

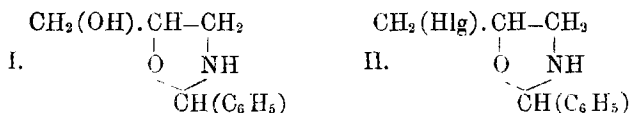
**191. Max Bergmann, Fritz Radt und Erwin Brand¹⁾:
Über das 2-Phenyl-5-chlormethyl-oxazolidin.**

[Aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für Faserstoff-Chemie Berlin-Dahlem.]

(Eingegangen am 1. Juni 1921.)

Jüngst²⁾ konnte gezeigt werden, daß die Aldehyd-Verbindungen des γ -Amino-propylenglykols vom Typus der Oxazolidine ein vorzügliches Ausgangsmaterial abgeben für die Synthese von sogenannten gemischten Glyceriden, weil ihre sukzessive Umwandlung in Glycerin eine zuverlässige, unterschiedliche Behandlung der verschiedenen Glycerinhydroxyle ermöglicht. Am Beispiel der Benzaldehydverbindung der Propylenglykolbase, dem 2-Phenyl-5-oxymethyl-oxazolidin (I.) war die Synthese von α, β -Diglyceriden mit gleichen oder verschiedenen Säureresten im Molekül, sowie von Triglyceriden mit zwei oder drei verschiedenen Acylgruppen geschildert worden.

Für weitere Versuche auf diesem Gebiet war der Besitz eines 2-Phenyl-5-halogenmethyl-oxazolidins (II.) erwünscht.



Wir beschreiben hier zunächst den Weg, der uns die Chlorverbindung geliefert hat und berichten über einige Versuche, die damit ausgeführt wurden.

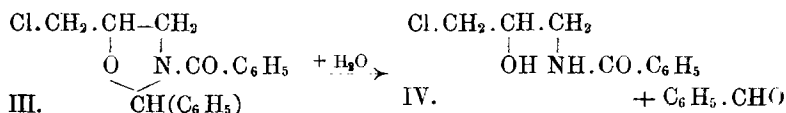
Das 2-Phenyl-5-chlormethyl-oxazolidin ist ein Abkömmling des 1-Chlor-2-oxyp-propyl-amins-(3), dessen salzsaures Salz R. Schiff 1891 aus Epichlorhydrin und Ammoniak auf dem Umweg über eine Verbindung der Base mit Acetessigester gewonnen hat. Dieses Salz bildete das Material für unsere Versuche. Bringt man es mit Benzaldehyd zusammen und entzieht ihm zugleich die Salzsäure durch geeignete Zusätze, dann geht es in das gesuchte halogenierte Oxazolidin (II.) über, das so in beliebiger Menge zugänglich wird.

Daß die Struktur der neuen Verbindung der Formulierung II entspricht, kann nicht zweifelhaft sein. Einerseits weist die Entstehung aus Epichlorhydrin auf die Anwesenheit einer Drei-Kohlenstoff-Kette mit endständigem Halogen hin, weiter folgt aus den weiter unten besprochenen Beziehungen zum Allyl-amin für die Aminogruppe

¹⁾ Hr. Radt hat die Versuche über Phenyl-chlormethyl-oxazolidin ausgeführt, Hr. Dr. Brand die Chlorierung von Allyl-benzamid bearbeitet.

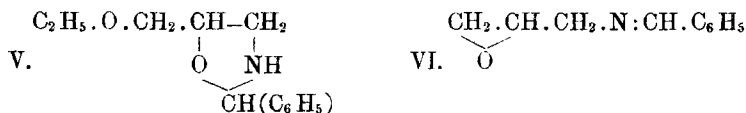
²⁾ M. Bergmann, E. Brand und F. Dreyer, B. 54, 936 [1921].

dieselbe Bindungsart, also die Stellung am anderen Ende des Dreikohlenstoff-Systems, und schließlich spricht schon die Analogie mit der Benzaldehydverbindung des Amino-propylenglykols in Bildung und Eigenschaften für den Heterocyclus des Oxazolidins und gegen die Auffassung als Schiffsche Base. Sicherergestellt wird dieser letzte Punkt noch durch das Ergebnis der Benzoylierung. Sie führt nach der Abspaltung von Benzaldehyd aus dem Zwischenprodukt — dem man in Konsequenz dieser Beweisführung die Struktur III zuzuschreiben hat — zu einer neutralen, amid-artigen Verbindung, die das Benzoyl am Stickstoff enthalten muß entsprechend Formel IV.



Das Ausgangsmaterial muß also am Stickstoff noch substituierbaren Wasserstoff enthalten, und dieser Forderung vermag nur die Oxazolidin-Formel II zu genügen.

Das Oxazolidin reagiert mit Natriumäthylat in zweifacher Richtung. Zum einen Teil wird das Halogen einfach durch Oxäthyl ersetzt. Man erhält also das 2-Phenyl-5-äthoxymethyl-oxazolidin (V.). Zum andern Teil wird unter dem Einfluß des Äthylats



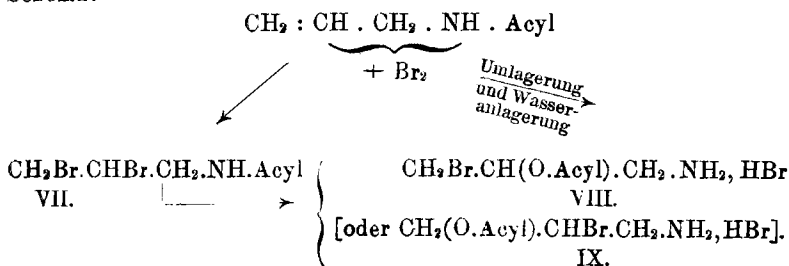
Halogenwasserstoff abgespalten, und es entsteht eine Verbindung $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ON}$ vom Sdp. 102—104°, der wir vorläufig die Struktur VI zuschreiben möchten. Das wäre die Benzaldehyd-Verbindung des noch unbekanntes Epihydrinamins. Die Wirkung des Äthylats würde sich also in einer recht weitgehenden Umlagerung (Sprengung des Oxazolidincyclus, Bildung des Glycidringes usw.) äußern. Für die Berechtigung der Formel VI scheint uns zu sprechen, daß bei der Einwirkung von starkem alkoholischen Ammoniak in der Kälte und nachheriger Benzaldehyd-Spaltung mit verd. Salzsäure (α, γ -Diamino- β -oxy-propan¹⁾), $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$, entsteht.

Schließlich sei noch bemerkt, daß nach unseren Beobachtungen auch die Schiffsche Formulierung seiner aus Epichlorhydrin, Ammoniak und Acetessigester erhaltenen Verbindung $\text{CH}_2\text{Cl} \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} :$

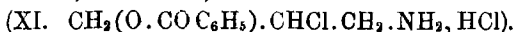
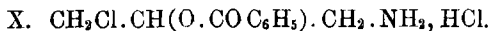
¹⁾ Goedeckemeyer, B. 21, 2690 [1888].

$C(CH_2).CH_2.COO C_2H_5$ besser zu ersetzen ist durch nebenstehende Formel eines Oxazolidins.

Die eben geschilderten Versuche haben uns noch für einen zweiten Zweck gedient. Wie wir an anderer Stelle mitteilen¹⁾, entstehen bei der Bromierung mancher acylierter Allylamine neben den vorauszusehenden Dibromiden (VII.) noch in großem Umfang Salze von halogenhaltigen Estern (VIII.) entsprechend folgendem Schema:



Genau dieselben Ester (VIII.) kann man auch auf anderem Wege, nämlich direkt durch Umlagerung von Dibromiden der Formel VII. beim Erhitzen mit Wasser erhalten. In beiden Fällen mußte zunächst die Frage offen bleiben, ob das Halogen in α -Stellung, also die Estergruppe am β -Kohlenstoffatom oder auch umgekehrt (wie es die oben eingeklammerte Formel IX. wiedergibt) stehen. Die Entscheidung zwischen beiden Möglichkeiten hat uns jetzt die erneute Beschäftigung mit der Chlorierung des Allyl-benzamids gebracht. Das neben dem Dichlorpropyl-benzamid (analog VII.) erhaltene salzsaure Chlorbenzoyloxy-propylamin mußte den Formeln X. oder XI. entsprechen:



Bei der Behandlung mit 1 Mol. Alkali in wäßriger Lösung wurde nun eine Verbindung $C_{10}H_{12}O_2NCl$ erhalten, die mit Chlor-oxypropylbenzamid der Formel IV. in jeder Hinsicht übereinstimmte, also ihr Halogen am endständigen Kohlenstoffatom trug. Ihre leichte Entstehung aus einer Verbindung der Formel X. entspricht allen neueren Erfahrungen über Acylwanderung²⁾, während Formel XI. gleichzeitig eine Verschiebung von Benzoyl, Hydroxyl und Chlor verlangen würde, also nur sehr gezwungen zu rechtfertigen wäre. Damit scheint uns erwiesen, daß bei der Umlagerung von dihalogenierten Säure-amiden

¹⁾ Die hierauf bezügliche Abhandlung von Bergmann, Dreyer und Radt erscheint demnächst.

²⁾ Vergl. z. B. M. Bergmann, E. Brand und F. Dreyer, a. a. O.

vom Typus VII. in die Estersalze nur das am mittelständigen Kohlenstoffatom sitzende Halogen in die Umlagerung hineingerissen wird. Das ist, von theoretischem Interesse, wenn man sich daran erinnert, daß nach Gabriels Untersuchungen in den einfacheren Beispielen sowohl des β - wie des γ -Brompropyl-benzamids, $\text{CH}_3 \cdot \text{CHBr} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ und $\text{BrCH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$, das Halogen starke Tendenz zur Reaktion mit der Benzamidgruppe zeigt. Da die Umlagerung über cyclische Produkte (Oxazoline bzw. Pentoxazoline) führt, so erkennt man ohne weiteres, daß in unserem kombinierten Fall die Bildung des fünfgliedrigen Oxazolin-Ringes ausschließlich bevorzugt wird.

Benzaldehyd-Verbindung des 1-Amino-3-chlor-propanols-(2): 2-Phenyl-5-chlormethyl-oxazolidin.

10 g Acetessigester-Verbindung des Amino-chlorhydrins¹⁾ gingen beim Schütteln in 20 ccm 2 $\frac{1}{2}$ -n. Salzsäure rasch unter Abscheidung von Acetessigester in Lösung. Dieser wurde nach $\frac{1}{2}$ Stde. ausgeäthert und der Äther durch kurzes Erwärmen vertrieben. Jetzt fügte man in der Kälte 4.8 g Bittermandelöl und feste Pottasche in kleinem Überschuß zu. Beim Schütteln wurde der Aldehyd unter dauernder Kohlensäure-Entwicklung rasch gebunden, und schon nach wenigen Minuten begann die Abscheidung farbloser Krystalle. Nach $\frac{1}{2}$ Stde. wurde abgesaugt, die krümelige Masse, mit wenig Petroläther gewaschen und nach dem Trocknen aus Tetrachlorkohlenstoff unter Zusatz von Petroläther krystallisiert. Ausbeute 80 % der Theorie. Lange, farblose, zu Büscheln vereinigte Nadeln vom Schmp. 82—83°. Leicht löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln, in Alkohol und Tetrachlorkohlenstoff nur in der Wärme, schwer in Petroläther und fast gar nicht in Wasser.

0.1588 g Sbst.: 0.3535 g CO_2 , 0.0877 g H_2O . — 0.1981 g Sbst.: 0.1425 g AgCl. — 0.1481 g Sbst.: 9.5 ccm N (22°, 758 mm, 33-proz. KOH).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ONCl}$ (197.62). Ber. C 60.75, H 6.12, N 7.09, Cl 17.94.

Gef. » 60.73, » 6.18, » 7.28, » 17.80.

Durch Acylierung und nachträgliche Abspaltung des Benzaldehyds erhält man leicht *N*-Acylderivate des Amino-chlor-propanols. Wir haben zu Vergleichszwecken die Benzoylierung und gelegentlich auch die Nitrobenzoylierung durchgeführt.

Die Benzoylierung führt zum [γ -Chlor- β -oxy-propyl]-benzamid $\text{ClCH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$: 4 g scharf getrocknetes Oxazolidin wurden in der üblichen Weise mit Benzoylchlorid (2.8 g) und Pyridin (1.6 g) in Chloroform-Lösung benzoyliert. Nach 24-stündigem Stehen wurde zur

¹⁾ R. Schiff, G. 21, II 4 [1891].

Abspaltung des Benzaldehyds $\frac{1}{2}$ Stde. mit 30 ccm 5-n. Salzsäure geschüttelt und alles zusammen unter stark vermindertem Druck eingedampft. Als das Chloroform und dann der gebildete Aldehyd mit den Wasserdämpfen übergegangen waren, erfolgte im Rückstand Krystallisation des Amids. Seine Menge betrug etwa 79% der Theorie. Es wurde aus der Lösung in warmem Essigäther oder in Aceton durch Petroläther in farblosen, sechsseitigen Tafeln abgeschieden. Schmp. 107—108° (korr.). Leicht löslich in Alkohol und Aceton, schwerer in Chloroform, warmem Essigäther und heißem Wasser und recht schwer in Benzol, Äther und vor allem in kaltem Wasser. Die wäßrige Lösung ist neutral gegen Lackmus.

$C_{10}H_{12}O_2NCl$ (213.62). Ber. C 56.20, H 5.66, Cl 16.60.
Gef. » 56.58, » 5.71, » 16.69.

Bei der Nitrobenzoylierung haben wir die als Zwischenprodukt auftretende cyclische Benzaldehyd-Verbindung isoliert und darum nach der Behandlung mit *p*-Nitro-benzoylchlorid und Pyridin zunächst jede Behandlung mit starken Säuren vermieden. Die Ausbeute an 2-Phenyl-3-[*p*-nitrobenzoyl]-5-chloromethyl-oxazolidin ist recht befriedigend. Schmp. 120—122° (korr.). Farblose Prismen oder auch Tafeln, gut löslich in Chloroform, Essigäther, Aceton, heißem Benzol und heißem Alkohol, schwerer in Äther, so gut wie gar nicht in Petroläther und Wasser.

$C_{17}H_{15}O_4N_2Cl$ (346.69). Ber. C 58.87, H 4.36, N 8.08, Cl 10.23.
Gef. » 58.64, » 4.37, » 7.96, » 10.13.

Neben der eben beschriebenen Verbindung wurde in geringerer, aber doch beträchtlicher Menge ein Präparat von niedrigerem und unscharfem Schmelzpunkt beobachtet. Ob es das theoretisch mögliche, zweite inaktive Isomere (die Formel weist zwei asymmetrische Kohlenstoffatome auf) enthielt, haben wir nicht untersucht.

Die Überführung der eben beschriebenen Substanz in das [γ -Chlor- β -oxy-propyl]-*p*-nitro-benzamid durch Benzaldehyd-Abspaltung geschah genau, wie es zuvor beim entsprechenden Benzamid beschrieben wurde. Farblose, lange Nadeln (aus Benzol), die bei 110—112° zu einer von Bläschen durchsetzten Flüssigkeit schmelzen; leicht löslich in Alkohol, Essigäther, Aceton, schwerer in Chloroform und Benzol, schwer löslich in Äther, Petroläther und Wasser.

$C_{10}H_{11}O_4N_2Cl$ (258.62). Ber. C 46.42, H 4.29, N 10.83.
Gef. » 46.41, » 4.46, » 10.77.

Benzal-epihydrinamin.

Als zur Lösung von 4 g Kaliumhydroxyd in 50 ccm Alkohol von 96% bei 15—20° 12.3 g Phenyl-chlormethyl-oxazolidin gefügt wurden, erfolgte beim Umschütteln rasch klare Lösung, aus der sich aber bald große Mengen Chlorkalium abschieden. Man bewahrte noch 24 Stdn. auf, filtrierte und verdampfte bei geringem Druck möglichst weit. Dann wurde mit Wasser versetzt, mit Äther ausgezogen

und nach dem Trocknen bei niederem Druck destilliert. Bei 102—104° gingen unter 1.1 mm 6.8 g der in der Überschrift genannten Benzalverbindung über, und eine kleine Menge eines zweiten Stoffes destillierte bei 25° höherer Temperatur. Sie war das Phenyl-äthoxy-methyl-oxazolidin (V.).

$C_{12}H_{12}O_2N$ (207.21) Ber. C 69.52, H 8.27, N 6.76.

Gef. » 69.24, » 8.56, » 6.79.

Die Menge der zweiten Fraktion stieg etwas, wenn mit Natrium-äthylat an Stelle von alkoholischem Kali gearbeitet wurde.

Das Epiphydrinamin-Derivat wurde für die Analyse nochmals destilliert, gab aber auch dann keine ganz scharfen Zahlen.

0.1540 g Sbst.: 0.4178 g CO_2 , 0.0988 g H_2O . — 0.1611 g Sbst.: 11.8 ccm N (19°, 759 mm, 33-proz. KOH).

$C_{10}H_{11}ON$ (161.15). Ber. C 74.50, H 6.88, N 8.69.

Gef. » 74.01, » 7.18, » 8.44.

Bei der Einwirkung von alkoholischem Ammoniak und nachfolgender Benzaldehyd-Abspaltung entsteht hieraus der β, β' -Diamino-isopropylalkohol, den schon Goedeckemeyer¹⁾ aus Epichlorhydrin und Phthalimid-kalium erhalten hat. Die Bildung des Diamino-alkohols aus dem zuvor beschriebenen Epiphydrinamin betrachten wir als einen Anhaltspunkt für die Beurteilung seiner Struktur.

6 g Benzaldehyd-epiphydrinamin wurden mit 100 ccm einer bei 0° gesättigten alkoholischen Ammoniak-Lösung 24 Stdn. aufbewahrt, dann der beim Verdampfen zurückbleibende zähe Sirup mit Salzsäure behandelt, wobei viel Benzaldehyd abgespalten wurde, und die saure Flüssigkeit unter vermindertem Druck verdampft. Bei mehrstündigem Stehen im Vakuum über Pentoxyd krystallisierte das Chlorhydrat in farblosen, zentrisch angeordneten Nadelchen, die sich auf Zusatz von Alkohol und Äther noch vermehrten. Zur Reinigung wird die konzentrierte wäßrige Lösung durch gleiche Zusätze zur Krystallisation gebracht. Farblose, oft büschelförmige oder kreuzweise vereinigte Prismen, die an der Luft begierig Wasser anziehen, sich leicht in Wasser und verd. Alkohol, dagegen schwer in absol. Alkohol und Äther lösen. Schmelzpunkt unscharf bei 175—177°.

Mit Natriumpikrat wird daraus das Pikrat mit quantitativer Ausbeute in hübschen, gelben Prismen vom Schmp. 240—241° (unter Zers.) erhalten, während Goedeckemeyer 230° angibt. Ber. N 20.44. Gef. N 20.12.

Oxalat: Man kann es direkt aus dem Epiphydrinamin-Derivat erhalten, indem man nach der Behandlung mit Ammoniak den Benzaldehyd mittels Oxalsäure abspaltet, ausäthert und den wäßrigen Teil durch Alkohol-Zusatz

¹⁾ B. 21, 2690 [1888].

zur Krystallisation bringt. Lanzettförmige, blättrige Krystalle vom Schmp. 215°, die sich leicht und mit neutraler Reaktion gegen Lackmus in Wasser lösen, dagegen schwer in Alkohol, Äther, Essigäther und ähnlichen Mitteln.

Ber. C 33.32, H 6.72, N 15.55.

Gef. » 33.18, » 7.05, » 15.42.

Chlorierung von *N*-Allyl-benzamid.

Dabei entsteht, wie schon in der zuvor erwähnten Mitteilung über Halogenierung von Acylderivaten des Allylamins gezeigt wird, in erheblicher Menge γ -Chlor- $[\beta$ -benzoyl-oxy]-propylamin, das man nach Versuchen, die gemeinsam mit Hrn. Dreyer ausgeführt wurden, als Pikrat abscheiden kann. Wir geben jetzt für die Bereitung des Chlorhydrats folgende Arbeitsvorschrift:

In die Lösung von 5.5 g Allyl-benzamid¹⁾ in 12 ccm feuchtem Chloroform wurde unter Eiskühlung ein langsamer Chlorstrom geleitet, bis ein geringer Überschuß an Halogen auch beim Stehen nicht mehr verschwand. Nach Zusatz von Äther wurde mehrmals mit Wasser gewaschen und so in den beiden Schichten zwei verschiedene Reaktionsprodukte isoliert.

Dichlorpropyl-benzamid, $\text{CH}_2\text{Cl}.\text{CHCl}.\text{CH}_2.\text{NH}.\text{CO}.\text{C}_6\text{H}_5$, erhält man beim Verdampfen der Chloroform-Äther-Schicht, wobei die Badtemperatur 25° nicht übersteigen soll. Beim Eindampfen wurden so 5.6 g erhalten. Zur Reinigung wurde das Präparat erst in 7 ccm absol. Alkohol bei Zimmertemperatur gelöst, von wenig Ungelöstem abfiltriert und mit viel Wasser gefällt. Nach Trocknen auf Ton wurde nochmals aus wenig Essigäther und niedrig siedendem Petroläther auskrystallisiert. Das Präparat darf in der Kälte keine Reaktion auf ionisiertes Chlor geben. Schöne, bis zentimeterlange, sternförmige Nadeln, die bei 99° sintern und von 100—101° (korr.) schmelzen. Löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln, unlöslich in Petroläther und Wasser.

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ONCl}_2$. Ber. C 51.72, H 4.78, Cl 30.56.

Gef. » 51.54, » 4.83, » 30.36.

γ -Chlor- β -[benzoyl-oxy]-propylamin-Chlorhydrat, $\text{CH}_2\text{Cl}.\text{CH}(\text{O}.\text{CO}.\text{C}_6\text{H}_5).\text{CH}_2.\text{NH}_2.\text{HCl}$: Der wäßrige Auszug der Chlorierungsprodukte des Allyl-benzamids wird nach nochmaliger Behandlung mit Äther von dessen Resten auf dem Wasserbad befreit und unter vermindertem Druck eingedampft. Dabei erfolgt völlige Krystallisation in schneeweißen, mikroskopischen Prismen. Der Rück-

¹⁾ Das bisher nur als Sirup bekannte Amid haben wir gelegentlich beim langen Aufbewahren in Winterkälte als farblose, strahlig-krystallinische Masse erhalten, die gegen 17° wieder zusammenschmolz.

stand wird mit Äther herausgespült, 2.1 g; zur Reinigung wird mehrmals aus wenig Eisessig mit 1 Tropfen konz. HCl und viel Äther umkrystallisiert. Das Chlorhydrat krystallisiert in 2 Formen, die bei 191° (korr.) schmelzen. Die eine Form sind büschelförmige Nadeln, die sich in kaltem Wasser verhältnismäßig leicht lösen. Versetzt man die heiße Lösung der ersten Form mit einigen Tropfen konz. HCl, so krystallisieren sechseckige Prismen, die in kaltem Wasser schwerer löslich sind. Leicht löslich in warmem Wasser, Alkohol, etwas weniger in warmem Essigäther, schwer löslich in Äther und Petroläther.

0.4864 g Sbst.: 19.3 ccm $\frac{1}{10}$ -AgNO₃. — 0.1589 g Sbst.: 0.1804 g AgCl (Carius).

C₁₀H₁₃O₂NCl₂. Ber. Cl (gesamt) 28.36, Cl (ion.) 14.18.
Gef. » » 28.09, » » 14.09.

Zur Umwandlung in *N*-[γ -Chlor- β -oxy-propyl]-benzamid wurden 6 g Chlorhydrat mit 10 ccm kaltem Wasser verrieben und langsam mit der berechneten Menge *n*-KOH versetzt. Das Chlorhydrat geht zunächst in Lösung; gleichzeitig scheidet sich ein Öl ab, das in wenigen Minuten krystallisiert. Ausbeute 4.9 g (fast quantitativ). Zur Reinigung wurde aus wenig Essigäther und Petroläther umkrystallisiert. Schöne, sechseckige Platten, die bei 107–108° (korr.) schmelzen. Auch sonst war es völlig identisch mit dem weiter oben beschriebenen Präparat gleichen Namens. Zur Analyse wurde bei 86° und 1 mm getrocknet.

Ber. Cl 16.60. Gef. Cl 16.69.

192. Max Bergmann und Fritz Radt: Notiz über Verbindungen der Schwefelsäure mit dem Chlorid und Anhydrid der Benzoesäure.

{Aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für Faserstoff-Chemie Berlin-Dahlem.}
(Eingegangen am 1. Juni 1921.)

Man weiß schon seit recht langer Zeit¹⁾, daß die Acetylierung alkoholischer Hydroxylgruppen mit Essigsäure-anhydrid durch Zusatz kleiner Mengen konz. Schwefelsäure stark gefördert werden kann. In neuer Zeit ist von ähnlicher katalytischer Wirkung der Schwefelsäure auf Benzoylierungen mit Benzoylchlorid²⁾ oder Benzoesäure-anhydrid³⁾ berichtet worden. Um die Wirkungsweise des Kata-

¹⁾ Vergl. bes. Franchimont, C. r. 89, 711 [1879]; Zd. H. Skraup, M. 19, 458 [1898].

²⁾ Reverdin, Helv. chim. act. 1, 205 [1918] und 2, 729 [1919].

³⁾ Wegscheider, M. 30, 830 [1909]; vergl. a. Merck, C. 1899, II 927.