schmelzen.

$C_{13}H_{13}NO_3$. Ber. N 6.06. Gef. N 6.03.

Die Substanz ist in heissem Benzol ziemlich leicht löslich, sehr leicht löst sie sich in absolutem Alkohol, schwer in Aether. Mit Mineralsäuren bildet der Ester gut krystallisirende, in Wasser leicht lösliche Salze. Beim Behandeln mit Phosphoroxchlorid bei Wasserbadtemperatur erhält man den α -Chlor-Chinolin- γ essigsäureester¹⁾.

Abspaltung von Kohlensäure aus der Chinolon- γ -essigsäure. Bildung von Lepidon.

1 g Chinolon- γ -essigsäure wurde in einem Reagenzrohr bei 250° (Metallbad) geschmolzen. Die entweichende Kohlensäure konnte durch Einleiten in Barytwasser nachgewiesen werden. Die nach dem Erkalten erstarrte Schmelze wurde mit Sodalösung zerrieben, abgesaugt, gewaschen und aus absolutem Alkohol umkrystallisirt. Die so erhaltenen Krystalle zeigten an demselben Thermometer mit einer Probe Lepidon (aus Anilin und Acetessigester) den nämlichen Schmp. 220°.

¹⁾ Diesen Körper haben wir schon dargestellt, aber noch nicht analysirt.