

**407. Erich Benary und Wolfgang Kerckhoff¹⁾:
Über die Acylierung von β -Amino-crotonsäure-anilid.**

(Eingegangen am 11. Oktober 1926.)

In früheren Arbeiten²⁾ ist das Verhalten von β -Amino-crotonsäure-ester und ähnlich gebauten Substanzen gegenüber Säurechloriden näher untersucht worden, wobei Pyridin als salzsäure-bindendes Mittel diente. Es ergab sich dabei, daß verschiedene Säurechloride bald am Stickstoff, bald am Kohlenstoff der Aminoverbindung angriffen. Von Interesse erschien es, in gleicher Richtung noch weitere, dem β -Amino-crotonsäure-ester ähnliche Verbindungen zu prüfen. Eine solche ist das β -Amino-crotonsäure-anilid. Diese Substanz verhält sich im Vergleich zu dem analogen Ester gegenüber den gleichen Säurechloriden insofern verschieden, als damit immer nur *C*-Derivate erhalten wurden, z. B. auch mit Benzoesäure- und Zimtsäurechlorid, während diese beiden Säurechloride mit dem Ester *N*-Derivate liefern. Mit Acetylchlorid wurde überhaupt keine Reaktion erzielt. Das Chlor-acetyl-Derivat des Anilids verhielt sich dem des Esters ähnlich; es ließ sich in das entsprechende Pyrrol- und Thiophen-Derivat³⁾ überführen. Die Ester-Kondensation, die sonst zu *N*-Derivaten geführt hatte⁴⁾, versagte bei dem Anilid, indem keine Kupplung eintrat. Demnach besteht bei diesem eine ausgesprochene Abneigung zur Bildung von *N*-Derivaten.

Beschreibung der Versuche.

α -Benzoyl- β -amino-crotonsäure-anilid,
 $\text{CH}_3 \cdot \text{C}(\text{NH}_2) : \text{C}(\text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5) \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$.

Zu 12 g β -Amino-crotonsäure-anilid und 14 g Pyridin in absol. Äther werden unter Eis-Kühlung und dauerndem Schütteln 10 g Benzoylchlorid, gleichfalls mit absol. Äther vermischt, zugetropft. Nach beendeter Reaktion wird Wasser hinzugefügt, die Äther-Schicht wiederholt mit Wasser ausgeschüttelt und verdunstet. Es hinterbleibt eine Krystallmasse, die zur Entfernung öligler Beimengungen mit wenig Alkohol verrieben und dann aus Alkohol umkrystallisiert wird. Das Anilid schmilzt im Capillarrohr bei 173⁰. In den üblichen organischen Solvenzien ist es ziemlich leicht löslich.

0.2286 g Sbst.: 0.6093 g CO₂, 0.1168 g H₂O. — 0.1519 g Sbst.: 13.3 ccm N (18.5⁰, 772 mm).

C₁₇H₁₆O₂N₂. Ber. C 72.83, H 5.76, N 10.0. Gef. C 72.72, H 5.72, N 10.01.

Beim Kochen mit der 4-fachen Menge verd. Schwefelsäure wurde ein bräunlich gefärbtes Öl abgeschieden, das in Äther aufgenommen wurde. Beim Verdunsten erstarrte der Rückstand. Umkrystallisieren aus Alkohol ergab das Vorliegen von Benzoyl-essigsäure-anilid⁵⁾ vom Schmp. 108⁰. Dies beweist, daß der Benzoylrest am α -Kohlenstoff des β -Amino-crotonsäure-anilids angegriffen hatte. Das ergibt sich auch aus der Bildung von

¹⁾ vergl. Wolfgang Kerckhoff, Inaug.-Dissertat., Berlin 1923.

²⁾ B. 42, 3912 [1909], 50, 65 [1917], 55, 3417 [1922], 56, 591 [1923].

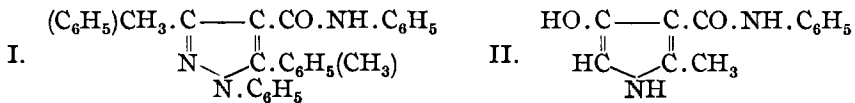
³⁾ B. 46, 1363 [1913], 48, 593 [1915]. ⁴⁾ B. 54, 2157 [1921], 55, 3417 [1922].

⁵⁾ Knorr, A. 245, 374 [1888].

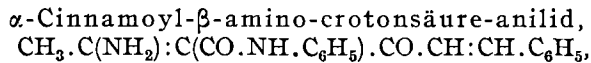
1.5(3)-Diphenyl-3(5)-methyl-pyrazol-4-carbonsäure-anilid (I.) bei mehrstündigem Erhitzen des Benzoylderivates mit Phenyl-hydrazin auf dem Wasserbade. Dabei scheidet sich das Pyrazol schon in der Wärme teilweise in Nadeln ab. Der Rest wird mit Wasser gefällt. Aus Alkohol gewinnt man weiße, weiche Nadeln vom Schmp. 167° .

0.0443 g Sbst.: 0.1267 g CO_2 , 0.0221 g H_2O . — 0.1003 g Sbst.: 10.4 ccm N (17° , 754 mm).

$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ON}_3$. Ber. C 78.16, H 5.42, N 11.90. Gef. C 78.03, H 5.58, N 11.93.



Der Versuch, die mittels Kaliumstaubs in Äther hergestellte Kaliumverbindung des β -Amino-crotonsäure-anilids mit Benzoesäure-ester zu kondensieren, ergab lediglich Acetessigsäure-anilid; es war also keine Kondensation eingetreten.

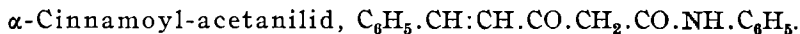


wird ähnlich wie das Benzoylderivat aus 12 g Anilid, 14 g Pyridin und 12 g Zimtsäurechlorid in Äther gewonnen. Es scheidet sich auf Zusatz von Wasser zu dem Reaktionsgemisch feinkrystallinisch ab. Zur Entfernung von etwas beigemengtem Zimtsäure-anhydrid wurde es mit Benzol ausgekocht. Umkrystallisieren aus viel Alkohol lieferte citronengelbe, würfelförmige Krystalle, die bei 201° schmolzen. Ausbeute ca. 75% der theoretischen.

0.1256 g Sbst.: 0.3432 g CO_2 , 0.0610 g H_2O . — 0.0827 g Sbst.: 6.78 ccm N (17° , 755 mm).

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2$. Ber. C 74.47, H 5.60, N 9.15. Gef. C 74.54, H 5.44, N 9.45.

Die Substanz ist in den üblichen organischen Mitteln schwer löslich. Kocht man sie mit der 10-fachen Menge verd. Schwefelsäure ca. 5 Min. unter Rückfluß, so wird die anfangs auf der Flüssigkeit schwimmende Substanz dickflüssig. Man gießt die noch warme Flüssigkeit ab und löst die allmählich erstarrende Masse in siedendem Alkohol. Daraus scheiden sich fast farblose Nadeln ab, die nach Krystallisation aus Alkohol farblose, glänzende Nadelchen bilden und bei 107° schmelzen. Die Substanz ist anzusehen als:



0.1740 g Sbst.: 0.4916 g CO_2 , 0.0871 g H_2O . — 0.1719 g Sbst.: 7.2 ccm N (18° , 754 mm).

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$. Ber. C 76.95, H 5.70, N 5.28. Gef. C 77.07, H 5.57, N 5.88.

In alkohol. Lösung gibt die Substanz mit Eisenchlorid eine intensiv dunkelgrüne Färbung. Sie ist leicht löslich in Alkohol, Äther, Eisessig, Chloroform und Aceton, nicht in Benzol und Petroläther. Die essigsaurer Lösung scheidet, mit Kaliumnitrit versetzt, allmählich einen gelben Niederschlag ab.

Bei dem Versuch, die Kaliumverbindung des β -Amino-crotonsäure-anilids mit Zimtsäure-ester in Reaktion zu bringen, trat keine Kondensation ein.

1-Phenyl-3(5)-methyl-5(3)-cinnamyl-pyrazol-4-carbonsäure-anilid

entsteht, wenn man α -Cinnamoyl- β -amino-crotonsäure-anilid mit Phenyl-hydrazin in essigsaurer Lösung 2 Stdn. auf dem Wasserbade er-

hitzt. Beim Erkalten erstarrt die Flüssigkeit zu einem Krystallbrei, der mit Äther ausgewaschen und aus Alkohol umkrystallisiert wird. Das Pyrazol bildet weiße Nadeln vom Schmp. 224°.

0.1528 g Sbst.: 0.4425 g CO₂, 0.074 g H₂O. — 0.1207 g Sbst.: 11.6 ccm N (17.5°, 759 mm).

C₂₀H₂₁ON₃. Ber. C 79.12, H 5.58, N 11.08. Gef. C 79.00, H 5.41, N 11.16.

α-Chloracetyl-β-amino-crotonsäure-anilid,
CH₃.C(NH₂):C(CO.NH.C₆H₅).CO.CH₂.Cl,

bildet sich in der üblichen Weise aus 17.5 g β-Amino-crotonsäure-anilid, 10 g Pyridin und 15.4 g Chlor-acetylchlorid beim Zusammenbringen unter Eis-Kühlung. Gibt man nach beendeter Reaktion zu dem entstandenen dicken Brei Wasser, so bleibt die Chloracetyl-Verbindung ungelöst. Sie wird von anhaftenden öligen Bestandteilen durch Waschen mit wenig verd. Alkohol befreit. Aus Alkohol gewinnt man sie in schneeweißen Nadeln vom Schmp. 155°.

0.1512 g Sbst.: 0.3163 g CO₂, 0.0722 g H₂O. — 0.1765 g Sbst.: 0.100 g AgCl. — 0.1779 g Sbst.: 17.41 ccm N (19°, 775 mm).

C₁₂H₁₃O₂N₂Cl. Ber. C 57.02, H 5.19, N 11.09, Cl 14.04.
Gef. „ 57.02, „ 5.34, „ 11.48, „ 14.02.

3-Oxy-5-methyl-pyrrol-4-carbonsäure-anilid (II).

Verreibt man 2 g feinpulverisiertes Chlorid mit wenig Methylalkohol und gibt dann auf einmal eine konz. Lösung von 1 g Kaliumhydroxyd in Methylalkohol hinzu, so wird der anfangs dicke Brei bei dauerndem Reiben unter geringer Erwärmung und Gelbfärbung rasch dünnflüssig. Auf Zusatz von Wasser und wenig verd. Essigsäure oder Salzsäure scheidet sich eine gelblich gefärbte Krystallmasse ab, die mit wenig Wasser gewaschen und aus Alkohol umkrystallisiert wird. Die Rohausbeute beträgt ca. 50% d. Th. Die Reaktion mit größeren Substanzmengen auszuführen, empfiehlt sich nicht.

0.1363 g Sbst.: 0.3337 g CO₂, 0.0700 g H₂O. — 0.1360 g Sbst.: 15.5 ccm N (18°, 757 mm).

C₁₂H₁₂O₂N₂. Ber. C 66.64, H 5.59, N 12.96. Gef. C 66.79, H 5.79, N 13.10.

Das Anilid löst sich ziemlich leicht in Alkohol und Äther, sehr schwer in Benzol, kaum in Wasser. Es schmilzt im Capillarrohr bei 181°. Den mit Salzsäure befeuchteten Fichtenspan färbt es kirschrot.

3-Oxy-5-thiotolen-4-carbonsäure-anilid (III).

Verreibt man das oben beschriebene Chlorid mit etwa der 3-fachen Menge Alkohol in einer Reibschale und fügt die gleiche Gewichtsmenge Kaliumsulfhydrat hinzu, so erfolgt rasch Entwicklung von Ammoniak und Schwefelwasserstoff. Die Wärme-Entwicklung mäßigt man durch zeitweises Einstellen der Schale in Eiswasser. Nach 1/2-stdg. Stehen wird mit Wasser versetzt; das anfangs milchig abgeschiedene Reaktionsprodukt ballt sich beim Reiben krystallinisch zusammen. Aus heißem Alkohol gewinnt man schwach rosa gefärbte, weiche Nadeln, die bei 125° schmelzen. Ausbeute ca. 75% der theoretischen.

0.1352 g Sbst.: 0.3068 g CO₂, 0.0576 g H₂O. — 0.1666 g Sbst.: 8.65 ccm N (22°, 766 mm).

C₁₂H₁₁O₂NS. Ber. C 61.77, H 4.76, N 5.95. Gef. C 61.89, H 4.87, N 5.92.

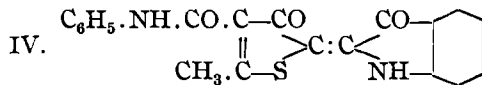
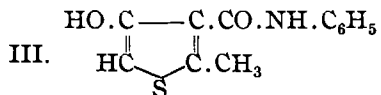
Die Substanz gibt mit Eisenchlorid in alkohol. Lösung zunächst eine grüne Färbung; diese verschwindet rasch unter Bildung eines roten Niederschlages.

2 - Isonitroso - 3 - keto - 5 - methyl - 2.3 - dihydro - thiotolen - 4-carbonsäure-anilid.

Die Verbindung fällt als orangegefärbter Niederschlag aus, wenn man 1 g Thiotolen-Derivat in 5 ccm Eisessig mit 0.4 g Kaliumnitrit innerhalb einer Viertelstunde portionenweise versetzt. Beim Umkrystallisieren tritt leicht Zersetzung ein. Die citronengelbe Substanz färbt sich im Capillarrohr von 150° ab allmählich dunkel und ist bei 235° völlig verkohlt.

0.1662 g Stbst.: 15.5 ccm N (22°, 762 mm). — $C_{12}H_{10}O_3N_2S$. Ber. N 10.69. Gef. N 10.61.

Nitrimin-Bildung, wie bei dem entsprechenden Ester⁶⁾, findet in diesem Falle also nicht statt. Die Verbindung entsteht auch, wenn man obiges Anilid in alkohol. Lösung etwa 1 Min. mit Amylnitrit auf dem Wasserbade erwärmt.



3-Oxy-5-thiotolen-4-carbonsäure-anilid-2-indol-indigo (IV).

Die Substanz entsteht aus dem oben beschriebenen 3-Oxy-5-thiotolen-4-carbonsäure-anilid bei der Kondensation mit Isatin, wobei es in der Ketoform reagiert. Zu dem Zweck löst man 0.5 g Anilid in ca. 2 ccm konz. Schwefelsäure und fügt 0.3 g Isatin hinzu. Beim Verreiben entsteht eine dunkle Lösung, die man nach 1/2 Stde. auf Eis gießt. Man erhält einen tief dunkelblauen Niederschlag, der zur Reinigung, weil in organischen Mitteln fast unlöslich, mit Methylalkohol ausgekocht wurde.

0.1330 g Stbst.: 0.3201 g CO_2 , 0.0526 g H_2O . — 0.1179 g Stbst.: 8.0 ccm N (21°, 764 mm).

$C_{20}H_{14}O_3N_2S$. Ber. C 66.27, H 3.89, N 7.74. Gef. C 65.66, H 4.43, N 7.77.

Die Substanz hat keinen Schmelzpunkt. Der Zersetzungspunkt konnte wegen der dunklen Farbe nicht genau ermittelt werden, liegt wohl aber oberhalb 280°.

⁶⁾ vergl. B. 52, 1605 [1919].