

264. Johannes Nelles: Zur Kenntnis der Umsetzungsfähigkeit von Natriumazid mit Säurechloriden.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt am Main.]

(Eingegangen am 16. Juli 1932.)

Vor einigen Jahren ist von K. F. Schmidt¹⁾ ein außerordentlich bequemes Verfahren zur Überführung von Carbonsäuren in Amine ausgearbeitet worden. Es besteht in der Behandlung der Säuren in konz. schwefelsaurer Lösung mit freier Stickstoffwasserstoffsäure. Leider versagt die Methode einmal bei einer Reihe substituierter Säuren, z. B. bei Amino-säuren und ihren Derivaten, u. a. auch, wie im hiesigen Institut festgestellt worden ist, bei Di- und Polypeptiden, und weiterhin bietet sie bei vielen Säuren der aromatischen und fettaromatischen Reihe den Nachteil, daß oft eine umfangreiche Sulfurierung nebenher stattfindet.

Ein gleichfalls bequemes Verfahren zum Abbau von Carbonsäuren zu Aminen ist in einer Reihe von Arbeiten in den letzten Jahren von Nägeli²⁾ und seinen Mitarbeitern angegeben worden. Es beruht darauf, daß Säurechloride in einem indifferenten Lösungsmittel, wie Benzol, durch Kochen mit festem Natriumazid unter Stickstoff-Entwicklung in Isocyanate verwandelt und diese ohne Isolierung gleich weiter zu Aminen verseift werden. In der ersten Phase schließt sich daher dieser Abbau an Beobachtungen Schroeters³⁾ an, dem es gelang, mit käuflichem Natriumazid in sehr einfacher Weise Methyl-, Chlormethyl-, Hexyl-, Heptadecyl- und Phenyl-isocyanat zu gewinnen.

Gegenüber den Beobachtungen Schroeters zeigen nun die Feststellungen Nägelis eine Diskrepanz. Während das von Schroeter benutzte Natriumazid eine schnell und glatt verlaufende Reaktion bedingte, stellte Nägeli fest, daß seine technischen Präparate nur träge, zum Teil nicht merklich reagierten, so daß er genötigt war, für seine Versuche reines Natriumazid nach der alten Vorschrift von Thiele bzw. Stollé⁴⁾ aus Hydrazin-Hydrat, Amylnitrit und Natriummethylat herzustellen. Gelegentlich einer Reihe von Versuchen, bei denen die Schmidtsche Amin-Darstellung sich nicht anwenden ließ, und bei denen ich mich der Natriumazid-Methode bedienen mußte, kam diese Diskrepanz deutlich zum Vorschein. Ich konnte ausnahmslos die viel geringere Reaktionsfähigkeit des techn. Natriumazids gegenüber dem von mir selbst nach Thiele hergestellten Salz feststellen. Bei dem Bestreben, dieses unterschiedliche Verhalten aufzuklären, stellte ich nun fest, daß das heute im Handel befindliche Natriumazid in anderer Weise hergestellt wird als das von Schroeter für seine Versuche benutzte. Während damals auch die techn. Darstellung der Thiele-Stolléschen Vorschrift folgte, wird das Natriumazid heute aus Stickoxydul und Natriumamid dargestellt. Es muß offenbar eine die Reaktion hemmende Verunreinigung enthalten. Meine Versuche, diese Verunreinigung herauszufinden, blieben bisher ohne Erfolg. Ich stellte unerwartet fest, daß sie nicht beseitigt wird, wenn man aus dem Azid Stickstoffwasserstoffsäure herstellt und diese mit reinstem Natriumhydroxyd neutralisiert. Weiterhin konnte ich aber überraschenderweise fest-

¹⁾ Knoll A.-G. u. K. F. Schmidt, Engl. Pat. 307798 [11. 3. 1931], Franz. Pat. 671388 [13. 3. 1929]; vergl. v. Braun, A. **490**, 125 [1931].

²⁾ Helv. chim. Acta **11**, 609 [1928], **12**, 227 [1929], **15**, 49 [1932].

³⁾ B. **42**, 3356 [1909].

⁴⁾ B. **41**, 2811 [1908].

stellen, daß die techn. Präparate durch einen sehr einfachen Kunstgriff die Wirksamkeit der nach Thiele mit Hilfe von Hydrazin dargestellten erreichen: man braucht sie nur mit einer Spur Hydrazin-Hydrat zu verreiben. Diese Behandlung entfernt offenbar eine winzige, die Reaktion hemmende und ihrer Natur nach noch unbekannte Verunreinigung; denn wird ein solches Natriumazid-Präparat in wenig Wasser gelöst und mit Aceton ausgefällt — Hydrazin-Hydrat wird bei dieser Operation vollkommen entfernt —, so bleibt die Reaktionsfähigkeit gegenüber Säurechloriden nicht nur erhalten, sondern wird, was durch Vergrößerung der Oberfläche bedingt ist, noch erhöht.

Die folgenden 4 Beispiele, welche je 1 Chlorid einer aliphatischen Säure (Önanthsäure), einer aromatischen Säure (Benzoesäure), einer fettaromatischen Säure (Zimtsäure) und einer Dicarbonsäure (β -Phenyl-glutarsäure) umfassen, zeigen deutlich, wie außerordentlich wirksam der von mir angewandte Kunstgriff ist. Ich möchte bemerken, daß die „Aktivierung“ des techn. Natriumazids mit Hydrazin-Hydrat nicht weiter führt als die Darstellung nach Thiele, denn Trichlor-acetylchlorid setzt sich mit „aktiviertem“ Natriumazid ebensowenig um, wie mit frisch nach Thiele dargestelltem, was bereits Schroeter feststellte.

Ich werde mich in weiteren Versuchen bemühen, die dem techn. Natriumazid anhaftende Verunreinigung ausfindig zu machen.

Beschreibung der Versuche.

10 g techn. Natriumazid (verwendet wurde ein Präparat, das bei der Analyse nur Spuren von Eisen als Verunreinigung erkennen ließ) wurden in einer Reibschale kräftig mit ca. 0.5 ccm Hydrazin-Hydrat verrieben und das feuchte Pulver einige Stunden, am besten über Nacht, an der Luft stehen gelassen, dann in wenig Wasser aufgelöst und mit viel Aceton gefällt. Man erhält bei raschem Füllen ein feines Pulver, das nach kurzem Absitzen abgesaugt, mit Methanol und Äther gewaschen und im Exsiccator kurz getrocknet wird.

Es ist ratsam, das Präparat nicht allzulange stehen zu lassen, da Natriumazid offenbar altert und dadurch reaktionsträger wird. Durch Umfällen kann man derartige Präparate wieder aktivieren.

Zur Beobachtung der Reaktionsgeschwindigkeit wurde der abgespaltene Stickstoff in der von Nägeli⁵⁾ angegebenen Apparatur gemessen.

1. 10 g Benzoylchlorid wurden in 50 ccm Benzol gelöst und mit 6 g Natriumazid (30% Überschuß) umgesetzt. Nach 1 $\frac{1}{2}$ Stdn. waren 1.57 l Stickstoff entwickelt (Theorie 1.6 l).

Ausbeute an Anilin	4.6 g = 69 % d. Th.
„ „ reinem Diphenyl-harnstoff (Schmp. 233—235°)	1.5 g

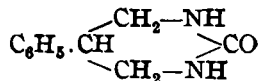
Mit rohem technischem Natriumazid konnte überhaupt kein Umsatz erzielt werden.

2. 3 g Önanthsäurechlorid, das aus reiner Önanthsäure mit Thionylchlorid dargestellt war, wurden mit 1.7 g Natriumazid umgesetzt. Nach 40 Min. war die theoretische Menge Stickstoff abgespalten. Ausbeute an Hexylamin-Chlorhydrat = 1.5 g. Daneben wurden 0.6 g Dihexyl-harn-

⁵⁾ Helv. chim. Acta **12**, 232 [1929].

stoff erhalten, der nach dem Umkrystallisieren aus wäßrigem Alkohol bei 58–59° schmolz. Gesamtausbeute (Chlorhydrat + Harnstoff) = 80% d. Th. 2.63 mg Sbst.: 0.287 ccm N (25°, 757 mm). — $C_{13}H_{12}ON_2$. Ber. N 12.27. Gef. N 12.49.

3. Aus 10 g β -Phenyl-glutarsäurechlorid konnte in 1 Stde. die theoretische Menge Stickstoff erhalten werden, wobei bereits nach 15 Min. die Hauptmenge entwickelt war. Das in Wasser spielend leicht lösliche Amin wurde aus der konz. alkalischen Lösung mit Wasser abgeblasen und in verd. Salzsäure aufgefangen. Ausbeute an Chlorhydrat = 4.4 g = 48% d. Th. Der nach der Wasserdampf-Destillation zurückbleibende feste Stoff wurde mit Methylenchlorid ausgeschüttelt und die nach dem Abdampfen erhaltene, feste, hellbraune Substanz aus Toluol umkrystallisiert. Die Analyse stimmte für den erwarteten cyclischen Harnstoff der nebenstehenden Formel:



4.000 mg Sbst.: 0.569 ccm N (24°, 751 mm). — $C_{10}H_{12}ON_2$. Ber. N 15.91. Gef. N 16.15.

Bei einem zweiten Ansatz wurde die alkalische Lösung desamins benzoiliert, wobei, da die Verluste der Wasserdampf-Destillation wegfallen, die Ausbeute auf 69% d. Th. steigt.

Das in pharmakologischer Hinsicht interessante β -Phenyl- α,γ -diamino-propan ist bereits vor 4 Jahren von Jackson und Kenner⁶⁾ nach der Curtiuschen Methode über das Hydrazid mit schlechter Ausbeute erhalten worden. Da ein Abbau der β -Phenyl-glutarsäure mit Stickstoffwasserstoffsäure ebenfalls nur eine Ausbeute von 20–25% erreichen läßt, so stellt der Umsatz des Säurechlorids mit aktiviertem Natriumazid die einzige Möglichkeit dar, das Diamin bequem in größeren Mengen zu gewinnen.

4. 3 g Zimtsäurechlorid wurden in üblicher Weise umgesetzt. Nach 1½ Stdn. war die Reaktion beendet. Die Lösung wurde filtriert, das Benzol abgesaugt und der gelbe, ölige Rückstand der Vakuum-Destillation (16 mm) unterworfen. Das Öl ging restlos zwischen 115–120° (entsprechend den Literatur-Angaben⁷⁾) farblos und rein über. Ausbeute 2 g = 77% d. Th.

Hrn. Prof. von Braun, der die Arbeit jederzeit mit wertvollen Ratschlägen unterstützte, bin ich zu großem Dank verpflichtet.

⁶⁾ Journ. chem. Soc. London 1928, 1658.

⁷⁾ Forster, Journ. chem. Soc. London 95, 438 [1909].