

Zellen eine bedeutend weitere zu sein, als man bisher angenommen hat, und es bleibt vor allem noch die Frage offen, wie es zu erklären ist, dass von einzelnen Zellen die Enzyme abgesondert werden, während sie von anderen im Innern zurückgehalten und erst nach Zerkümmerung der Zelle dem Nachweise zugänglich werden.

Hygienisches Institut der Universität München.

397. Ossian Aschan: Zur Darstellung der Säureamide¹⁾.

(Eingegangen am 7. October 1898).

Amide organischer Säuren werden bekanntlich 1. entweder durch Destillation der Ammoniumsalze nach Dumas, 2. durch Behandlung der Ester mit Ammoniak (Methode von Liebig), oder 3. durch Einwirkung von Ammoniak oder Ammoniumcarbonat auf die Säurechloride (Methode von Liebig und Wöhler) dargestellt. Diese Methoden sind indess entweder zeitraubend, oder man erhält nach ihnen schlechte Ausbeuten, wie schon vor geraumer Zeit von kompetenter Seite²⁾ hervorgehoben worden ist. Erfahrungen dieser Art führten Hofmann zur Ausarbeitung seines bekannten Verfahrens zur Darstellung von Fettsäureamiden, welches auf dem Erhitzen der Ammoniumsalze der betreffenden Säuren in zugeschmolzenen Röhren auf 230° beruht. Es giebt allerdings gute Ausbeuten, ist aber für Beschaffung grösserer Mengen recht unbequem.

Vor einiger Zeit mit Versuchen beschäftigt, zu welchen Säureamide als Ausgangsmaterial benutzt wurden, war ich bemüht, ein Verfahren zu ihrer Darstellung von allgemeiner Anwendbarkeit auszuarbeiten, welches bessere Ausbeuten liefert und auch für die Bearbeitung grösserer Mengen geeignet sein würde. Da die Amide öfters gut krystallisirte Verbindungen sind, welche mit Vortheil zur Charakterisirung von flüssigen Säuren angewandt werden können, und ausserdem ein werthvolles Ausgangsmaterial für die Darstellung anderer Körperklassen, wie primärer Amine und Nitrile, liefern, hat eine ergiebige Darstellungsmethode allgemeineres Interesse. Ich erlaube mir deshalb, meine diesbezüglichen Erfahrungen mitzutheilen.

Das Verfahren ist eine Modification der Methode von Liebig und Wöhler, die oben mit 3. bezeichnet wurde. Von derselben sagt Hofmann in der citirten Arbeit: »Handelt es sich darum, eine Säure-

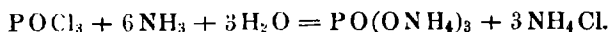
¹⁾ Mitgetheilt auf der 15. nordischen Naturforscherversammlung in Stockholm den 11. Juli 1898.

²⁾ A. W. Hofmann, diese Berichte 15, 1978.

schnell in ihr Amid zu verwandeln, so wird es sich kaum empfehlen, diesen Weg einzuschlagen, da man sie in erster Linie in das entsprechende Chlorid verwandeln muss, eine Operation, die einen Verlust an Zeit und Material bedingt«. Indessen wurde dieses Princip schon in demselben Jahre 1882 von Krafft und Stauffer¹⁾ für die Darstellung der Amide einiger höherer Fettsäuren mit Vortheil benutzt, nämlich für Laurinsäure, Myristinsäure und Stearinsäure. Sie arbeiteten in der Weise, dass die durch Einwirkung von Phosphor-pentachlorid auf die Säuren erhaltene Mischung von Säurechlorid und Phosphoroxychlorid in gut gekühlte Ammoniakflüssigkeit eingetröpfelt wurde, wobei sich das Amid in fester Form abschied.

Vor einigen Jahren habe ich dasselbe Verfahren zur Bereitung der Amide von Tetra- und Hexa-Hydrobenzoësäure, sowie von einigen Naphtensäuren benutzt²⁾ und gelegentlich, besonders wenn grössere Mengen in Arbeit kamen, in der Weise modificirt, dass die Mischung von Säurechlorid und Phosphoroxychlorid zur Zerstörung des letzteren zuerst mit Eiswasser umgeschüttelt, das Chlorid in Aether aufgenommen und in die mit Eis und Kochsalz stark gekühlte Ammoniakflüssigkeit eingetröpfelt wurde. Dies ist natürlich nur dann möglich, wenn das Chlorid, wie bei den Naphtensäuren, verhältnissmässig schwierig von kaltem Wasser angegriffen wird.

Die ursprüngliche Methode von Krafft und Stauffer hat ihrerseits einen wesentlichen Nachtheil, welcher ihre Anwendung beschränkt. Das Phosphoroxychlorid verwandelt nämlich immer einen Theil des Amides im Entstehungsmomente in das entsprechende Nitril, welches ersterem hartnäckig anhängt und sich nicht ohne beträchtliche Verluste entfernen lässt. Andererseits sind zur Zersetzung der Mischung grosse Mengen von Ammoniakflüssigkeit nöthig. Während 2 Mol. Ammoniak zur Umsetzung des Säurechlorids selbst verbraucht werden, erfordert das gebildete Phosphoroxychlorid nicht weniger als 6 Moleküle desselben:



Wenn das gebildete Amid in kaltem Wasser merklich löslich ist, wie es bei den niedrigeren Homologen der Fettsäurereihe, bei der Tetrahydrobenzoësäure und gewissen Naphtensäuren, der Lauronolsäure etc. der Fall ist, so löst sich ein beträchtlicher Theil des Productes in der nöthigen grossen Wassermenge auf.

¹⁾ Diese Berichte 15, 1728.

²⁾ Vergl. z. B. Ann. d. Chem. 271, 241, 264, 274. Bei dieser Gelegenheit wurde die Arbeit von Krafft und Stauffer leider nicht citirt, da sie mir völlig unbekannt war.

Diese Nachteile sind bei Befolgung des folgenden Verfahrens beseitigt, welches nicht nur für Fettsäuren, sondern auch für ungesättigte einbasische und für zweibasische Säuren anwendbar ist.

Die Säure wird, statt mit Phosphorpentachlorid, mit etwas mehr als der berechneten Menge Phosphortrichlorid versetzt. Bei einbasischen Säuren tritt die Reaction öfters schon bei gewöhnlicher Temperatur ein. Man erwärmt, um die Einwirkung zu beschleunigen, im Wasserbade oder schwach über freier Flamme. Nach einer Viertelstunde ist die Reaction gewöhnlich zu Ende, was daraus hervorgeht, dass die Menge der als wasserhelle Schicht am Boden des Gefässes abgeschiedenen phosphorigen Säure nicht mehr zunimmt. Das Gefäss wird nun mit Eiswasser einige Minuten abgekühlt, um die phosphorige Säure zähflüssiger zu machen. Das leicht bewegliche Chlorid lässt sich dann leicht durch Decantiren von derselben ab scheiden.

Da letzteres nur kleine Mengen von Phosphortrichlorid und möglicherweise Spuren von der Säure enthält, welche beide bei der nachherigen Behandlung mit Ammoniak leicht aufgelöst werden, so hat es keinen Zweck, das rohe Chlorid einer Material und Zeit raubenden Destillation zu unterziehen. Es wird sofort in einen Tropftrichter eingeführt und tropfenweise zu dem mit Eis und Kochsalz gekühlten Ammoniak gegeben, welches als gewöhnliche concentrirte (25–28-procentige) Ammoniakflüssigkeit des Handels zur Verwendung kommt; nur ausnahmsweise wandte ich stärkere Ammoniaklösung versuchsweise an, ohne dass dadurch eine Erhöhung der Ausbeute constatirt werden konnte. Bei in Wasser schwerlöslichen oder unlöslichen Amiden empfiehlt es sich, nicht zu wenig von derselben zu nehmen; in jedem Falle muss die Flüssigkeit nach beendigter Einwirkung stark nach Ammoniak riechen. Während des Eintropfens muss die Flüssigkeit gut umgeschüttelt werden. Der Zufluss des Chlorids wird am besten so geregelt, dass keine Salmiaknebel aus dem Gefässe austreten. Mit den unten erwähnten Ausnahmen scheidet sich der ganze oder der grösste Theil des Amides als weisse, krystallinische Fällung aus, die man, besonders wenn zweibasische Amide bereitet werden, noch einige Zeit oder über Nacht in der Kältemischung, der Einwirkung des Ammoniaks ausgesetzt, stehen lässt. Gewöhnlich nimmt die ganze Operation bei nicht zu grossen Mengen, inclusive der Umkrystallisation, $\frac{1}{2}$ bis 1 Stunde in Anspruch.

Bei den im Wasser leicht löslichen Amiden, wie bei denen der Essigsäure, Propionsäure und der Buttersäuren, tritt keine feste Abscheidung ein. Die Lösung muss dann verdampft werden, und zwar bei gewöhnlicher Temperatur, da die zugehörigen Amide mit Wasserdämpfen leicht flüchtig sind. Aus dem Rückstande wird das Amid mit absolutem Alkohol von Salmiak getrennt und das Amid

nach Abdestilliren des Lösungsmittels durch Destillation gereinigt. Für die genannten vier Säuren ist das Verfahren zeitraubend, und da auch die Ausbeute wegen unvermeidlicher Verluste in einigen Fällen bis auf 50–60 pCt. sinkt, ist es kaum zu empfehlen; die Methode von Hofmann ist in beiden Fällen vorzuziehen. Bei den höheren Fettsäuren von Isovaleriansäure an und bei allen übrigen untersuchten Säuren wurde das Amid dagegen sogleich als feste Abscheidung erhalten; die Ausbeute steigt bei genauem Arbeiten bis auf 80 pCt. und darüber.

Für Säuren, deren Ammoniumsalze durch Wasser dissociirt werden, empfiehlt es sich, das Rohamid mit 2-procentiger Natronlauge kalt zu verreiben oder beim Umkrystallisiren desselben etwas Alkali hinzu zu setzen, um etwa vorhandene freie Fettsäure aufzulösen.

Bei den ungesättigten Säuren lässt man dagegen die Einwirkung des Phosphorchlorids ohne Erwärmung stattfinden, um einer Addition vorzubeugen.

Auf die zweibasischen Säuren, von denen hier natürlich nur diejenigen in Frage kommen, welche keine inneren Anhydride zu bilden im Stande sind, wirkt das Phosphortrichlorid viel träger ein, als auf die einbasischen. In diesem Falle muss man letzteres in Ueberschuss anwenden, z. B. anderthalbmal bis zweimal so viel, wie berechnet, und die Einwirkung unter Rückfluss auf dem Wasserbade vornehmen, bis nach etwa $\frac{1}{2}$ Stunde keine festen Partikel der Säure mehr vorhanden sind und die phosphorige Säure sich wieder völlig abgeschieden hat. Dann verfährt man wie oben angegeben.

Von den unten beschriebenen Versuchen sind die mit (E. B.) bezeichneten in Gemeinschaft mit Fräulein Stud. Elna Björkman ausgeführt worden.

Experimenteller Theil.

Acetamid. Zu dem Versuche wurde fertiges Acetylchlorid angewandt. 50 g desselben wurden zu 200 g 28-procentiger stark gekühlter Ammoniakflüssigkeit hinzugegeben, diese bei gewöhnlicher Temperatur verdunstet und der Rückstand zweimal mit absolutem Alkohol ausgelaugt. Nach Abdestilliren des Alkohols stieg das Thermometer rasch über 200°. Das über 205° übergehende feste Destillat wog 24 g. Beim Umdestilliren gingen 20.5 g oberhalb 210° über. Ausbeute ca. 70 pCt.

Propionamid (E. B.). Angewandt 20 g Propionsäure, 14 g (ber. 12.3 g) Phosphorchlorid, 75 g Ammoniaklösung (35 proc.). Die Lösung wurde bei gewöhnlicher Temperatur verdampft, der feste, fast trockne Rückstand mit absolutem Alkohol ausgekocht und die filtrirte Lösung im Wasserbade eingeengt. Bei der Destillation gingen 9 g

bei 210—214° über, wovon die grösste Menge bei 213°. Nach dem Trocknen der Krystalle auf Thon blieben 4.5 g des reinen Amids zurück, das bei 79—81° schmolz. Schulze giebt den Sdp. 213° und Schmp. 79° an¹⁾. Ausbeute an destillirtem Product 46 pCt., an ganz reinem 22.8 pCt.

Butyramid. Angewandt 30 g Buttersäure, 17 g Phosphor-trichlorid (ber. Menge 15.8 g), 200 g Ammoniakflüssigkeit (28 proc.). Die Flüssigkeit wurde bei gewöhnlicher Temperatur verdunstet, mit Alkohol behandelt und die alkoholische Lösung verdampft. Der Rückstand gab beim Destilliren 13.8 g Amid vom Sdp. 212—216°. Ausbeute 47 pCt.

Isobutyramid. Angewandt 15 g Isobuttersäure, 7 g Phosphor-trichlorid (ber. Menge 7.8 g). Behandlung wie bei Buttersäureamid. Ausbeute 6.5 g Amid bei 215—220°, oder 44 pCt. der theoretischen.

Isovaleramid. Angewandt 30 g Isovaleriansäure, 18 g Phosphor-trichlorid, 220 g Ammoniak (von 28 pCt.). Die sogleich abge-schiedenen Krystalle wogen, im Vacuum getrocknet, 15 g und schmolzen bei 126—128°. Sie waren demnach rein, da Hofmann denselben Schmelzpunkt für reines Isovaleramid angiebt²⁾. Die Analyse dieser Fraction ergab:

$C_5H_{11}NO$. Ber. N 13.86. Gef. N 13.43.

Aus der Mutterlauge krystallisirten noch bei gewöhnlicher Tem-peratur 3 g des Amids in grossen, glänzenden Blättern aus, die bei 127—129° schmolzen. Gesamtausbeute 18 g oder 60 pCt.

Isocapronamid. Angewandt 20 g Isocaprone Säure (Sdp. 198°), 12 g Phosphorchlorid (ber. 10.2 g), 140 g Ammoniakflüssigkeit (28 proc.). Das Amid fiel als schwach gelbe, krystallinische Fällung aus, die ge-trocknet 12.5 g wog. Ausbeute 62 pCt.

Oenanthamid (E. B.). Angewandt 10 g Oenanthylsäure (aus Oenanthol), 5 g Phosphorchlorid (ber. 3.5 g), 50 g Ammoniakflüssig-keit von 33 pCt. Direct erhalten 8.5 g, nach Umkrystallisiren aus verdünntem Alkohol 8 g. Schmp. 93—94° (nach Mehlis³⁾ 94—95°. Ausbeute 80 pCt.

$C_7H_{15}NO$. Ber. C 65.12, H 11.63.

Gef. » 65.51, » 11.77.

Caprylsäureamid (E. B.). Angewandt 12 g Caprylsäure (Kahl-baum), die nicht ganz rein war, 5 g Phosphorchlorid (ber. 3.2 g) und 75 g Ammoniakflüssigkeit (35 proc.). Ausbeute 12 g oder 100 pCt. an roher Substanz, deren Schmp. bei 94° lag. Nach Auskochen mit 2-procentiger Natronlauge und Ausspritzen der alkoholischen Lösung mit Wasser stieg der Schmelzpunkt auf 97—98°.

¹⁾ Journ. f. prakt. Chem. [2] 27, 517.

²⁾ Diese Berichte 15, 983.

³⁾ Ann. d. Chem. 185, 368.

Stearinsäureamid (E. B.). Angewandt 15 g Stearinsäure, 3.5 g Phosphorchlorid (ber. 2.4 g) und 70 g Ammoniak (25 proc.). Ausbeute, nach Auskochen mit 2-procentiger Natronlauge und Umkrystallisiren aus heissem Alkohol, unter Zusatz von Wasser, 13 g, oder 87 pCt. der theoretischen.

Undecylensäureamid (E. B.). Angewandt 5 g Undecylensäure, aus Ricinusöl durch Destilliren im Vacuum dargestellt (Schmp. 24—24.5°) und 2 g Phosphorchlorid; die Reaction liessen wir bei gewöhnlicher Temperatur vor sich gehen. Beim Eintröpfeln des erhaltenen Rohchlorids in 50 g Ammoniakflüssigkeit schied sich das Amid krystallinisch ab. Es wog, nach Behandeln mit 2-procentiger Natronlauge und Trocknen, 4.1 g. Nach zweimaligem Ausspritzen der alkoholischen Lösung mit Wasser stieg der Schmelzpunkt auf 84.5—85.5°, bei welcher Temperatur die reine Verbindung schmilzt. Die Substanzmenge betrug dann 3.2 g, was einer Ausbeute von 64 pCt. entspricht.

Das Undecylensäureamid, $C_{11}H_{19}O.NH_2$, ist bisher nicht dargestellt worden. Es besitzt einen unbehaglichen, eigenthümlichen Geruch, der beim Umkrystallisiren nicht verschwindet.

$C_{11}H_{21}NO$. Ber. C 72.13, H 11.48, N 7.65.

Gef. » 72.12, » 11.65, » 7.70.

Oelsäureamid. Das Amid der Oelsäure ist früher nur durch Einwirkung von alkoholischem Ammoniak auf Mandelöl¹⁾ oder Haselnussöl²⁾ in der Kälte erhalten worden. Es entsteht sehr leicht und in guter Ausbeute nach der vorliegenden Methode. 20 g reine Oelsäure wurden mit 4 g Phosphorchlorid (berechnet 3.2 g) stehen gelassen und schliesslich ganz gelinde erwärmt. Nach Eintröpfeln in concentrirte Ammoniakflüssigkeit schied sich ein fester Körper in grosser Menge aus, der, mit 2-procentiger Natronlauge angerieben und zweimal aus verdünntem Alkohol umkrystallisirt, schwach glänzende Schuppen bildete, die bei 75—76° schmolzen. Ausbeute 16.5 g oder 82 pCt. der theoretischen an reiner Substanz.

Von anderen ungesättigten Säuren haben qualitative Versuche mit Elaidinsäure und Δ^2 -Tetrahydrobenzoësäure ergeben, dass die entsprechenden Amide in ähnlicher Weise und in guter Ausbeute entstehen. Dagegen misslang die Darstellung des Amides der Lauronolsäure, indem als Hauptproduct das Umwandlungsproduct derselben, das Campholacton, entstand. Dies könnte vielleicht entweder darauf beruhen, dass die angewandte Lauronolsäure längere Zeit gestanden hatte und dadurch zum Theil zu Campholacton isomerisirt worden war, oder darauf, dass beim Zumischen des Phosphorchlorids Erwärmung eintrat, welche die Umwandlung herbeiführte.

¹⁾ Jahresber. 1856, 532.

²⁾ Ibid. 1859, 368.

Korksäureamid (E. B.). Diesen, wie es scheint bisher nicht dargestellten Körper erhielten wir leicht durch Kochen von 5 g Korksäure mit 5.5 g Phosphorchlorid (ber. 2.6 g) unter Rückfluss, bis sich keine festen Partikel der Säure mehr zeigten. Das rohe Chlorid wurde in gewöhnlicher Weise in 75 g concentrirtes Ammoniak eingetröpfelt und das weisse Product mit der Flüssigkeit stehen gelassen. Durch zweimaliges Umkrystallisiren aus kochendem Wasser, worin der Körper schwer löslich ist, wurden 2.8 g reines Amid erhalten, was einer Ausbeute von 56 pCt. entspricht. Ich glaube jedoch, dass man bei genauem Arbeiten und bei Anwendung grösserer Mengen eine viel bessere Ausbeute erzielen wird.

Das Amid braucht nur einmal aus Wasser umkrystallisirt zu werden, um rein zu sein. Es bildet körnige, undeutliche Prismen, die bei 215° sintern und bei 216—217° schmelzen.

$C_8H_{16}N_2O_2$. Ber. C 55.81, H 9.30, N 16.28.

Gef. » 55.89, » 9.41, » 16.36.

Sebacinsäureamid (E. B.). Angewandt 10 g Sebacinsäure, 7.5 g Phosphortrichlorid (ber. 4.5 g) und 125 g concentrirtes Ammoniak, Darstellung wie bei Korksäureamid. Zur Reinigung wurde das rohe Amid in nicht zu viel kochendem Eisessig aufgelöst und die heisse Lösung mit etwa dem doppelten Volumen kochenden Wassers versetzt. Beim Erkalten scheidet sich das Sebacinamid (6.8 g) in kleinen zusammengewachsenen Prismen resp. Blättern aus, die nach vorherigem Sintern bei 208° schmelzen. Die Substanz ist in kochendem Wasser schwer, leichter in Alkohol und sehr leicht in Eisessig, zumal beim Kochen, löslich. Concentrirte Salzsäure löst das Amid leicht in der Kälte; bei Wasserzusatz fällt es wieder vollständig aus. Ausbeute 63 pCt.

Der erhaltene Körper ist mit dem von Rowney¹⁾ und von Krafft und Phookan²⁾ früher beschriebenen Diamid der Sebacinsäure identisch (Schmp. 208°). Zum Ueberfluss wurde folgende Stickstoffbestimmung gemacht:

$C_{10}H_{20}N_2O_2$. Ber. N 14.00. Gef. N 13.77.

Bei Gelegenheit soll die Anwendbarkeit der Methode noch für andere mehrbasische Säuren geprüft werden.

Helsingfors, im Juli 1898.

¹⁾ Ann. d. Chem. 82, 123.

²⁾ Diese Berichte 25, 2252.