

Mitteilung aus dem Institut für organische Chemie der Technischen  
Hochschule in Wien

## Über die Verseifung substituierter Benzanilide

Von Fritz Asinger

(Eingegangen am 2. Mai 1935)

In vorliegender Arbeit wurde der Einfluß von Substituenten auf die Geschwindigkeit der Spaltung von Benzanilid bei der Behandlung mit methylalkoholischer Kalilauge untersucht, und zwar schien es von Interesse, sowohl im Anilinkern als auch im Benzoesäurekern substituierte Benzanilide zu prüfen, um so ein Bild über das Verhalten der Amino- bzw. Carbonylfunktion gegenüber Substituenten bei der Verseifung zu erhalten.

Untersucht wurden vorläufig nur tribromsubstituierte Benzanilide, und in diesen wurden die Bromatome wieder speziell angeordnet, nämlich in 2,4,6- oder 3,4,5-Stellung zur Carbonyl- bzw. Aminogruppe. Die Auswahl dieser Stellungen wurde deshalb so getroffen, um festzustellen, ob eine sterische Hinderung im Sinne V. Meyers [wie bei der Verseifung der 2,6-disubstituierten Benzoesäureester<sup>1)</sup>] zu beobachten ist oder nicht, da in den ersteren Derivaten die o,o'-Stellung zu beiden Funktionen besetzt ist und in letzteren keine ortho-Substitution vorliegt.

Es hat sich nun gezeigt, daß bei in o,o'-Stellung substituierten Benzaniliden der typische Fall von sterischer Hinderung auftritt, besonders dann, wenn die Substituenten im Benzoesäurekern angeordnet sind.

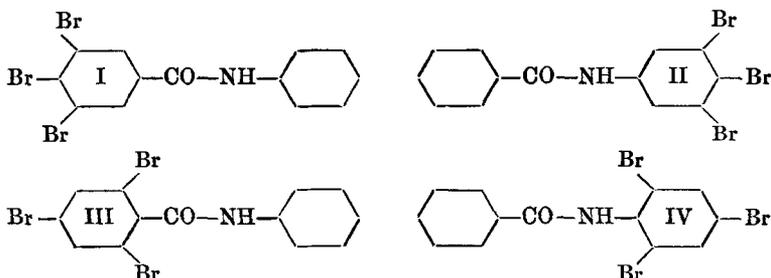
Während die in beiden Kernen in 3,4,5-Stellung substituierten Benzanilide I und II rascher verseifen als das unsubstituierte Produkt, sind die in 2,4,6-Stellung besetzten Deri-

---

<sup>1)</sup> Meyer u. Sudborough, Ber. 27, 1585 (1894); Meyer, Ber. 27, 511 (1894); Ber. 28, 1259 (1895).

vate III und IV in ihrer Verseifung sehr stark gehemmt. Aber auch bei gleicher Stellung der Bromatome, nur bei Verteilung auf verschiedene Kerne machen sich größere Unterschiede bemerkbar. So verseift II (Halbwertszeit 2 Stunden)  $2^{1/2}$ -mal so rasch als I (Halbwertszeit 5 Stunden), während I wieder etwa 3-mal schneller verseift als das unsubstituierte Benzanilid (Halbwertszeit 16 Stunden).

Demgegenüber ist III unter denselben Bedingungen praktisch unverseifbar<sup>1)</sup>, während IV sich dabei in 215 Stunden zu 50% umgesetzt hat.



In folgender Tabelle sind die unter gleichen Bedingungen erzielten Halbwertszeiten bei der Spaltung zusammengestellt.

Benzanilidderivat	Zeitdauer des 50-prozent. Umsatzes in Stdn.
Benzoesäure-3,4,5-tribrom-anilid (II) .	2
3,4,5-Tribrom-benzoesäure-anilid (I) .	5
Unsubstituiertes Benzanilid . . . . .	16
Benzoesäure-2,4,6-tribrom-anilid (IV) .	215
2,4,6-Tribrom-benzoesäure-anilid (III) .	unverseifbar

Es findet hier also keine allgemeine Reaktionshemmung durch negative Substituenten statt, wie etwa bei der Verseifung des Benzalchlorides<sup>2)</sup>, sondern die Substituenten beschleunigen den Ablauf der Reaktion, falls sie nicht in 2,6-

<sup>1)</sup> Auch 800-stündiges Kochen hat keinen Einfluß. Erst 48-stündig. Kochen mit einer etwa 30-prozent. Kalilauge in Methanol führt zu einem etwa 40-prozent. Umsatz, wobei aber bereits Zersetzungserscheinungen zu beobachten sind.

<sup>2)</sup> Vgl. F. Asinger u. G. Lock, Monatsh. Chem. 62, 323-343 (1933).

Stellung angeordnet sind, in welchen Stellungen abnorme Reaktionshinderung eintritt.

Eine Deutung dieses Ergebnisses in bezug auf die Substitution im Anilinkern ließe sich dahin geben, daß, da durch die negativen Bromatome die Basizität der Aminogruppe herabgesetzt wird, diese die negative Benzoylgruppe weniger fest gebunden enthält als das unsubstituierte Anilin. Benzoessäure-2,4,6-tribrom-anilid ist, obwohl es noch rascher verseifen sollte als das 3,4,5-Tribromderivat, durch die beiden orthoständigen Bromatome an der Verseifung sterisch behindert, und da in diesem Falle der räumliche Effekt stärker ist, kommt er, allerdings nur in kompensierter Form, zur Messung. Umgekehrt, in bezug auf die Substitution im Benzoessäurekern, ist diese Annahme nicht allgemein anwendbar, da das Brom in 3,4,5-Stellung zur Carbonylgruppe eine Beschleunigung der Verseifung hervorruft, während dieses Benzanilidderivat infolge der jetzt größeren Acidität der Benzoylgruppe (welche ihrerseits wieder das Anilin fester gebunden haben sollte), eine gewisse Hemmung der Verseifung hervorrufen sollte. 2,4,6-Tribrom-benzoessäure-anilid ist unter den vorliegenden Bedingungen unverseifbar, eine Tatsache, die mit der obigen Annahme gut im Einklang steht, da eine Addition der räumlichen und nicht räumlichen Effekte eintreten sollte, was hier tatsächlich der Fall zu sein scheint. In nächster Zeit sollen noch einige Disubstitutionsprodukte des Benzanilides in gleicher Hinsicht untersucht werden, und es ist beabsichtigt, diese Untersuchung wieder unter Verteilung der Substituenten auf beide Kerne auf Phenylester der Benzoessäure auszudehnen, da hier infolge Fehlens einer C-N-Bindung andere Ergebnisse erwartet werden.

Die für die im Benzoessäurekern substituierten Benzanilide in größeren Mengen benötigten 2,4,6- und 3,4,5-Tribrombenzoesäuren waren bisher nur sehr schwierig und in geringen Quantitäten erhältlich<sup>1)</sup>.

---

<sup>1)</sup> Cohen u. Dutt, Journ. Chem. Soc., London 105, 516 (1914); Meisenheimer, Schmidt u. Schäfer, Ann. Chem. 501, 149 (1933); Sudborough, Ber. 27, 513 (1895); Wegscheider, Monatsh. Chem. 18, 218 (1897); Sudborough, Jakson u. Lloyd, Journ. Chem. Soc., London 71, 230 (1897).

Rasch, in jeder beliebigen Menge und fast quantitativ, können diese beiden Säuren aus den dazugehörigen Bromtoluolen durch Bromieren in der Hitze zum Benzotribromid und Verseifen dieses mit konz. Schwefelsäure bei etwa 150° erhalten werden.

Während die Bromierung von 3,4,5-Tribrom-toluol bei 200—220° glatt vor sich geht, wird bei dieser Temperatur beim 2,4,6-Tribrom-toluol nur die Benzylbromidstufe leicht gebildet, während bei weiterem Zutropfen von Brom dieses trotz künstlichen Belichtens nicht mehr aufgenommen wird. Bromiert man von Anbeginn nur mit der für die Benzylbromidstufe nötigen Menge Broms bei 200—220°, steigert die Temperatur dann bis auf 250—260° und läßt dann das Brom langsam zutropfen, so wird auch dieses, wenn auch langsamer als bei 3,4,5-Tribrom-toluol, aufgenommen. (Jedenfalls kann man auch hier innerhalb 6 Stunden 100 g 2,4,6-Tribrom-toluol zum Benzotribromid bromieren.) Die obige Tatsache gehört anscheinend auch in das Gebiet der sterischen Hinderung, der in diesem wie auch in vielen anderen Fällen durch Temperaturerhöhung begegnet werden kann.

Neben diesen Säuren gestattet sich auch eine gleichzeitige Gewinnung der sich von ihnen ableitenden bisher ebenfalls sehr schwierig zugänglichen Aldehyde<sup>1)</sup>, wenn man die für die Seitenkettenbromierung zu verwendende Brommenge so berechnet, daß damit ein Benzal-Benzotribromidgemisch gebildet wird<sup>2)</sup>, das nach dem Verseifen ein durch Sodalösung leicht zu trennendes Gemenge von Aldehyd und Säure liefert.

### Methodik der Verseifung

$\frac{1}{200}$  g-Mol. der zu untersuchenden Substanz wurde in einem Glasschliffkolben mit 50 ccm über Ätzkali destilliertem Methanol und 20 ccm einer Kalilauge, welche darin 2,500 g Ätzkali enthielt, versetzt, der Kolben mit einem Rückflußkühler versehen und so in ein kochendes Wasserbad getaucht, daß das Wasser etwas über der Flüssigkeitsschicht im Verseifungs-

<sup>1)</sup> Blankma, Chem. Zentralbl. 1912, II, 1964; Fuchs, Monatsh. Chem. 36, 134 (1915).

<sup>2)</sup> Vgl. F. Asinger, dies. Journ. 139, 296 (1934).

kolben stand. Nach beendeter Verseifung wurde der Kolbeninhalt mit 10 ccm einer 20-prozent. Schwefelsäure versetzt und nun, bei im Benzoesäurekern substituierten Aniliden, und beim unsubstituierten Produkt während  $1\frac{1}{2}$  Stunden Wasserdampf durchgeleitet. Diese Zeitdauer wurde immer eingehalten, um bei einer eventuellen Verseifung während der Destillation immer den gleichen Prozentsatz umzusetzen<sup>1)</sup>. Das Destillat wurde nun mit verdünnter Schwefelsäure versetzt, der Methylalkohol weggekocht und das Anilin durch Titration mit einer Brom-Bromkaliumlösung bestimmt<sup>2)</sup> (Indicator Indigocarmin). Der Bromtiter (50 g Brom im Liter einer normalen Kaliumbromidlösung), wurde gegen eine Anilinsulfatlösung gestellt, die aus 2-mal destilliertem Anilin hergestellt wurde. Bei im Anilinkern substituierten Benzaniliden wurde der Umsatz so bestimmt, daß nach dem Zufügen der verdünnten Schwefelsäure der Kolbeninhalt in 450 ccm Wasser gegossen wurde, wobei das unverseifte Benzanilidderivat und das Tribromanilin ausfielen, während das Kaliumbenzoat in Lösung blieb. Nun wurde durch eine Glasnutsche filtriert, über konz. Schwefelsäure getrocknet und gewogen. Nach Erreichung der Gewichtskonstanz wurde der Inhalt der Nutsche in Aceton gelöst und ein eventueller Rückstand (bestehend aus Kieselsäure) zurückgewogen und in Rechnung gezogen<sup>3)</sup>.

#### Benzanilid<sup>4)</sup>

Präparative Verseifung. 3 g Benzanilid lieferten nach 50-stündigem Kochen mit 6 g Ätzkali in 100 ccm Methanol nach dem Aufarbeiten 4,87 g symmetrisches Tribromanilin vom Schmp.  $117^{\circ}$ , das sind  $97\frac{0}{100}$  d. Th. und 1,68 g Benzoesäure vom Schmp.  $120^{\circ}$ , das sind  $90,8\frac{0}{100}$  d. Th.

Verseifung. 0,985 g ( $\frac{1}{200}$  Mol.) Benzanilid wurden in 50 ccm Methanol gelöst und mit 20 ccm einer Kalilauge,

<sup>1)</sup> Beim leicht verseifbaren 3,4,5-Tribrom-benzoesäure-anilid wird durch das Abstumpfen der Säure und das Ausfällen des Produktes die Verseifungsgeschwindigkeit so herabgemindert, daß der Mehrverbrauch von Brom in die Fehlergrenze fällt.

<sup>2)</sup> Pamfilow, Ztschr. analyt. Chem. 72, 100 (1927); 75, 87 (1929).

<sup>3)</sup> Ein solcher war nur bei langer Kochdauer (200 Stunden) zu beobachten.

<sup>4)</sup> Herstellung, vgl. Henle, Organ. chem. Praktikum 3. Aufl., S. 80.

welche darin 2,500 g Ätzkali enthielt, versetzt und am Rückfluß gekocht.

Zeit in Stdn.	Umsatz in %
8	27,5 (26,43)
16	50,76 (49,80)
24	62,90 (63,50)
32	71,26 (70,40)
40	81,04 (80,31)
48	87,69 (86,87)

Halbwertszeit: 16 Stunden

### 2,4,6-Tribrom-benzoesäure-anilid

2,4,6-Tribrom-benzoesäure. 100 g 2,4,6-Tribrom-toluol<sup>1)</sup> werden in einem Glasschliffkolben bei 200—220° mit 50 g Brom tropfenweise versetzt. Hernach wird die Temperatur auf 250—260° gesteigert und innerhalb 6—7 Stunden weitere 100 g Brom zutropfen gelassen. Das Bromierungsprodukt wird nun mit 150 ccm konz. Schwefelsäure versetzt und bei 150° solange verseift, bis keine Brom- oder Bromwasserstoffentwicklung mehr zu beobachten ist. Das teilweise feste Reaktionsprodukt wird auf Eis gegossen, worauf die Säure fast farblos ausfällt. Nach dem Umfällen aus Sodalösung erhält man 88 g 2,4,6-Tribrom-benzoesäure vom Schmp. 194°, das sind 80% d. Th.

Das in der ersten Stufe entstehende, bisher nicht beschriebene 2,4,6-Tribrom-benzylbromid destilliert bei 18 mm bei 202° und schmilzt bei 75°. Farblose Nadeln aus Alkohol oder Eisessig.

0,0983 g Subst.: 0,1803 g AgBr (Carius).

C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>Br<sub>3</sub> Gef. Br 78,06 Ber. Br 78,39

### 2,4,6-Tribrom-benzoesäure-anilid

37g ( $\frac{1}{10}$  Mol.) 2,4,6-Tribrom-benzoesäurechlorid<sup>2)</sup> werden in 100 ccm Benzol gelöst und mit einer Lösung von 18 g Anilin in 100 ccm Benzol versetzt und 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Abdestillieren des Benzols wird das Roh-

<sup>1)</sup> Vgl. Cohen u. Dutt, Soc. 105, 516—520 (1914); Neville u. Winter, Ber. 13, 975 (1880).

<sup>2)</sup> Vgl. Sudborough, Soc. 67, 596 (1895).

produkt mit verdünnter warmer Salzsäure gewaschen und aus Alkohol umkrystallisiert. 40 g Ausbeute, das sind 92% d. Th. Lange farblose verfilzte Nadeln vom Schmp. 237°.

0,0905 g Subst.: 0,1176 g AgBr (Carius). — 8,989 mg Subst.: 0,260 ccm N (21°, 761 mm).

$C_{13}H_9ONBr_3$	Ber.	Br 55,28	N 3,23
	Gof.	„ 55,30	„ 3,30

Präparative Verseifung. 4 g Substanz wurden mit 25 ccm Wasser, 60 ccm Methanol und 30 g Ätzkali in einem Kupferkolben 48 Stunden am Rückfluß erhitzt. Hierauf wurde das Anilin mit Wasserdampf abgetrieben und mit Bromlösung titriert. Es wurde eine 35-prozent. Umsetzung erzielt. Schmp. des 2,4,6-Tribromanilins 119°. Der Rückstand von der Wasserdampfdestillation wurde filtriert und der tiefrote Filtrerrückstand aus Alkohol bei Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert. 1 g vom Schmp. 230°, das sind 25% d. Th. Mischschmelzpunkt mit 2,4,6-Tribrom-benzoesäure-anilid 234°.

Das Filtrat ergab nach dem Ansäuern und Ausäthern 0,8 g unreiner rot gefärbter 2,4,6-Tribrom-benzoesäure, das sind 24% d. Th. Schmp. 188°.

Verseifung. Wie schon im theoretischen Teil erwähnt, ist dieses Derivat des Benzanilides unter den für die anderen Derivate angewandten Bedingungen praktisch nicht verseifbar.

### 3,4,5-Tribrom-benzoesäure-anilid

3,4,5-Tribrom-toluol. Die für dieses Derivat von Cohen und Dutt<sup>1)</sup> angegebene Herstellungsmethode liefert immer chlorhaltige Produkte, weshalb folgender Weg für die Darstellung eingeschlagen wurde.

66 g ( $\frac{1}{4}$  Mol.) 3,5-Dibrom-p-toluidin werden in 200 ccm Eisessig gelöst, mit 120 ccm 48-prozent. Bromwasserstoffsäure versetzt und unter gutem Rühren auf 0 Grad gekühlt. Hierauf setzt man 20 g feingepulvertes Natriumnitrit portionenweise zu und rührt hernach noch 1 Stunde. Nun gießt man das Reaktionsgemisch in ein auf 70° erhitztes Gemenge von 30 g Kupfer (I)-bromid, 20 g Kupferpulver und 100 ccm 48-prozent. Bromwasserstoffsäure, welches vorher  $1\frac{1}{2}$  Stunden am Rückfluß

<sup>1)</sup> Cohen u. Dutt, Soc. 105, 516 (1914).

gekocht wurde und erhält dann noch 1 Stunde im Sieden. Das Reaktionsgemisch wird nun auf Eis gegossen, das 3,4,5-Tribrom-toluol und das Kupfer (I)-bromid abgesaugt und der Destillation im Wasserdampfstrom unterworfen. (Dauer etwa 16 Stunden.) Ausbeute 65—67 g, das sind etwa 80% d. Th. Farblose Nadelchen aus Alkohol. Schmp. 90°.

3,4,5-Tribrom-benzoesäure. 33 g 3,4,5-Tribrom-toluol werden bei 200—220° mit 48 g Brom innerhalb einer Stunde versetzt, das Benzotribromid bei 150° mit 75 ccm konz. Schwefelsäure unter lebhaftem Rühren verseift und das Reaktionsprodukt auf Eis gegossen. Die Säure fällt fast schmelzpunktsrein aus. Ausbeute 33,5 g, das sind 93% d. Th. Nadeln aus Eisessig oder Benzol. Schmp. 240°.

### 3,4,5-Tribrom-benzoesäure-anilid

Dieses Derivat wurde genau so hergestellt wie beim 2,4,6-Tribrom-benzoesäure-anilid beschrieben wurde. Ausbeute 80% d. Th. Nadeln aus Alkohol vom Schmp. 220°.

0,0996 g Subst.: 0,1299 g AgBr (Carius). — 17,230 mg Subst.: 0,490 ccm N (20°, 757 mm).

$C_{13}H_9ONBr_3$	Ber. Br 55,28	N 3,23
	Gef. „ 55,50	„ 3,23

Präparative Verseifung. 2,175 g ( $\frac{1}{200}$  Mol.) wurden wie früher mit methylalkoholischer Kalilauge verseift. Dauer 48 Stunden. Es wurde ein 98,9-prozent. Umsatz erzielt. Tribromanilin 1,59 g vom Schmp. 119°, das sind 97,3% d. Th. 3,4,5-Tribrom-benzoesäure 1,75 g vom Schmp. 235°, das sind 97,5% d. Th.

Verseifung.  $\frac{1}{200}$  Mol. Substanz wurde wie bei Benz-anilid beschrieben verseift. Erst nach einiger Zeit trat völlige Lösung ein.

Zeit in Stdn.	Umsatz in %
1	11,05
2	20,60 (19,48)
4	40,61
5	50,03
6	57,23 (56,39)
8	72,24

Halbwertszeit: 5 Stunden

## Benzoessäure-2,4,6-tribrom-anilid

Dieses wurde in 77-prozent. Ausbeute nach dem Verfahren von Borelli<sup>1)</sup> erhalten. Nadeln aus Alkohol vom Schmp. 204°.

0,0752 g Subst.: 0,0977 g AgBr (Carius). — 7,699 mg Subst.: 0,223 ccm N (22°, 760 mm).

$C_{18}H_8ONBr_3$	Ber. Br	55,28	N	3,23
	Gef. „	55,29	„	3,28

Präparative Verseifung. 3 g Substanz wurden in 50 ccm Methanol gelöst, mit einer Lösung von 6 g Ätzkali in 20 ccm Wasser versetzt und 200 Stunden am Rückfluß gekocht. Die Verseifung war quantitativ. Es wurden 0,62 g Benzoessäure vom Schmp. 120° erhalten, das sind 73% d. Th. und 2 g Tribromanilin vom Schmp. 117°, das sind 90,1% d. Th.

Verseifung. Diese wurde wie früher durchgeführt.

Zeit in Stdn.	Umsatz in %
120	31,65
215	50,25 (49,80)
240	57,32 (57,81)

Halbwertszeit: 215 Stunden

## Benzoessäure-3,4,5-Tribrom-anilid

3,4,5-Tribrom-1-nitrobenzol<sup>2)</sup>. 30 g 3,5-Dibrom-p-nitranilin wurden mit 12 g Kaliummetabisulfit fein zerrieben und in 75 ccm rauchende Salpetersäure ( $d = 1,52$ ) portionenweise eingetragen. Nach 1-stündigem Stehen wurde auf 400 g Eis gegossen und eine Lösung von 30 g Brom und 16 g Kaliumbromid in 40 ccm Wasser zugefügt. Das ausfallende Perbromid wurde nun mit Alkohol und Äther gewaschen, mit 500 ccm Alkohol übergossen und aufgekocht. Nach 2-stündigem Kochen wurde der Alkohol bis auf einen kleinen Rest abdestilliert und der Rückstand aus verdünnter Essigsäure kristallisiert. Ausbeute an reinem 3,4,5-Tribrom-1-nitrobenzol 18 g, das sind 50% d. Th. Schmp. 112°.

Aus der Mutterlauge konnte 3,5-Dibrom-1-nitrobenzol isoliert werden.

<sup>1)</sup> Borelli, Gazz. chim. ital. 17, 527 (1887).

<sup>2)</sup> Vgl. Körner, Gazz. chim. ital. 4, 420 (1874).

3,4,5-Tribrom-anilin. 45 g 3,4,5-Tribrom-1-nitro-benzol wurden in 250 ccm 96-prozent. Alkohol in der Hitze gelöst und in 4 Teilen in eine auf 80° erwärmte Lösung von 125 g krystallisiertem Zinn(II)-chlorid und 200 ccm konz. Salzsäure ( $d = 1,19$ ) eingetragen und noch 1 Stunde erhitzt. Nun wurde in eine eisgekühlte Natronlauge (340 g Ätznatron in 1000 ccm Wasser) unter Rühren eingetragen, das in Körnchen ausfallende Amin filtriert und aus Alkohol unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert. Ausbeute 28—30 g vom Schmp. 123°, das sind 69% d. Th.

#### Benzoessäure-3,4,5-Tribrom-anilid

14 g 3,4,5-Tribrom-anilin wurden in 6 g Dimethylanilin unter Erwärmen gelöst, mit 6,3 g Benzoylchlorid versetzt und 1 Stunde am Wasserbad erhitzt. Die honigartige Schmelze wurde mit 100 ccm verdünnter heißer Salzsäure verrührt, wobei das Produkt bröselig wurde. Nach mehrmaligem Waschen mit verdünnter Salzsäure wurde aus Alkohol krystallisiert. Ausbeute 18,5 g vom Schmp. 210°, das sind 98% d. Th. Farblose glitzernde Kryställchen.

0,0987 g Subst.: 0,1282 g AgBr (Carius). — 13,229 mg Subst.: 0,375 ccm N (21°, 749 mm).

$C_{13}H_5ONBr_3$	Ber. Br 55,28	N 3,23
	Gef. „ 55,27	„ 3,17

Präparative Verseifung. Diese wurde wie bei den anderen Derivaten durchgeführt und ergab bei 20-stündigem Kochen eine glatte Verseifung zu Benzoessäure und 3,4,5-Tribromanilin vom Schmp. 123°.

Verseifung. Diese wurde ebenfalls wie früher durchgeführt.

Zeit in Stdn.	Umsatz in %
1 $\frac{1}{2}$	40,37
2	49,50 (50,36)
3	63,36
5	77,80

Halbwertszeit: 2 Stunden