

### 164. Paul Schorigin und W. Below: Über die Benzoate des *N*-[β-Oxy-äthyl]-anilins.

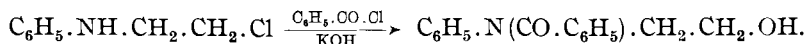
[Aus d. Organ. Laborat. d. Mendelejew-Instituts zu Moskau.]

(Eingegangen am 25. März 1935.)

Für die Ausführung einiger Synthesen war uns *N*-Benzoyl-*N*-[β-oxy-äthyl]-anilin,  $C_6H_5 \cdot N(CO \cdot C_6H_5) \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot OH$ , als Ausgangsmaterial notwendig. Bezüglich dieser Verbindung hatten wir nur eine kurze Angabe von Auwers<sup>1)</sup> in der Literatur gefunden; dieser Forscher hatte dieses *N*-Benzoat bei partieller Verseifung des entsprechenden Dibenzoates beim Kochen mit alkohol. Kali erhalten:  $C_6H_5 \cdot N(CO \cdot C_6H_5) \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot C_6H_5 \rightarrow C_6H_5 \cdot N(CO \cdot C_6H_5) \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot OH$ . Die Substanz krystallisierte in weißen Nadelchen, war aber offenbar nicht ganz rein — sie schmolz nach 2-maligem Umlösen unscharf bei 142—146°, auch war der Stickstoffgehalt zu hoch:  $C_{15}H_{16}O_2N$ . Ber. N 5.8. Gef. N 6.7.

Das isomere *O*-Benzoat ist ebenfalls von Auwers (durch Erhitzen von Anilin mit Äthylenbromhydrin-benzoat) dargestellt worden:  $C_6H_5 \cdot NH_2 + Br \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot C_6H_5 \rightarrow C_6H_5 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot C_6H_5 + HBr$ ; feine, weiße Nadelchen, Schmp. 77°. Die Struktur dieses Benzoats wurde durch seine Fähigkeit zur Bildung eines Chlorhydrates und seiner Nitroverbindung bewiesen.

Zwanzig Jahre später haben Clemo und Perkin jun.<sup>2)</sup> das *N*-Benzoyl-*N*-[β-oxy-äthyl]-anilin durch Benzoylieren von [β-Chlor-äthyl]-anilin mit einer benzolischen Lösung von Benzoylchlorid in Gegenwart von wäßriger Kalilauge dargestellt; dünne Prismen, Schmp. 78°. Nach ihren Versuchen ist das Cl-Atom des [β-Chlor-äthyl]-anilins sehr labil, so entsteht z. B. bei der Einwirkung von Alkali auf das Chlorhydrat dieser Base ein festes, chlor-freies Polymerisationsprodukt. Die Bildung des *N*-Benzoats hätte also gleichzeitig mit dem Austausch des Cl-Atoms gegen die Hydroxylgruppe vor sich gehen sollen:



Leider hatten Clemo und Perkin jun. die oben zitierte Arbeit von Auwers übersehen und deshalb den schroffen Widerspruch zwischen ihren und Auwersschen Angaben nicht bemerkt. Um diesen Widerspruch aufzuklären und die Struktur der von Auwers bzw. von Clemo und Perkin erhaltenen Benzoate festzustellen, haben wir zunächst folgende Versuche angestellt:

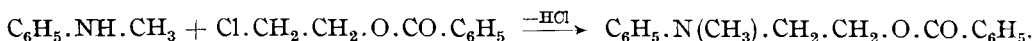
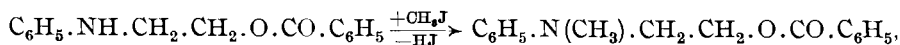
1) Wir haben das Dibenzoat des *N*-[β-Oxy-äthyl]-anilins durch Einwirkung von Benzoylchlorid auf *N*-[β-Oxy-äthyl]-anilin in Gegenwart von *N*-Dimethyl-anilin dargestellt; schon nach 1-maliger Krystallisation schmolz das erhaltene Produkt bei 92—93°; die Ausbeute betrug etwa 79% der theoretischen; Auwers<sup>3)</sup> hatte dasselbe Dibenzoat mit dem Schmp. 91—92° und mit einer Ausbeute von nur 20% d. Th. erhalten. 2) Bei partieller Hydrolyse (Alkoholyse) des Dibenzoates mit alkohol. Kali haben wir ein Monobenzoat, das bei 77—78° schmolz, mit einer Ausbeute von etwa 21% der theoretischen gewonnen; eine Mischprobe mit dem nach Auwers dargestellten *O*-Benzoat schmolz bei derselben Temperatur. Die Menge der dabei (in Form von *K*-Benzoat, Äthylbenzoat und freier Säure) erhaltenen Benzoesäure beweist,

<sup>1)</sup> A. **332**, 211 [1904].

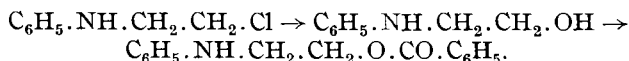
<sup>2)</sup> Journ. chem. Soc. London **125**, 1810 [1924].

<sup>3)</sup> B. **37**, 3942 [1904].

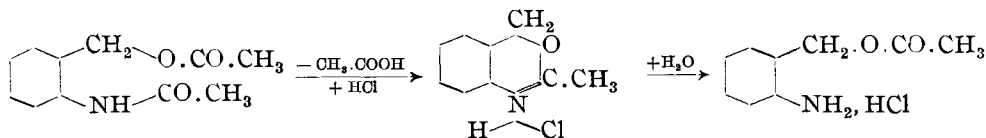
daß wenigstens aus der Hälfte der Dibenzoat-Moleküle beide Benzoesäure-Reste abgespalten werden; im Zusammenhange damit steht offenbar die verhältnismäßig kleine Ausbeute an Monobenzoat. 3) Beim Methylieren unseres Monobenzoates haben wir dasselbe Produkt, welches beim Zusammenwirken von *N*-Monomethyl-anilin mit Äthylenchlorhydrinbenzoat entstand, erhalten. Diese Tatsache beweist, daß sowohl unser, als auch Auwers Monobenzoat das *O*-Benzoat ist:



In beiden Fällen wurde dieselbe Substanz erhalten; die Produkte beider Reaktionen sind in Form ihrer Pikrate, die bei derselben Temperatur (163—164°) schmolzen und deren Mischprobe keine Depression zeigte, identifiziert worden; nach den Angaben von v. Braun und Kirschbaum<sup>4)</sup>, die dasselbe Produkt aus Methyl- $[\beta$ -chlor-äthyl]-anilin mit *N*a-Benzoat erhalten hatten, liegt der Schmelzpunkt des Pikrates bei 164°. Unsere Versuche bestätigten also die Angaben von v. Auwers bezüglich des *O*-Benzoates und widerlegen die von Clemo und Perkin jun., deren Produkt kein *N*-Benzoat, sondern das *O*-Benzoat ist; bei ihren Versuchen wird offenbar zuerst das Cl-Atom bei der Einwirkung des Ätzkalis durch die Hydroxylgruppe, die dann benzoyliert wird, ersetzt:



Die Bildung des *O*-Benzoats bei der partiellen Verseifung des Dibenzoates war für uns gewissermaßen unerwartet, da die an ein O-Atom gebundenen Acylgruppen gewöhnlich leichter als die an einem N-Atom haftenden abgespalten werden. Allerdings ist eine ähnliche Erscheinung schon mehrmals auch von anderen Forschern bemerkt worden; so hatten Söderbaum und Widman<sup>5)</sup> bei der partiellen Verseifung des Diacetyl-*o*-amino-benzylalkohols, durch Einwirkung von Salzsäure bei gewöhnlicher Temperatur, das *O*-Acetat erhalten. Auwers<sup>6)</sup> erklärt diesen Vorgang durch intermediäre Bildung von  $\mu$ -Methyl-phenpentoxazol unter Abspaltung eines Essigsäure-Moleküls:



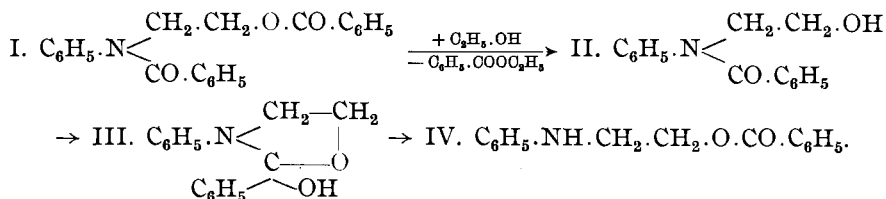
Bei der partiellen Verseifung des Dibenzoates haben wir bisweilen die Bildung einer krystallinischen Substanz, die unter 70° schmolz und vom *O*-Benzoat verschieden war (eine Mischprobe zeigte eine scharfe Depression des Schmelzpunktes), isoliert; dabei wurde bemerkt, daß ihre Bildung durch vorsichtige Verseifung bedingt war. Ausgehend von dieser Beobachtung, haben wir die Verseifung unter möglichst milden Bedingungen (gewöhnliche Temperatur, kurze Zeit, geringe Menge KOH) ausgeführt und mit fast quanti-

<sup>4)</sup> B. 52, 1720 [1919].

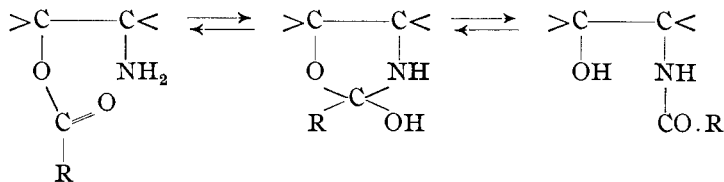
<sup>5)</sup> B. 22, 1665 [1889].

<sup>6)</sup> B. 37, 2258 [1904].

tativer Ausbeute eine krystallinische Substanz erhalten, die unscharf bei 59—63° schmolz. Es erwies sich aber als ziemlich schwierig, das Produkt von den Beimengungen (Dibenzoat und *O*-Benzoat) zu befreien; erst nach mehrmaliger fraktionierter Krystallisation ist es uns schließlich gelungen, die Substanz in reinem Zustande, mit dem konstanten Schmp. 74—75° zu erhalten. Ihre Mischprobe mit dem *O*-Benzoat schmolz bei 40—50°, die Substanz ist also vom *O*-Benzoat verschieden. Das Produkt ist leicht löslich in den gewöhnlichen organischen Lösungsmitteln, ziemlich schwer löslich in heißem Wasser; es krystallisiert in schönen, dicken Platten. Die Resultate der Elementar-analyse und der Bestimmung des Molekulargewichtes stimmen gut auf die Formel  $C_{15}H_{15}O_2N$ , die Substanz ist also mit dem *O*-Benzoat isomer. Beim Erwärmen mit ammoniakalischer  $Ag_2O$ -Lösung verwandelt sich das Produkt in das *O*-Benzoat; dabei bildet sich, wohl infolge einer Nebenreaktion, ein Silberspiegel. Man kann vermuten, daß unsere Substanz ein Zwischenprodukt der partiellen Verseifung des Dibenzoates ist, das bei energischerer Einwirkung in das *O*-Benzoat übergeht:



Nach diesem Schema verwandelt sich das Dibenzoat (I), infolge Alkoholyse, in das *N*-Monobenzoat (II). Nach v. Auwers soll dieses *N*-Benzoat (Schmp. 142—146°) bei der partiellen Verseifung des Dibenzoates entstehen; wir konnten aber das Produkt von Auwers, trotz eifrigen Suchens, bei keinem unserer zahlreichen Versuche isolieren. Das *N*-Benzoat isomerisiert sich dann unter Bildung von 2-Oxy-2.3-diphenyl-oxazolidin (III), und das letzte Produkt lagert sich schließlich in das *O*-Benzoat (IV) um. Das Zwischenprodukt (III) kann man auch als ein Amid-Ester-Derivat der Ortho-benzoesäure auffassen — damit wird eine Analogie mit der intermediären Bildung von Ortho-estern bei gewissen Wanderungen der Acylgruppen in den Glyceriden<sup>7)</sup> und in den Estern der Monosaccharide<sup>8)</sup>, die ebenfalls in Gegenwart von Alkalien vor sich gehen, hergestellt. Ob unser Produkt (Schmp. 74—75°) das instabile *N*-Benzoat (II) oder ein Oxazolidin-Derivat (III) ist, können wir vorläufig noch nicht ganz bestimmt entscheiden; wir halten aber das von uns vorgeschlagene Schema für sehr wahrscheinlich für die bisweilen stattfindenden Wanderungen der Acylgruppen von *O*- zum *N*-Atomen und umgekehrt:



<sup>7)</sup> Hilbert, Carter, Journ. Amer. chem. Soc. **51**, 1601 [1929].

<sup>8)</sup> Josephson, B. **63**, 3089 [1930].

In Abhängigkeit von der relativen Bindefestigkeit des C-Atoms (der Acylgruppe) mit *O*-, bzw. mit *N*-Atomen, wird der intermediär gebildete Heteroring unter Bildung von *O*- oder *N*-Acyl-Derivaten aufgespalten; in gewissen Fällen, z. B. bei den Benzoylderivaten des *N*-[ $\beta$ -Oxy-äthyl]-anilins, überwiegt offenbar die Neigung zur Bildung von *O*-Derivaten. In anderen Fällen ist dagegen die *O*-Acyl-Verbindung instabil; so lagern sich z. B. die *O*-Acyl-Derivate des *o*-Amino-phenols leicht in die *N*-Acyl-Derivate um<sup>9)</sup>.

Wir müssen schließlich noch bemerken, daß uns nach den Ergebnissen vorliegender Untersuchung die Existenz des von Auwers beschriebenen *N*-Benzoats des *N*-[ $\beta$ -Oxy-äthyl]-anilins (Schmp. 142—146<sup>0</sup>) äußerst zweifelhaft erscheint.

### Beschreibung der Versuche.

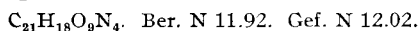
#### 1) Dibenzoat des *N*-[ $\beta$ -Oxy-äthyl]-anilins.

Zu einem Gemisch von 50 g *N*-[ $\beta$ -Oxy-äthyl]-anilin und 250 g *N*-Dimethyl-anilin werden, unter Kühlung, 100 g Benzoylchlorid vorsichtig zugesetzt; nach 0.5-stdg. Erwärmen auf dem Wasserbade säuert man mit 15-proz. Salzsäure an, dabei erstarrt das sich ausscheidende Öl sofort krystallinisch. Nach Auswaschen mit Salzsäure und Wasser und 2-maligem Umlösen aus Alkohol erhält man 99.5 g = etwa 79% d. Th. nadelförmiger Krystalle vom Schmp. 93—94<sup>0</sup>.

#### 2) *N*-[ $\beta$ -Benzoyloxy-äthyl]-anilin.

Zu 86.25 g Dibenzoat (0.25 Mol) werden 250 ccm Alkohol und 30 g 50-proz. Kalilauge (0.25 Mol) zugesetzt. Man bemerkt dann sofort den charakteristischen Geruch nach Äthylbenzoat, und das Dibenzoat wird allmählich aufgelöst; nach 40—50 Min. beginnt die Ausscheidung von schönen, schuppenartigen Krystallen die bald die ganze Lösung erfüllen (K-Benzoat). Nach 2-tägigem Stehen bei gewöhnlicher Temperatur werden die Krystalle abfiltriert; aus dem Filtrat destilliert man etwa 200 ccm Alkohol ab. Den Rest behandelt man mit Wasserdampf; dabei wird Äthylbenzoat (23.5 g) übergetrieben. Im Destillierkolben bleibt ein helles, beim Erkalten krystallinisch erstarrendes Öl zurück. Nach Absaugen und Umkrystallisieren aus Alkohol schmilzt das Produkt bei 78<sup>0</sup>; die Ausbeute beträgt etwa 13 g. Eine Mischprobe mit dem nach Auwers<sup>10)</sup> dargestellten *O*-Benzoat schmolz bei derselben Temperatur.

Das Pikrat von diesem *O*-Benzoat krystallisiert aus Alkohol in schönen, gelben Nadeln; Schmp. 150<sup>0</sup>.



Beim Absaugen des erstarrten Produktes wurde noch ein Öl (etwa 20 g) erhalten, das kein Pikrat gab. Beim Ansäuern der vom Öl abgetrennten Lösung scheidet sich Benzoesäure (etwa 10.5 g) aus. Die Gesamtmenge der erhaltenen Benzoesäure (berechnet aus der Ausbeute an K-Benzoat, Äthylbenzoat und freier Benzoesäure) beträgt somit etwa 46.4 g, während bei der Verseifung von nur einer Benzoylgruppe die Ausbeute an Benzoesäure 30.5 g betragen müßte.

<sup>9)</sup> Auwers, A. **332**, 159 [1904].

<sup>10)</sup> Bei der Darstellung des *O*-Benzoats haben wir an Stelle des Äthylen-bromhydrinbenzoates das billigere Äthylen-chlorhydrinbenzoat verwandt.

## 3) Verseifungsprodukt vom Schmp. 74—75°.

17 g Dibenzolat wurden mit 75 ccm Alkohol und einer Lösung von 0.3 g Ätzkali in 0.5 ccm Wasser vermischt. Nach 1 Stde. ist alles Dibenzolat aufgelöst; die Reaktionsmasse wird dann mit Wasser versetzt und mit Äther ausgezogen, die ätherische Lösung mit Wasser ausgewaschen, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und der Äther abgetrieben; aus dem Rückstande ließ sich Äthylbenzoat mit Wasserdampf abdestillieren (etwa 5.5 g), das zurückgebliebene Öl erstarrt nach einigen Stunden krystallinisch; die Ausbeute beträgt 11.6 g (fast die theoretische, berechnet auf Monobenzoat), plattenförmige Krystalle, die unscharf bei 62—65° schmelzen. Nach mehrfachem Umlösen aus verschiedenen Lösungsmitteln (zuerst aus heißem Wasser, dann aus Ligroin), was mit großem Materialverlust verbunden ist, werden schließlich Krystalle vom Schmp. 74—75° erhalten; wiederholtes Umkrystallisieren ändert diesen Schmelzpunkt nicht mehr. Eine Mischprobe mit dem *O*-Benzoat zeigte eine scharfe Depression des Schmelzpunktes.

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$ . Ber. N 5.81. Gef. N 5.71.

Die Molgew.-Bestimmung (in Benzol) ergab 251.7; ber. für  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$  241.1.

Beim Erwärmen unseres Produktes mit ammoniakalischer  $\text{Ag}_2\text{O}$ -Lösung und langem Stehen nach dem Erkalten scheiden sich in bedeutender Menge nadelförmige Krystalle von *O*-Benzoat (identifiziert durch den Schmp. der Mischprobe) aus; in kleiner Menge wurden auch die plattenförmigen Krystalle des unveränderten Ausgangsproduktes (Schmp. 74—75°) zurückgewonnen.

4) *N*-Methyl-*N*-[ $\beta$ -benzoyloxy-äthyl]-anilin.

a) Aus *N*-[ $\beta$ -Benzoyloxy-äthyl]-anilin: In einem Rundkölbchen wurden 18 g *O*-Benzoat mit 11 g  $\text{CH}_3\text{J}$  zusammengeschüttelt. Zuerst verflüssigt sich die Reaktionsmasse, dann beginnt sie zu erstarren; erwärmt man hiernach  $\frac{1}{2}$  Stde. am Rückflußkühler auf kochendem Wasserbade, so erhält man eine glasartige Masse, die zerkleinert und mit heißem Wasser, schließlich mit kalter KOH-Lösung behandelt wird. Die sich abscheidende Base wird ausgeäthert, die ätherische Lösung mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, der Äther abgetrieben und der Rückstand im Vakuum destilliert; die Hauptfraktion geht bei 211—212° (12 mm) über, die Ausbeute beträgt 10.5 g (etwa 55% d. Th.). Nach 2 Vakuum-Destillationen erstarrt die farblose, viscose Flüssigkeit krystallinisch; nadelförmige Krystalle, Schmp. 46—48°; nach v. Braun und Kirschbaum<sup>4)</sup> soll das Methyl-[ $\beta$ -benzoyloxy-äthyl]-anilin bei 48—49° schmelzen.

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$ . Ber. N 5.49. Gef. N 5.47.

Das Pikrat krystallisiert aus Alkohol in gelben Tafeln; Schmp. 163—164°.

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{N}_4$ . Ber. N 11.57. Gef. N 11.46.

b) Aus *N*-Methyl-anilin: Das Gemisch von 9 g frisch destilliertem Monomethyl-anilin (Kahlbaum) und 7 g Äthylenchlorhydrinbenzoat wurde im Ölbad 1 $\frac{1}{2}$  Stdn. auf 160—170° erhitzt, das Reaktionsprodukt in Wasser gegossen, ausgeäthert u. s. w. Bei der Vakuum-Destillation des beim Abdampfen des Äthers gewonnenen Rückstandes wurde eine bei 205—207° (7 mm) übergehende Hauptfraktion (etwa 5.9 g) erhalten; die Ausbeute beträgt mithin etwa 61% d. Th. Das Pikrat schmolz bei 163—164°, auch in der Mischprobe mit dem im Beispiel a) beschriebenen Salz.