

Tabelle 12.
AeG korrigiert.

Str. Qu.	SQ	f	MSQ
Rest	102,39	19	5,39
Total	102,39	19	

Dies bedeutet, dass bei Einzelmessungen im besagten Gebiet 95 % aller Messungen einen kleineren als den hier angegebenen Fehler aufweisen.

Der Mittelwert des AeG beträgt $123,82 \pm 1,1$, der eine signifikante Abweichung vom theoretischen Wert 122,12 aufweist. Diese Abweichung konnte auf die mangelhafte Präzision der zur Titerstellung der Base verwendeten Messgefäße zurückgeführt werden. Die dadurch bedingte Änderung des Titers der Base von 0,9575 auf 0,9725 ergibt als neuen Mittelwert des AeG $121,91 \pm 1,1$ in guter Übereinstimmung mit dem theoretischen Wert. Durch diese Titerverschiebung wird die Varianzanalyse in keiner Weise beeinflusst.

Der eine von uns (*L. H. C.*) dankt der Gemeinde La Chaux-de-Fonds und dem Kanton Neuenburg, zwei andere (*E. K.* und *E. H.*) danken der *Rockefeller Foundation* in New York für die Unterstützung dieser Arbeit.

SUMMARY.

A semi automatic titration apparatus is described with which microtitrations using about 1 mg of a compound of equivalent weight 300 may be carried out. A statistical analysis of the apparatus using benzoic acid as a test substance has been carried out with the following results concerning the accuracy of single determinations on the 95 % confidence limit: pK: $\pm 0,07$ units, equivalent weight: $\pm 4\%$.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

219. N-Alkyl-arylhydroxylamine

von **G. Ed. Utzinger**¹⁾ und **F. A. Regenass**.

(12. VIII. 54.)

Nachdem in einer ersten Veröffentlichung²⁾ ein neuer Weg zur Herstellung von N-Benzyl-arylhydroxylaminen beschrieben wurde (Benzylierung von Arylhydroxylaminen mit Benzylchlorid in feuchtem Pyridin), wandten wir uns mit der vorliegenden Arbeit der Herstellung von N-Alkyl-arylhydroxylaminen zu.

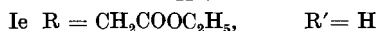
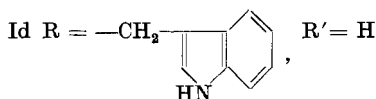
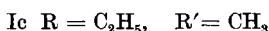
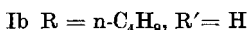
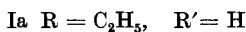
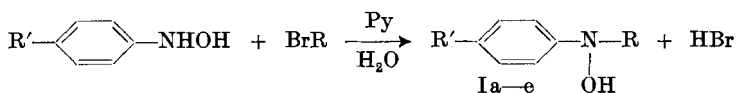
¹⁾ Zur Zeit University of California, Dep. of Chemistry, Berkeley, Calif., USA.

²⁾ *G. Ed. Utzinger*, A. 556, 50 (1944).

Über einzelne, meistens komplizierter gebaute Hydroxylamine berichteten *Bewad*¹⁾ und *Hepworth*²⁾, sowie *Rupe & Wittwer*³⁾.

*Vavon & Krajičnović*⁴⁾ wie auch *Gaudini*⁵⁾ bereiteten N-Benzyl-N-phenylhydroxylamin durch katalytische Hydrierung des Nitrons mit der berechneten Menge Wasserstoff.

Analog den N-Benzyl-arylhydroxylaminen wurden auch die N-Alkyl-Derivate durch Alkylierung der Aryl-hydroxylamine in feuchtem Pyridin hergestellt, jedoch am besten unter Verwendung der Alkylbromide. *J. Thesing*⁶⁾ fand auch in der *Mannich*-Base Gramin ein geeignetes Alkylierungsmittel zur Herstellung von Id.



Der Feuchtigkeitsgrad des Pyridins spielt bei der Alkylierung eine noch grössere Rolle als bei der Benzylierung, da sich Alkylbromide mit Pyridin leichter zu den quaternären Salzen umsetzen als Benzylchlorid, also in einer Nebenreaktion verbraucht werden können. Die Bildung von Pyridiniumsalz verläuft exotherm. Das hygroskopische quaternäre Salz entzieht in wasserarmem Milieu dem Phenylhydroxylamin Wasser, wobei in einer heftigen Reaktion unter Aufschäumen Azobenzol gebildet wird:



Durch ein Verhältnis von 1 Mol Pyridin : 2 Mol Wasser wird diese Nebenreaktion unterdrückt. Ein Mol Phenylhydroxylamin, ein Mol Pyridin und zwei Mol Wasser mit Alkylbromid zusammengemischt, bilden aber zwei Schichten, von denen die obere praktisch wasserfrei ist. In der wasserarmen Schicht bildet sich unter diesen Bedingungen immer noch N-Alkyl-pyridiniumsalz, und zwar so schnell, dass alles Alkylbromid in dieser Reaktion verbraucht wird. Es ist daher Zusatz von soviel Alkohol erforderlich (ca. 2 Mol), dass die Reaktionsmischung nur mehr eine Phase darstellt. Die Reaktion erfordert mehrtägiges Stehen bei Zimmertemperatur im Dunkeln.

Die Trennung der verschiedenen Basen aus dem Rohprodukt gelingt auf Grund einiger unerwartet günstiger Eigenschaften. Nicht umgesetztes Arylhydroxylamin kann aus dem Rohprodukt auf Grund seiner Unlöslichkeit in Petroläther bei -15°, wobei N-Alkyl-arylhydroxylamine gelöst bleiben, abgetrennt werden. Pyridin, welches in Petroläther ebenfalls löslich ist, wird mit kalter Zinkchloridlösung als Zinkkomplexsalz gefällt.

N-Äthyl-phenylhydroxylamin (Ia) und N-Äthyl-p-tolylhydroxylamin (Ic) konnten kristallisiert erhalten werden, während N-n-Butyl-

¹⁾ *J. Bewad*, B. **40**, 3065 (1907).

²⁾ *H. Hepworth*, Soc. **119**, 251 (1921).

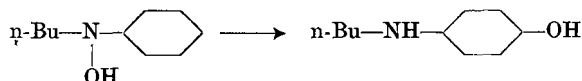
³⁾ *H. Rupe & R. Wittwer*, Helv. **5**, 205, 217 (1922).

⁴⁾ *G. Vavon & M. Krajičnović*, C. r. **187**, 420 (1928).

⁵⁾ *A. Gaudini*, G. **72**, 28 (1942).

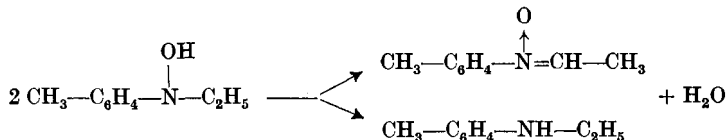
⁶⁾ *J. Thesing*, B. **87**, 507 (1954).

phenylhydroxylamin (Ib) und Phenylhydroxylaminoessigsäure-äthylester (Ie) bis jetzt ölig blieben. Die N-Phenylhydroxylamine sind in organischen Lösungsmitteln leicht löslich. Sie können kurze Zeit in 1-n. Mineralsäure aufgenommen und mit Alkali wieder in Freiheit gesetzt werden. Beim Stehen oder schneller beim Erwärmen in verdünnter Mineralsäure unterliegen sie, ebenso wie Phenyl- und Benzyl-phenyl-hydroxylamine, der Umlagerung in N-alkylsubstituierte Aminphenole:



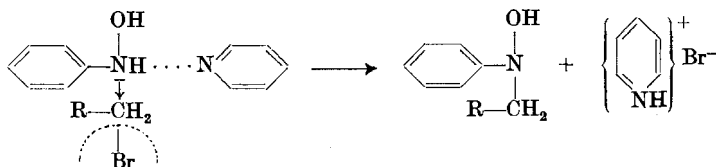
In 20-proz. Essigsäure lösen sich die sekundären Hydroxylamine (Ia und Ib) ohne Umlagerung, und zwar leichter als Phenylhydroxylamin, sind also etwas stärkere Basen. Beim Erwärmen verharzen die Alkylderivate schnell, so dass eine Vakuum-Destillation in einem Claisen-Kolben nicht möglich ist. In kontinuierlicher Kurzwegdestillation¹⁾ können jedoch beliebige Mengen destilliert werden, aber auch dabei verharzt ein beträchtlicher Teil.

Wie die verschiedenen primären Arylhydroxylamine, zeigen auch die davon abgeleiteten N-Alkyl-arylhydroxylamine geringe und von Ringsubstituenten sehr abhängige Beständigkeit. Das vom p-Tolylhydroxylamin abgeleitete Äthylderivat z. B. zeigt auf der Analysenwaage auffallenden Gewichtsverlust und dann bei der Verbrennung einen zu hohen C- und zu tiefen H-Wert, was am leichtesten durch H₂O-Abgabe (z. B. während der Disproportionierung) erklärt werden kann.



Die bisher erhaltenen N-Alkyl-arylhydroxylamine sind schwach orange gefärbt. Sie haben einen süßlichen Geruch. Unter Luft- und Lichtausschluss sind sie einige Wochen haltbar.

Wir vermuten, dass feuchtes Pyridin, welches Phenylhydroxylamin bei einem Molverhältnis 1 : 1 sehr schnell löst, mit diesem assoziiert; deshalb lassen wir das Alkylhalogenid erst nach der Auflösung des Hydroxylamins einwirken.



¹⁾ G. Ed. Utzinger, Chem. Ing. Techn. 26, 129 (1954).

amin als Zwischenprodukt angenommen, welches spontan desaminiert, so wie entsprechende β -Oxy- α -alkyl-malonsäuren Wasser abspalten. In beiden Beispielen entsteht nicht eine isolierte Doppelbindung, sondern eine solche in konjugierter Lage. Dies lässt für die Abspaltung von Phenylhydroxylamin ungefähr die gleichen Gesetzmässigkeiten vermuten, wie für die Abspaltung von Wasser aus dem entsprechenden sekundären Alkohol.

Wir möchten Herrn Prof. Dr. *T. Reichstein*, der uns die Durchführung der vorliegenden Arbeit ermöglicht hat, bestens danken, ebenso Herrn Prof. Dr. *H. Dahn* für die Durchsicht des Manuskripts.

Experimenteller Teil.

Alle Smp. sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert. Fehlergrenze in benutzter Ausführungsform bis $200^{\circ} \pm 2^{\circ}$, darüber $\pm 3^{\circ}$.

Herstellung der Arylhydroxylamine.

Sämtliche N-Aryl-hydroxylamine wurden nach der in der ersten Mitteilung beschriebenen Methode¹⁾ hergestellt.

Zur Erreichung einer guten Ausbeute an Arylhydroxylamin wurde die wässrig-alkoholische Lösung nach dem Abfiltrieren von Zinkhydroxydschlamm schnell auf 0 bis -5° gekühlt. Je schneller sich die Operationen folgten, desto besser war die Ausbeute: N-Phenylhydroxylamin 85%; N-p-Tolyhydroxylamin 80%; N-p-Chlorphenylhydroxylamin 80%.

N- α -Naphthylhydroxylamin wurde in der gleichen Art unter Wasserstoff-Atmosphäre hergestellt. Die Herstellung gelang zwar, das Produkt zersetzte sich aber an der Luft sehr rasch.

N-Alkyl-N-phenyl-hydroxylamine.

N-Äthyl-N-phenyl-hydroxylamin. 165 g N-Phenylhydroxylamin (1,5 Mol) wurden in 118 g Pyridin (1,5 Mol) gelöst und mit 140 cm³ Methanol und 53 cm³ Wasser (2,9 Mol) verdünnt. Nach Zusatz von 183 g Äthylbromid (1,67 Mol) wurde die klare Lösung 48 Std. stehengelassen, wobei die Temperatur unter 25° gehalten wurde. Darauf wurde zuerst unverbrauchtes Äthylbromid am Wasserstrahlvakuum bei 40° entfernt, das Reaktionsgemisch in 300 cm³ Wasser gegossen und das sich abscheidende Öl mit dreimal 300 cm³ Petroläther extrahiert. Die Petrolätherlösungen wurden nacheinander dreimal mit 150 cm³ Wasser und dann mit 10-proz. Zinkchloridlösung behandelt, bis kein Pyridinium-Komplexsalz mehr ausfiel. Schliesslich wurde mit Wasser nachgewaschen; die vereinigten Petrolätherlösungen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, lieferten 102 g öliges N-Äthyl-phenylhydroxylamin, welches aus wenig Petroläther in einer Kältemischung nach Anreiben kristallisierte (60 g Kristalle, Rest ölig). Ausbeute 29% d. Th. Kristallisat (in einem anderen Falle 35%). Fast farblose Rhomben; Smp. $35-37^{\circ}$. Zur Analyse wurde bei 50° , 0,02 Torr sublimiert.

3,762 mg Subst. gaben 9,650 mg CO₂ und 2,634 mg H₂O

6,620 mg Subst. gaben 0,620 cm³ N₂ (22° ; 750 Torr)

C₈H₁₁ON Ber. C 70,04 H 8,08 N 10,21%
(137,17) Gef. „ 70,00 „ 7,83 „ 10,69%²⁾

N-Butyl-N-phenylhydroxylamin (Ib). Eine Lösung von 75 g Phenylhydroxylamin in 53 g Pyridin, 140 cm³ Methanol und 24 cm³ Wasser wurde unter Eiskühlung mit 100 g n-Butylbromid (10% Überschuss) vermischt. Nach 5 Tagen Stehen

¹⁾ *G. Ed. Utzinger*, A. 556, 50 (1944).

²⁾ Der Stickstoff wurde 3 Wochen später mit derselben Analysenprobe bestimmt.

bei Zimmertemperatur unter N_2 wurde die Lösung zunächst wie im vorigen Beispiel behandelt. Die getrocknete Petrolätherlösung des Rohproduktes wurde dann zusätzlich 15 Std. bei -15° aufbewahrt, wobei noch letzte Spuren von kristallisiertem Phenylhydroxylamin an der Kolbenwand abgeschieden wurden. Die klare Lösung wurde kalt filtriert und im Vakuum zuletzt 1 Std. bei 0,01 Torr eingengt. Es resultierten 78 g öliges, gelbes N-Butyl-phenylhydroxylamin als Rohprodukt, welches sich für die Weiterverarbeitung rein genug erwies. Die nachfolgende N-Bestimmung wurde mit dem Rohprodukt durchgeführt. Durch Fraktionierung in der kontinuierlichen Kurzwegapparatur¹⁾ wurde ein nur wenig gefärbtes Produkt erhalten. Die Substanz kristallisierte bis jetzt nicht. Die Siedeprobe in einem Mikrodestillationsapparat (nach *Lieb & Schöniger*)²⁾ ergab den Sdp. $83-84^\circ/0,02$ Torr unter Zers.

3,725 mg Subst. gaben 9,959 mg CO_2 und 2,999 mg H_2O

4,730 mg Subst. gaben 0,363 cm³ N_2 (23° ; 745 Torr)

$C_{10}H_{15}ON$	Ber. C	72,69	H	9,15	N	8,48%
(165,23)	Gef. „	72,96	„	9,01	„	8,68%

N-Äthyl-N-p-tolylhydroxylamin (Ic). 22,5 g p-Tolylhydroxylamin in 40 cm³ Methanol, 15,2 cm³ Pyridin und 6,5 cm³ Wasser wurden nach Zugabe von 22,0 g Äthylbromid (10% Überschuss) 48 Std. stehengelassen. Aufarbeitung wie beim N-Äthylphenylhydroxylamin. Eine Probe des Rohproduktes (21,5 g Öl; 56% d. Th.) wurde bei 0,05 Torr und 45° sublimiert und kristallisierte in farblosen Plättchen; Smp. $41,5-43,5^\circ$. Die Analysenprobe zeigte auf der Waage einen Gewichtsverlust von ca. 5 γ in 10 Sek. und trotzdem einen zu hohen C-Wert, woraus auf eine Veränderung der N-OH-Bindung geschlossen werden darf.

Phenylhydroxylamino-essigsäureäthylester (Ie) ist in der folgenden Mitteilung als Zwischenprodukt beschrieben.

Katalytische Reduktion der sekundären Hydroxylamine zu sekundären Aminen.

Als Katalysator wurde Palladium auf Norit verwendet³⁾, (2,00 g Palladiumchlorid auf 8,00 g Norit); das Palladiumchlorid wurde unmittelbar vor Gebrauch des Katalysators hydriert und dieser auf einer Glasfilternutsche säurefrei gewaschen.

2,00 g N-Äthyl-phenylhydroxylamin wurden in 35 cm³ Äthanol gelöst und mit 1,00 g Katalysator bei Atmosphärendruck hydriert. In 50 Min. wurden 396 cm³ (32° ; 741 Torr) Wasserstoff aufgenommen; ber. 402 cm³. Nun wurde vom Katalysator abfiltriert und der Alkohol vertrieben. Der Rückstand (1,66 g) lieferte durch Wasserdampfdestillation 1,55 g (78% d. Th.) reines N-Äthylanilin, das frei von primärem Amin war (Probe durch Diazotieren und Prüfung mit R-Salz auf Diazonium-Verbindung).

In gleicher Weise wurden 2,00 g N-Butyl-phenylhydroxylamin mit Hilfe von 1,00 g Katalysator hydriert. In 48 Min. wurden 341 cm³ (26° ; 740 Torr) Wasserstoff aufgenommen; ber. 316 cm³. Nach Entfernen des Katalysators und Abdestillieren des Alkohols verblieben 1,71 g Amin. Primäres Amin konnte nicht nachgewiesen werden und 3-Nitroptalsäureanhydrid lieferte bis auf einen Rest von 0,10 g das Halbamid (aus Aceton-Wasser, dann aus Essigester umkristallisiert, gelbliche Plättchen vom Smp. $202-205^\circ$). Der ölige Rest reagierte nicht mit Methyljodid (kein tertiäres Amin) und wurde nicht näher untersucht. Die Gesamtausbeute an sekundärem Amin betrug demnach 81% d. Th.

Desaminierung von

1, 4-Diphenyl-3-(N-phenylhydroxylamino)-buten-(1) (II).

In einem Dreihalskolben mit Rührer, Rückflusskühler mit aufgesetztem Chlorcalciumrohr und Tropftrichter wurden 15,0 g feinzerriebenes Cinnamal-N-phenylnitron

¹⁾ G. Ed. Utzinger, Chem. Ing. Tech. **26**, 129 (1954).

²⁾ H. Lieb & W. Schöniger, Mikroch. **34**, 336 (1949), Fig. 5.

³⁾ Org. Synth. **26**, 77 (1946).

in 100 cm³ Äther aufgeschlämmt und innerhalb von 10 Min. mit einer *Grignard*'schen Lösung aus 17,4 g Benzylchlorid und 3,6 g Magnesium in 200 cm³ Äther versetzt. Nach Beendigung der lebhaften Reaktion wurde noch 15 Min. auf dem Wasserbad gekocht, hierauf wurde die gekühlte Lösung mit eiskalter 2-n. Salzsäure auf Kongo angesäuert, die Ätherschicht abgetrennt und die wässrige Phase mit 2 × 100 cm³ Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherlösungen wurden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung geschüttelt, mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Hydroxylamin kristallisierte in gelben Kügelchen. Rohausbeute 15,0 g (70%). Aus einem Gemisch von 1 Teil Benzol und 3 Teilen Ligroin umkristallisiert, kugelige Drusen farbloser, mikroskopisch kleiner Nadeln; Smp. 122-123° unter Gelbfärbung. Zur Analyse wurde 5 Std. bei 50° und 0,05 Torr über P₂O₅ getrocknet.

3,406 mg Subst. gaben 10,472 mg CO₂ und 1,979 mg H₂O

8,056 mg Subst. gaben 0,326 cm³ N₂ (28°; 736 Torr)

C ₂₂ H ₂₁ ON	Ber. C 83,77	H 6,70	N 4,44%
(315,39)	Gef. „ 83,91	„ 6,50	„ 4,44%

1, 4-Diphenylbutadien (III) aus 1, 4-Diphenyl-3-(*N*-phenylhydroxylamino)-buten-(1) (II). In eine heisse Lösung von 2,0 g wasserfreiem Zinkchlorid in 20 cm³ Eisessig wurde 1,0 g des oben beschriebenen Hydroxylaminderivates eingetragen. Die Lösung färbte sich unter Aufschäumen dunkel; nach beendigter Reaktion wurde sie, noch heiss, in 50 cm³ kaltes Wasser gegossen. Die abgeschiedenen braunen Kristalle wurden abgenutscht, aus dem Filtrat wurde eine zweite Fraktion extrahiert, zusammen 600 mg. Davon wurden 400 mg in Petroläther an 15 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die ersten 200 cm³ Petroläther lieferten 310 mg farblose Plättchen von 1, 4-Diphenylbutadien. Durch weiteres Eluieren mit Petroläther wurden noch 100 mg nicht kristallisierende Substanz gewonnen. Ausbeute: 400 mg Rohprodukt enthielten 310 mg Diphenylbutadien, 600 mg demnach 465 mg (71%). Aus Äthanol umkristallisiert, zeigten die Kristalle bläuliche Fluoreszenz. Smp. 151° (Sintern bei 148°); Smp. mit authentischem Diphenylbutadien ohne Depression. Mit Maleinsäureanhydrid wurde ein Reaktionsprodukt vom Smp. 198–200° erhalten; Misch-Smp. mit authentischem 3, 6-Diphenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydro-phtalsäureanhydrid ohne Depression.

Die Analysen wurden in unserem Mikrolabor (Leitung *E. Thommen*) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Durch Alkylierung von Arylhydroxylamin in feuchtem Pyridin liessen sich, in Erweiterung einer schon mitgeteilten Methode zur Herstellung der *N*-Aralkyl-*N*-aryl-hydroxylamine, *N*-Alkyl-*N*-aryl-hydroxylamine neu gewinnen. Diese Verbindungen vermittelten durch ihre leichte Reduzierbarkeit einen einfachen Weg zur Herstellung der *N*-Alkyl-arylamine.

1, 4-Diphenyl-3-(*N*-phenylhydroxylamino)-buten-(1) (II) liess sich durch Eliminierung der Phenylhydroxylaminogruppe in 1, 4-Diphenylbutadien (III) überführen.

Organisch-Chemische Anstalt der Universität Basel.