

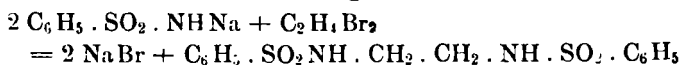
**551. W. Marckwald und Alb. Frhr. v. Droste-Huelshoff:
Die Darstellung secundärer Amine aus Sulfamiden.**

(Aus dem II. chem. Univers.-Labor. zu Berlin, vorgetragen in der Sitzung von W. Marckwald.)

Im Jahre 1891 hat O. Hinsberg¹⁾ ein elegantes Verfahren kennen gelehrt, um von primär substituirten Sulfamiden der aromatischen Reihe ausgehend durch Einwirkung der äquimolekularen Menge Alkali und eines Halogenalkyls glatt zu bisubstituirten Sulfamiden zu gelangen. Die so gewonnenen Sulfamide der secundären Amine liessen sich durch Erhitzen mit Salzsäure auf 160° in die Base und die Sulfosäure bezw. deren weitere Zersetzungsproducte spalten.

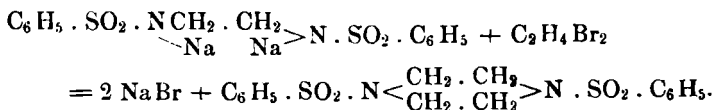
Versuche, aus unsubstituirten Sulfamiden direct durch ein analoges Verfahren die Amide secundärer Basen darzustellen, hat Hinsberg zwar in Aussicht gestellt, bisher aber nicht mitgetheilt, sodass wir keinen Anstand nehmen, über eine diesbezügliche Ergänzung der schönen Untersuchungen des genannten Autors im Folgenden zu berichten.

Schon kurz nach dem Bekanntwerden des Hinsberg'schen Verfahrens hat W. Marckwald dasselbe für die technische Darstellung des Piperazins²⁾ dadurch nutzbar gemacht, dass ihm die glatte Gewinnung des Dibenzolsulfopiperazids durch Einwirkung von Aethylenbromid auf Benzolsulfamid bei Gegenwart von Alkali gelang. Die Reaction liess sich in diesem Falle in zwei Phasen zerlegen. Zuerst entstand nach der Gleichung:



das Dibenzolsulfoäthylendiamid, welches später von A. Magnus-Levy³⁾ und O. Hinsberg⁴⁾ beschrieben worden ist.

Durch Einwirkung je zweier weiterer Moleküle Natriumhydroxyd und je eines Moleküls Aethylenbromid auf die zuerst gebildete Verbindung entsteht das Dibenzolsulfopiperazid:



Diese Verbindung ist in fast allen Lösungsmitteln äusserst schwer löslich. Aus sehr viel siedendem Eisessig wird sie in mikroskopischen Kryställchen erhalten, die bei 282–283° schmelzen.

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}_2\text{O}_4$. Ber. N 7.65, S 17.5.

Gef. » 7.9, » 17.6.

¹⁾ Ann. d. Chem. 265, 178.

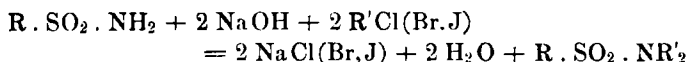
²⁾ D. R.-P. No. 70055 und 70056.

³⁾ Inaug.-Diss. Erlangen 1894.

⁴⁾ Ann. d. Chem. 287, 220.

Als wir die Reaction zu verallgemeinern versuchten, zeigte sich, dass es nicht in allen Fällen gelingt, dieselbe in der ersten Phase festzuhalten. Vielmehr entsteht in der Regel bei der Einwirkung eines Halogenalkyls auf das Natriumsalz des Benzolsulfamids neben dem Amid der primären auch das der secundären Base. Dabei muss dann ein Theil des Sulfamids gänzlich unsubstituiert bleiben. Diese Erscheinung zeigt sich übrigens auch im Falle des Aethylenbromids, wenn auch hier die Bildung des primären Substitutionsproductes vorherrschend bleibt.

Dagegen lassen sich die Amide der secundären Basen glatt gewinnen, wenn man auf die Sulfamide zwei Aequivalente Natriumhydroxyd und Halogenalkyl in wässrig-alkoholischer Lösung einwirken lässt. Die Reaction findet dann nach der Gleichung:



statt. Die Halogenalkyle bei dieser Reaction durch Alkylschwefelsäuresalze zu ersetzen, ist uns nicht gelungen.

Wenn das Halogenalkyl sehr alkaliempfindlich ist, so verfährt man vortheilhaft so, dass man zunächst nur die Hälfte der theoretisch erforderlichen Menge Alkali, die also zur Salzbildung für das Sulfamid eben ausreicht, zur Anwendung bringt und den Rest nach Eintritt der Neutralität¹⁾ portionsweise zufügt.

Wenn die Reaction bei der Siedetemperatur des Flüssigkeitsgemisches nicht oder zu träge verläuft, so ist man genöthigt, in geschlossenen Gefässen bei Dampfbadtemperatur zu arbeiten. Aus Jodmethyl und Benzolsulfamid erhielten wir das Benzolsulfdimethylamid schon nach mehrstündigem Kochen unter Rückfluss glatt, dagegen wurde die Darstellung des *p*-Toluolsulfodiäthylamids aus Bromäthyl nur in verschlossenen Gefässen erzielt. Die Synthese des letzteren Amids, welches bisher nicht bekannt war, sei als Beispiel etwas näher beschrieben.

17.1 g *p*-Toluolsulfamid²⁾ werden mit 10 g Natronlauge von 40 pCt., 21.8 g Bromäthyl und 100 ccm Alkohol einige Stunden in einer Selterswasserflasche im Dampfbade erhitzt. Zu der neutralen Lösung werden dann 6 ccm der gleichen Natronlauge zugefügt und, wenn wiederum Neutralität eingetreten ist, der Rest von 4 ccm Lauge zugegeben. Nach einigen Stunden ist die Reaction beendet. Man

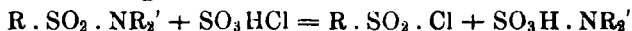
¹⁾ Die Alkalisalze der Sulfamide reagiren stark alkalisch und sind sehr lose Verbindungen. Aus einer selbst überschüssiges Alkali enthaltenden, wässrigen Lösung der Sulfamide kann man diese mit Aether ausziehen.

²⁾ Wir sind für die freundliche Ueberlassung einer grösseren Menge *p*-Toluolsulfochlorid der Firma Fahlberg, List & Co. zu bestem Danke verpflichtet.

verdampft den Alkohol, nimmt den Rückstand mit Wasser auf und bringt das zunächst ölige *p*-Toluolsulfodiäthylamid, welches in Wasser unlöslich ist, durch Reiben zur Krystallisation. Die Verbindung ist in fast allen Lösungsmitteln, ausgenommen Wasser und Ligroin, sehr leicht löslich. Aus siedendem Ligroin, in welchem sie ziemlich löslich ist, kommt sie beim Erkalten in grossen, durchsichtigen Krystallen heraus, die bei 60° schmelzen.

$C_{11}H_{17}NSO_2$. Ber. S 14.1. Gef. S 13.9.

Um aus den disubstituirten Sulfamiden die secundären Amine abzuspalten, hat Hinsberg jene mit Salzsäure auf 160° erhitzt. Dieses Verfahren lässt sich durch ein wesentlich vortheilhafteres ersetzen, welches einerseits die Anwendung offener Gefässe gestattet, andererseits den Sulfosäurerest in der Form des Sulfochlorids abspaltet, und dadurch bequem und billig die Regeneration des Sulfamids ermöglicht. Die Auffindung des Verfahrens verdanken wir einer Beobachtung Limpricht's¹⁾, dass bei der Einwirkung von Schwefelsäurechlorhydrin auf aromatische Säureamide die entsprechenden Säurechloride entstehen. Diese Angabe veranlasste uns, die Einwirkung der Chlorsulfonsäure auf die bisubstituirten Sulfamide zu studiren. Dabei zeigte sich, dass die Umsetzung sich in der Regel schon bei 2—3-stündigem Erhitzen auf 130—150° fast glatt vollzieht. Nach der Gleichung:



entsteht das Sulfochlorid neben einem unkrystallisirbaren, dunklen Syrup, vermuthlich der dialkylirten Amidoschwefelsäure, welche beim Kochen mit verdünntem Alkali die secundäre Base abspaltet. Wir haben den Vorgang bei einer ganzen Reihe von symmetrisch oder unsymmetrisch bisubstituirten Sulfamiden quantitativ verfolgt und beobachtet, dass dabei das Sulfochlorid in einer Ausbeute von mindestens 70 pCt. der Theorie, die secundäre Base fast in theoretischer Menge entsteht. Um das Verfahren an einem Einzelfall näher zu erläutern, sei die Spaltung des oben beschriebenen *p*-Toluolsulfodiäthylamids kurz beschrieben.

Dieses Amid wurde mit Chlorsulfonsäure, von welcher ein Ueberschuss von 10—20 pCt. über die theoretische Menge in Anwendung kam, gemischt und unter langsamer Steigerung der Temperatur im Oelbade auf 130—150° erhitzt. Nach 2—3 Stunden liess man erkalten. Nunmehr wurde das *p*-Toluolsulfochlorid entweder mit Aether ausgezogen oder durch Vermischen der Masse mit Wasser zur Abscheidung gebracht. Im ersteren Falle wurde der in Aether unlösliche Rückstand gleichfalls in Wasser gelöst und in beiden Fällen die vom Sulfochlorid befreite wässrige Lösung mit Alkali in geringem

¹⁾ Diese Berichte 18, 2173.

Ueberschuss versetzt. Dabei trat sofort der Geruch des Diäthylamins auf, welches mit Wasserdämpfen abgetrieben, in Salzsäure aufgefangen und in bekannter Weise isolirt werden konnte.

Die Einwirkung des Aethylenbromids auf Sulfamide bei Gegenwart von Alkali führt, wie schon erwähnt, zu den Disulfopiperaziden. Diese Verbindungen entstehen ganz glatt; die Bildung eines Aethyleniminderivates von der Form $R \cdot SO_2 \cdot N \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{smallmatrix}$ konnte in keinem Falle beobachtet werden. Dieses Ergebniss war bei der grossen Neigung zur Bildung sechsgliedriger und der geringen zur Bildung dreigliedriger Ringe vorauszusehen.

Dagegen bot es ein gewisses theoretisches Interesse, die Reaction zwischen Trimethylenbromid und Sulfamiden zu studiren, da in diesem Falle die Möglichkeit zur Bildung entweder eines Vierringes oder eines Achtringes gegeben war, über deren Spannungsverhältnisse, wenigstens wenn Stickstoffatome an der Ringbildung theilhaftig sind, wir noch wenig Anhaltspunkte besitzen. Hr. W. Esch hat daher auf Veranlassung des Einen von uns Trimethylenbromid auf *p*-Toluolsulfamid bei Gegenwart von Alkali einwirken lassen. Zu dem Zwecke wurden 64 g des Amids in 136 ccm einer 16-procentigen Kalilauge gelöst, 80 g Trimethylenbromid zugefügt und das Gemisch bis zur neutralen Reaction am Rückflusskühler gekocht. Nunmehr wurden noch 91 ccm der nämlichen Kalilauge zugesetzt, und nachdem durch weiteres Kochen wieder Neutralität eingetreten war, der Rest des theoretisch erforderlichen Alkalis, 41 ccm, hinzugefügt. Nach Beendigung der Reaction wurde der Alkohol verdampft, der Rückstand zur Lösung des Bromkaliums mit Wasser aufgenommen und das unlösliche, weisse, feste Reactionsproduct abgesogen. Dieses bestand im Wesentlichen aus einem Gemenge zweier Verbindungen, von denen die eine, in untergeordneter Menge entstandene, selbst in siedendem Alkohol schwer, die andere dagegen leicht löslich war. Dieses Verhalten gestattete leicht ihre Trennung. In den letzten, alkoholischen Mutterlaugen blieb schliesslich noch eine geringe Menge eines nicht näher untersuchten Oeles. Die weitere Untersuchung der beiden krystallisirten Producte zeigte, dass die Einwirkung des Trimethylenbromids auf das *p*-Toluolsulfamid vorwiegend unter Bildung des Vierringes zum *p*-Toluolsulfotrimethylenimid, $C_7H_7 \cdot SO_2 \cdot N \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{smallmatrix} \text{CH}_2$, daneben aber auch, unter Bildung des Achtringes, zu der Verbindung $C_7H_7 \cdot SO_2 \cdot N \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \end{smallmatrix} N \cdot SO_2 \cdot C_7H_7$ geführt hatte.

p-Toluolsulfotrimethylenimid.

Diese Verbindung ist in Alkohol und Benzol in der Hitze leicht, in der Kälte ziemlich schwer löslich. In siedendem Ligroin und Wasser löst sie sich ein wenig und krystallisiert aus letzterem beim Erkalten in prächtigen, langen Nadeln. Sie schmilzt bei 120°.

0.1510 g Sbst.: 0.3156 g CO₂, 0.0859 g H₂O.

0.4696 g Sbst.: 28.7 ccm N (23.5°, 734 mm).

0.2002 g Sbst.: 0.2230 g BaSO₄.

C₁₀H₁₃NSO₂. Ber. C 56.9, H 6.2, N 6.6, S 15.2.

Gef. » 57.0, » 6.3, » 6.8, » 15.3.

Die Molekulargewichtsbestimmung wurde nach der Landsberger'schen Methode unter Anwendung von Alkohol als Lösungsmittel ausgeführt. 0.4805 g Substanz erhöhten den Siedepunkt von 6.532 g Alkohol um 0.410°. Daraus folgt:

Ber. M 211. Gef. M 206.

Di-*p*-toluolsulfo-bis(trimethylen)diimid.

Die bimolekulare Verbindung ist in allen Lösungsmitteln nicht oder sehr schwer löslich. Aus sehr viel absolutem Alkohol lässt sie sich umkrystallisieren und kann dann in grossen, silberglänzenden Blättchen gewonnen werden, welche bei 215° schmelzen.

0.2015 g Sbst.: 0.4197 g CO₂, 0.1161 g H₂O.

0.4109 g Sbst.: 25.1 ccm N (23°, 733.1 mm).

0.1936 g Sbst.: 0.2115 g BaSO₄.

C₂₀H₂₆N₂S₂O₄. Ber. C 56.9, H 6.2, N 6.6, S 15.2.

Gef. » 56.8, » 6.4, » 6.8, » 15.0.

Die Molekulargewichtsbestimmung wurde nach der Landsberger'schen Methode unter Anwendung von Aceton als Lösungsmittel vorgenommen, in welchem die Verbindung etwas leichter, als in Alkohol löslich ist. 0.2785 g Substanz erhöhten den Siedepunkt von 5.9265 g Aceton um 0.210°. Das ergibt:

Molekulargewichtsbestimmung. Ber. 422. Gef. 374¹⁾

Das *p*-Toluolsulfotrimethylenimid lässt sich auf dem angegebenen Wege leicht in beliebiger Menge darstellen. Es gelingt indessen weder durch die Hinsberg'sche, noch durch die von uns aufgefundene Spaltungsmethode, aus dieser Verbindung das Trimethylenimin zu gewinnen.

¹⁾ Die Abweichung ist hier ein wenig grösser als die im Allgemeinen zulässige von 10 pCt. Es rührt das davon her, dass bei sehr schwer löslichen Substanzen die Landsberger'sche Methode dadurch mit einer besonderen Fehlerquelle behaftet wird, dass die vollständige Auflösung der Substanz nahe bei der Sättigungsconcentration zu langsam erfolgt. Vielleicht liesse sich diesem Uebelstande durch Einführen eines geeigneten Rührers in den Siedeapparat abhelfen.

Mit Versuchen in dieser Richtung ist zur Zeit Hr. Howard beschäftigt. Dieselben lassen bisher erkennen, dass der Trimethyleniminring durch Säuren aufgespalten wird, sodass unter der Einwirkung von Salzsäure γ -Chlorpropylamin, unter der Einwirkung von Schwefelsäure γ -Oxypropylamin zu entstehen scheint. Dagegen gelingt es glatt, das Trimethylenimin aus der *p*-Toluolsulfoverbindung durch nascirenden Wasserstoff abzuspalten.

Auch die Darstellung des Bistrimethylenendiimins und ähnlicher Homologen des Piperazins aus den Sulfamiden ist bereits in Angriff genommen. Ueber die Ergebnisse aller dieser Versuche soll später berichtet werden.

Berlin, den 28. December 1898.

552. Emil Fischer: Einfluss der Salzbildung auf die Verseifung von Amidon und Estern durch Alkalien.

[Aus dem I. Berliner Universitätslaboratorium.]

(Vorgetragen in der Sitzung vom Verfasser.)

Während das Xanthin stundenlang mit überschüssigem Alkali ohne merkliche Veränderung gekocht werden kann, ist das Trimethylxanthin (Caffein) gegen Basen sehr empfindlich. Durch Erwärmen mit Barytwasser oder verdünnten Alkalien oder selbst durch längeres Schütteln mit letzteren wird es total zersetzt, wobei als erstes Product die von Maly und Andreasch aufgefundene Caffeidincarbonsäure und daraus dann weiter durch Abspaltung von Kohlensäure das Caffeidin entsteht. Diese Reaction ist nichts Anderes als die Verseifung einer Säureamidgruppe im Alloxankern des Moleküls. Die gleiche Erscheinung habe ich bei der neutralen Tetramethylharnsäure beobachtet. Dieselbe wird ebenfalls, im Gegensatz zu der in alkalischer Lösung sehr beständigen Harnsäure, schon bei gewöhnlicher Temperatur von Alkali zerlegt, wobei wiederum in dem Alloxankern eine Spaltung durch Verseifung eintritt und ein wahrscheinlich dem Caffeidin analoges Product, das Tetramethylureidin, entsteht ¹⁾.

Die weitere Verfolgung dieser Erfahrung hat mich zunächst in der Puringruppe zu der Ueberzeugung geführt, dass die Verseifbarkeit von Säureamidgruppen durch Alkali ausserordentlich viel rascher stattfindet, wenn das System neutral ist, mit anderen Worten, dass die Salzbildung jene Verseifbarkeit erschwert. Um einen Maassstab für diesen Einfluss zu gewinnen, habe ich bei einer grösseren Anzahl von Purinderivaten die Zersetzung durch Alkali quantitativ bestimmt

¹⁾ Diese Berichte 30, 3013.