

Über die Darstellung von Aminbasen aus Carbonsäuren mittels Stickstoffwasserstoffsäure.

Von Dr. MANFRED OESTERLIN,

Chemische Abteilung des Instituts für Schiffs- und Tropenkrankheiten, Hamburg.

(Eingeg. 30. März 1932.)

Die Bildung von Aminen aus den entsprechenden Carbonsäuren mit Stickstoffwasserstoffsäure in Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure nach dem Verfahren von K. F. Schmidt¹⁾ scheint bei der Einfachheit der Reaktion eine elegante Methode zu bieten, manche relativ schwer zugängliche Basen zu gewinnen. Die Reaktion verläuft nach dem Schema:



wobei sich intermediär ein Säureazid bildet, das sofort weiter zerfällt. Es war zu vermuten, daß diese Reaktion recht allgemein anwendbar ist, aber ein Versuch mit Chitenin, $C_{10}H_{12}N_2O_3$ zeigte ein vollständiges Versagen. Kurz darauf erschien eine Arbeit von K. H. Slotta²⁾ über die Herstellung von Meszalin und meszalinähnlicher Stoffe. Slotta gewinnt diese interessanten Basen auf dem etwas langen, aber recht gute Ausbeuten liefernden Wege: Aldehyd, Zimtsäure, Hydrozimtsäure, Säurechlorid, Säureamid, Aminbase. Da aber diese Reaktionsfolge nicht immer realisiert werden konnte, z. B. gelang es nicht, das 2,4-Dimethoxyhydrozimtsäureamid herzustellen, und da mir orientierende Versuche mit Hydrozimtsäure selbst recht gute Resultate nach Schmidt ergaben, schien es zweckmäßiger, die meszalinähnlichen Körper auf diesem wesentlich kürzeren Wege zu gewinnen.

p-Methoxyhydrozimtsäure reagierte auch noch recht zufriedenstellend, aber mit steigender Methoxylzahl nahmen die Ausbeuten rapid ab. 2,4-Dimethoxyhydrozimtsäure lieferte nur noch minimale Mengen Base, die als Pikrat isoliert werden konnte, Trimethoxyhydrozimtsäure versagte vollkommen. Eine Erklärung dafür ist schwer zu geben, wahrscheinlich hängen diese Versager mit der Farbreaktion zusammen, welche die methoxylierten Säuren mit konzentrierter Schwefelsäure geben. Darauf deutet wenigstens die Tatsache hin, daß auch Trimethoxygallussäure ziemlich schlecht reagierte.

Diese wechselnden Erfolge einerseits und eine gerade erscheinende Arbeit von J. v. Braun³⁾ andererseits, der mit Önanthsäure, Camphensäure, Fencholsäure und Naphthensäuren wieder recht gute Erfolge nach dem Schmidtschen Verfahren erzielte, gaben Veranlassung, diese Reaktion auf ihre Verwendbarkeit näher zu untersuchen.

Da vorläufig nur auf die praktischen Gesichtspunkte Wert gelegt wurde, wurde von einer genauen Untersuchung anormaler Reaktionsfolgen, wie sie besonders bei der Zimtsäure auftraten, abgesehen. Die aufgefundenen Gesetzmäßigkeiten und Richtlinien dürften jedoch genügend Anhaltspunkte liefern, in welchen analogen Fällen die Reaktion mit Erfolg benutzt werden kann.

Benzoessäure, Phenylelessigsäure und Hydrozimtsäure liefern der Reihe nach etwas abnehmende Ausbeuten (85%, 75%, 70%). o-, m- und p-Nitrobenzoessäure reagieren ebenfalls recht gut. Bei o- und p-Aminobenzoessäure konnte das Diamin nur spurenweise isoliert werden. o-Phthalsäure reagiert sehr lebhaft, aber die Reaktion macht bei der Anthranilsäure halt, und daran ändert

sich nichts, wenn die basische Aminogruppe durch Acetyl, Benzoyl und p-Toluolsulfonyl neutralisiert ist. Analog war darum weder mit Hippursäure noch mit Nitrohippursäure eine Reaktion zu erzielen.

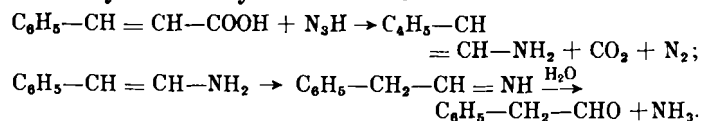
Aliphatische Dicarbonsäuren zeigen ein sehr verschiedenes Verhalten, und zwar je nach der Entfernung der beiden Carboxyle. Adipinsäure liefert rund 80% Putrescin, Bernsteinsäure kaum mehr 8% Äthylendiamin. Malonsäure und deren aromatische Derivate, wie Benzylmalonsäure, dagegen reagieren überhaupt nicht mehr, auch nicht bis zur entsprechenden α -Aminosäure. Dibenzylelessigsäure zeigt sich dagegen wieder ganz normal.

Aus der Klasse der Ketosäuren wurde nur Lävulinssäure untersucht. Unter heftigster Wärmebildung tritt eine fast explosionsartige Umsetzung ein. An basischen Reaktionsprodukten wurde allerdings nur Methylamin gefunden.

Aliphatische und aromatische Aminosäuren, wie Glycin, Alanin, Phenylaminoessigsäure, Phenylalanin, Phenyl- β -alanin, sowie deren Acylderivate gaben keinerlei Umsetzungsprodukte.

Hexahydrobenzoessäure gab reichliche Mengen Hexahydroanilin. Vollständig versagten sämtliche heterocyclischen Carbonsäuren mit basischem Charakter. Pyridin-2-carbonsäure, Pyridin-2,3-dicarbonsäure, Chinolin-6-carbonsäure, Chinolin-8-carbonsäure, Chininsäure, Chitenin, Lutidin- β , β -dicarbonsäure.

Etwas merkwürdig endlich verhält sich die Zimtsäure. Es war ja von vornherein wenig Hoffnung vorhanden, unter den obwaltenden Reaktionsbedingungen das immer noch nicht bekannte Styrylamin, $C_6H_5-CH=CH-NH_2$, zu erhalten. Zweifellos bildet es sich bei dieser Reaktion, allerdings unter gleichzeitigem Zerfall in Phenylacetaldehyd und Ammoniak:



Unerklärlich jedoch bleibt das Auftreten reichlicher Mengen von Anilin.

Zum Schlusse sei erneut auf die äußerst unangenehmen toxischen Wirkungen der freien Stickstoffwasserstoffsäure aufmerksam gemacht. Schon minimale Dosen erzeugen heftiges Druckgefühl im Kopf, das sich zu starkem Schwindelgefühl und Brechreiz steigern kann. J. v. Braun empfiehlt, einige Tropfen 95%igen Alkohols auf die Zunge zu nehmen.

Experimenteller Teil.

In der Patentschrift sowie in den Arbeiten von J. v. Braun wird mit einer wasserfreien Lösung von N_3H in Chloroform gearbeitet, welche unter Rühren bei etwa 40° in eine Lösung der Carbonsäure in konz. Schwefelsäure gegeben wird. Wir haben gefunden, daß diese unangenehme Isolierung der Stickstoffwasserstoffsäure nicht notwendig ist, sondern daß ohne Beeinträchtigung der Ausbeuten es vollauf genügt, wenn man in die mit Chloroform überschichtete Schwefelsäure, welche die Carbonsäure enthält, in kleinen Portionen trockenes Natriumazid (Kahlbaum) gibt und dafür sorgt, daß die Temperatur bei 40–45° bleibt. Da alle Reaktionen exotherm verlaufen, kann dies als bestes Kriterium

¹⁾ D. R. P. 500 435 und Chem. Ztrbl. 1930, I, 1536.

²⁾ K. H. Slotta, Ber. Dtsch. chem. Ges. 63, 3029 [1930].

³⁾ J. v. Braun, ebenda 64, 2866, und LIEBIGS Ann. 490, 100 [1931].

einer ablaufenden Reaktion benützt werden. Gasentwicklung war in allen Fällen zu beobachten, bei versagender Reaktion natürlich in weit untergeordneterem Maße. Im allgemeinen wurden 1,1 bis 1,2 Mol. Azid pro COOH-Gruppe eingesetzt.

1. 6,1 g Benzoesäure, 10 cm³ Schwefelsäure, 40 cm³ Chloroform, 4 g Azid. Temperatur 40–50°. Ausbeute 5,5 g Anilinchlorhydrat.

2. 6,8 g Phenyllessigsäure, 3,6 g Azid. 45°. Ausbeute 5,4 g Benzylaminchlorhydrat = 75%.

3. 5 g Hydrozimtsäure, 2,4 g Azid. 45°. Ausbeute 3,6 g Phenyläthylaminchlorhydrat = 70%.

4. 8 g Dibenzyllessigsäure, 1,6 g Azid. Ausbeute 2,8 g Base = 70%. F.P. 47°.

5. 8,8 g Nitrobenzoesäure, 3,6 g Azid, sehr lebhafte Reaktion. Ausbeute 6,1 g Nitranilin. Die drei isomeren Säuren verhalten sich sehr ähnlich.

6. 4,15 g o-Phthalsäure, 4,9 g Azid (= 3 Mol auf 1 Mol Phthalsäure). 45–50°. Ausbeute 2,7 g Anthranilsäure = 80% und 0,1 g Phenylendiamin. — Analog verhält sich Terephthalsäure.

7. Glycin, Hippursäure, Nitrohippursäure, Alanin, Acetylalanin, Phenylaminoessigsäure, p-Toluolsulfo-phenylaminoessigsäure, β -Phenyl- β -aminohydrozimtsäure sowie deren p-Toluolsulfo-Produkt konnten unverändert zurückgewonnen werden. Die nicht acylierten Säuren wurden in bekannter Weise mit Toluolsulfochlorid ausgeschüttelt.

8. 7 g Salicylsäure vorsichtig in 20 cm³ Schwefelsäure gelöst (Sulfosalicylsäure!), 4 g Azid. 40–43°. Ausbeute 1,05 g Aminophenol. Die Lösung färbt sich während der Reaktion schnell dunkelviolett.

9. 5 g Trimethoxygallussäure, 3 g Azid. 45°. Ausbeute 1,5 g Base = 35%. F.P. 112°.

10. 6 g p-Methoxyhydrozimtsäure, 2,9 g Azid. 45°. Isoliert wurden 3,4 g Chlorhydrat des Methoxyphenyläthylamins = 55%.

11. 6,3 g 2,4-Dimethoxyhydrozimtsäure, 2,4 g Azid. Die Lösung färbt sich rasch dunkel. Beim Verdünnen mit Wasser bleibt ein brauner Teil ungelöst. Mit Kohle geklärt, wurde die Base wie üblich zu isolieren versucht. Es konnten nur minimale Mengen Pikrat gefunden werden vom F.P. 216–218°. Der zur Herstellung der Säure notwendige Aldehyd konnte recht erfolgreich aus Resorcindimethyläther, gelöst in Äther, mit 2 Mol

Zinkcyanid unter Einleiten von Salzsäure gewonnen werden. Will man die Blausäure ganz umgehen, so kann man auch Resorcin mit Formanilid und Phosphoroxychlorid umsetzen. Nach 24stündigem Stehen in Äther ist die Reaktion beendet. Die Ausbeuten sind weniger günstig, die Ausgangsmaterialien jedoch einfach zu beschaffen.

12. 1,2,4-Trimethoxy-phenylpropionsäure ergab kein Amin mehr. Der Trimethoxybenzaldehyd wurde analog aus Trimethoxyhydrochinonäther und Zinkcyanid gewonnen. Ausbeute etwa 75%.

13. 5 g Adipinsäure, 5 g Azid. 45°. Die wäßrige Lösung wurde neutralisiert und mit Pikrinsäure gefällt. Ausbeute 15,6 g Pikrat vom F.P. 230–250° = 2,4 g Putrescin = 80%.

14. 3 g Bernsteinsäure, 3 g Azid. 40–45°. Ausbeute 1,5 g Pikrat = 0,185 g Äthylendiamin. Bei einem zweiten Ansatz wurde die alkalisch gemachte Lösung mit Wasserdampf destilliert und die übergehende Base direkt in n-HCl aufgefangen. Das erhaltene Chlorhydrat wurde dann ins Isocyanat*) übergeführt. F.P. 264°.

15. Malonsäure und Benzylmalonsäure gaben keine Reaktion. Zur Sicherheit wurde im Falle der Benzylmalonsäure mit Toluolsulfochlorid eventuell gebildete Aminosäure zu isolieren versucht. Allerdings ohne Erfolg.

16. 5 g Lävulinsäure, 3 g Azid. Das Reaktionsgemisch muß stark gekühlt und die Azidmengen möglichst klein gewählt werden. Isoliert wurden 1,2 g Methylaminchlorhydrat.

17. 7,4 g Zimtsäure, 4 g Azid. Nach Zugabe der halben Menge Azid macht sich deutlicher Phenylacetaldehydgeruch bemerkbar, der sich am Ende, besonders nach Verdünnen mit Wasser, wesentlich verstärkt. Die Lösung wurde mitsamt dem Chloroform mehrmals ausgeäthert. In dieser Äther-Chloroform-Lösung wurden 2,58 g Phenylacetaldehyd = 43% in Form des p-Nitro-phenylhydrazons isoliert. Die wäßrige Lösung wurde alkalisch mit Wasserdampf behandelt, das Kondensat in Salzsäure aufgefangen. Rückstand 3,3 g Chlorhydrat, wovon 2,1 g Anilinchlorhydrat = 32% waren, die als Tribromanilin identifiziert wurden, die restlichen 1,2 g waren Ammoniumchlorid = 45%. Der Gehalt an Ammoniak und Phenylacetaldehyd stimmte also zufriedenstellend überein.

18. 4,2 g Hexahydrobenzoesäure, 2,1 g Azid. Ausbeute 3,6 g Hexahydroanilinchlorhydrat. [A. 40.]

*) Hoppe-Seyler 43, 355 [1914/15].

Ätzwirkungen des Fluorwasserstoffs und Gegenmittel.

Von Prof. Dr. KARL FREDENHAGEN und Dr. MARIANNE WELLMANN.

Chemisches Institut, Abteilung für physikalische Chemie, Greifswald.

(Eingeg. 13. Mai 1932.)

Während frühere Forscher wie Thenard und Gay-Lussac, Davy, Knox und Louyet bei ihren Arbeiten mit Fluorwasserstoff schwere Unglücks-, ja Todesfälle erlitten, haben wir heute auf Grund langjähriger Erfahrungen und verbesserter Laboratoriumseinrichtungen die Technik des Arbeitens mit Fluorwasserstoff weitgehend zu beherrschen gelernt, so daß Verletzungen nur noch bei mangelnder Vorsicht vorkommen und bei schneller Verwendung geeigneter Gegenmittel nicht mehr zu einem ernstlichen Schaden führen.

Unter der Wirkung von verdünntem gasförmigem Fluorwasserstoff haben wir kaum zu leiden gehabt. Andere Gase, wie z. B. Chlor oder Schwefeldioxyd, sind jedenfalls in gleichen Konzentrationen weit unangenehmer. In größerer Verdünnung wirken die Fluorwasserstoffdämpfe desinfizierend und antiseptisch. Mehrere unserer Mitarbeiter machten die Erfahrung, daß das Einatmen dieser Dämpfe in geringen Konzentrationen ohne sonstige Schädigung bei Erkältungen vorbeugend wirkt. Bei eingetretenen Erkältungen haben sie sogar absichtlich verdünntes Fluorwasserstoffgas eingeatmet, und sie glauben, auch hierbei einen günstigen Einfluß festgestellt zu haben.

In größeren Konzentrationen und bei längerer Einwirkungsdauer wirken Flußsäuredämpfe jedoch unbedingt schädlich. Gesättigte oder nahezu gesättigte Dämpfe ätzen sogar schnell und ähnlich stark wie die wasserfreie flüssige Säure.

Wässrige Flußsäure ist in Verdünnungen bis zu 10% unschädlich für die Haut und das Gewebe, jedoch nur, wenn die Einwirkung nur kurze Zeit dauert und für vollständige Entfernung gesorgt wird. Im andern Fall, z. B. wenn Spuren unter den Nägeln verbleiben, treten die später zu beschreibenden Ätzungen ein. Auch bei konzentrierteren Lösungen bis zu einem Gehalt von etwa 60% macht sich nicht sofort eine schädigende Wirkung bemerkbar. Die obere Hautschicht, die Hornhaut, wird von Flußsäure nicht völlig zerstört. Ein abgeschnittenes Stück eines Fingernagels quillt in wasserfreier Flußsäure langsam auf und wird weich und opak, ohne sich jedoch zu lösen. Ähnlich verhält sich die dickere Hornhaut z. B. an den Fingern und der inneren Handfläche. Sie wird unter dem Einfluß hochkonzentrierter Flußsäure weißlich-gelb und lederähnlich. Die eigentlich schädliche Wirkung der Flußsäure äußert sich darin, daß die Flußsäure oder das Fluorion durch die Hornhaut hindurch diffundiert und die darunter liegen-