

50. Wilhelm Traube und Heinrich Gockel: Über die Chlorierung von Amino-säure-estern¹⁾.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 14. Dezember 1922.)

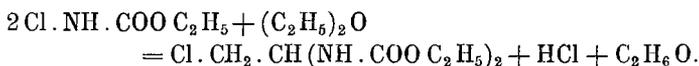
In der Aminogruppe chlorierte Derivate der Aminosäuren sind bisher noch kaum beschrieben worden²⁾. Wir fanden, daß derartige Verbindungen sich sehr leicht bei der Einwirkung sowohl von unterchloriger Säure als auch von Chlor auf die in Wasser gelösten Amino-säure-ester bilden, wobei der letzteren Darstellungsweise als der einfacheren der Vorzug zu geben ist.

Zu einer sehr beständigen, gut charakterisierten und mannigfachen Umsetzung fähigen Verbindung führt die Einwirkung der unterchlorigen Säure bzw. des Chlors auf den einfachsten Amino-säure-ester, das Urethan. Man gewinnt das *N*-Monochlor-urethan, $\text{Cl} \cdot \text{NH} \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$, in sehr befriedigender Ausbeute durch Einleiten von Chlor in eine wäßrige Urethan-Lösung als ein farbloses, in Wasser wenig lösliches, unter vermindertem Druck destillierbares, beim Abkühlen erstarrendes Öl von kaum explosiven Eigenschaften. Bei der Darstellung der Verbindung ist ein Überschuß von Chlor zu vermeiden, da sich ihr sonst das intensiv gelb gefärbte Dichlor-urethan beimischt. In reinem Zustande ist Monochlor-urethan ziemlich lange beständig; erst nach einigen Tagen fängt es an, sich zu färben. Löst man es in Äther, so erfolgt nach kurzer Zeit Zersetzung; es entwickelt sich Chlorwasserstoff, und aus der Lösung scheiden sich reichliche Mengen einer krystallisierten, farblosen Verbindung aus, die sich durch ihren Schmp. 148° und durch die Analyse als Monochloräthyliden-di-urethan, $\text{Cl} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{NH} \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5)_2$, zu erkennen gab; ein Körper, der bereits auf verschiedenen anderen Wegen gewonnen worden ist, und der hier offenbar durch eine ziemlich verwickelte Reaktion

¹⁾ Die obigen, bereits im Juli 1920 abgeschlossenen Versuche sind ausführlicher in der von dem einen von uns im November 1920 der Philosophischen Fakultät der Universität Berlin eingereichten und selbst niedergelegten Dissertation beschrieben.

²⁾ In einer im letzten Hefte des Journals für praktische Chemie ([2] 105, 7) veröffentlichten interessanten Arbeit J. Houbens über »Chlorylimino-kohlensäure-ester und Cyanätholine«, die hauptsächlich der Untersuchung anderer Fragen gewidmet ist, berichtet der Verfasser auch über die Chlorierung des Urethans. Er gewann hierbei aber offenbar lediglich das *N*-Dichlor-urethan; über das von uns vorzugsweise untersuchte Monochlor-urethan ist in der Arbeit nichts angegeben.

entsteht. Summarisch entspricht diese Zersetzung des Chlor-urethans durch Äther der Gleichung:



Als ein Derivat des Chlorstickstoffs wirkt Chlor-urethan stark bleichend auf Pflanzenfarben, scheidet es Jod aus angesäuertem Kaliumjodid-Lösung aus und führt es schweflige Säure in Schwefelsäure über. Es besitzt die Konstitution eines Säure-imids — eines gemischten Imids der unterchlorigen Säure und des sauren Kohlensäureesters — und zeigt als solches ausgeprägten Säure-Charakter.

Es vermag zwar nicht, Carbonate zu zersetzen; es wird aber von Alkalilaugen spielend gelöst und wird aus solcher Lösung nach kurzer Zeit durch Säuren unzersetzt wieder ausgeschieden. In verd. Ammoniak löst es sich ebenfalls ohne Zersetzung; durch konz. Ammoniak-Lösungen wird es unter lebhafter Stickstoff-Entwicklung zerstört. Aus den Lösungen des Chlor-urethans in Alkalien lassen sich seine z. T. sehr gut krystallisierenden Alkalisalze ohne Schwierigkeit isolieren.

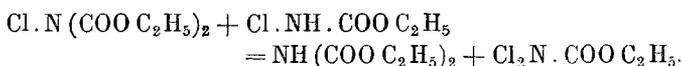
Wie sich das Natriumsalz des Urethans nach den Untersuchungen von Diels¹⁾ und seinen Mitarbeitern bei Gegenwart indifferenten Lösungsmittel mit manchen organischen Halogenverbindungen umsetzt unter Abspaltung von Natriumhalogenid und Bildung von Urethan-Derivaten sind auch die Alkalisalze des Monochlorurethans zu ähnlichen Umsetzungen befähigt. Dieselben verlaufen aber hier sehr viel leichter, nämlich bereits in wäßriger Lösung. Die Alkalisalze brauchen für diese Umsetzungen auch nicht erst für sich dargestellt werden; es genügen deren Lösungen, die man durch Eintragen des Chlor-urethans in die für 1 Mol.-Gew. berechnete Menge z. B. verd. Kalilauge erhält. Durch Einwirkung von Dimethylsulfat auf eine derartige Lösung entsteht das *N*-Chlor-*N*-methyl-urethan, $\text{Cl} \cdot \text{N}(\text{CH}_3) \cdot \text{COO} \text{C}_2\text{H}_5$, das andererseits auch durch Chlorieren des *N*-Methyl-urethans gewonnen werden konnte. Durch Einwirkung von Diäthylsulfat auf Chlor-urethan-Kalium wurde *N*-Chlor-*N*-äthyl-urethan erhalten, das durch schweflige Säure in das bekannte *N*-Äthyl-urethan übergeführt wurde.

Einwirkung von Benzoylchlorid auf eine wäßrige Lösung von Kalium-Monochlor-urethan führt zum *N*-Benzoyl-*N*-chlor-ure-

¹⁾ B. 37, 3672 [1904].

than. Letzteres wird durch Reduktion leicht in *N*-Benzoylurethan verwandelt.

Ließ man Chlor-ameisensäure-ester auf Chlor-urethan in wäßrig-alkalischer Lösung einwirken, so wurden als Reaktionsprodukte statt des erwarteten Chlorimido-dicarbonesters, $\text{Cl} \cdot \text{N}(\text{COO C}_2\text{H}_5)_2$, im wesentlichen *N*-Dichlor-urethan und Imido-dicarbonester erhalten. Die Entstehung dieser beiden Verbindungen ist wohl durch die Annahme zu erklären, daß die Umsetzung des Chlor-ameisensäure-esters mit Kalium-chlor-urethan zunächst teilweise normal unter Bildung des Chlorimido-dicarbonesters erfolgt, daß aber dann dieser Ester mit einem Teil des aus seinem Kaliumsalz durch Hydrolyse entstehenden Chlor-urethans sich umsetzt im Sinne der Gleichung:



Das Dichlor-urethan ist außer auf diesem Wege auch direkt aus Chlor und Urethan dargestellt worden. Es ist inzwischen in der oben erwähnten Arbeit J. Houbens ausführlich beschrieben worden.

Während bei der Einwirkung von Chlor und auch von unterchloriger Säure auf Urethan zunächst ein einfach chloriertes Produkt entsteht, war es nicht möglich, durch Chlorierung des Amino-essigsäure-esters, sei es mit Hilfe von Chlor oder von unterchloriger Säure, den Monochloramino-essigester zu erhalten; es entstand immer *N*-Dichlor-glykokoll-ester, $\text{Cl}_2 \text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COO C}_2\text{H}_5$. Es entspricht dies der bekannten Tatsache, daß beim Chlorieren von primären Aminen, zu denen ja der Glykokoll-ester zu rechnen ist, fast immer die dihalogenierten Verbindungen entstehen, während bei der Einwirkung von Chlor auf Säure-amide, zu denen im gewissen Sinne das Urethan gehört, ohne Schwierigkeit meist sowohl die mono- als auch die dichlorierten Verbindungen erhalten werden können.

Der *N*-Dichloramino-essigester zeigt alle Eigenschaften der an Stickstoff chlorierten Verbindungen: stehenden Geruch, stark oxydierende Eigenschaften usw. Unter sehr stark vermindertem Druck können kleine Mengen des Esters destilliert werden. Bei Versuchen, ihn bei dem mit Hilfe einer Wasserstrahl-Pumpe zu erreichenden Vakuum zu destillieren, trat heftige Explosion ein: Die Verbindung zeigt nur sehr geringe Beständigkeit. Schon kurze Zeit nach ihrer Darstellung beginnt Zersetzung, die unter Entwicklung von Chlorwasserstoff reichliche Mengen salzsauren Glykokoll-esters

liefert. Andere Zersetzungsprodukte, die zweifellos daneben entstehen, gelang es zunächst nicht zu fassen.

Wie bemerkt sei, war es nicht möglich, aus Glykokoll selbst durch Chlorieren ein am Stickstoff chloriertes Produkt zu erhalten. Infolge offenbar von sekundären Reaktionen entstand bei der Einwirkung von Chlor oder unterchloriger Säure auf Glykokoll als einziges isolierbares Produkt dessen salzsaures Salz. Es ist dies bemerkenswert im Hinblick auf die Tatsache, daß die Chlorierung des Glykokoll-esters ganz glatt von statten geht. Auch die Chlorierung des Alanin-esters führte ohne Schwierigkeit zum *N*-Dichlor-alanin-ester. Durch Einwirkung von unterbromiger Säure auf Glykokoll-ester wurde ferner der *N*-Dibrom-glykokoll-ester dargestellt.

Beschreibung der Versuche.

N-Monochlor-urethan.

In eine Lösung von 10 g Urethan in nicht weniger als 30 ccm Wasser wird bei Zimmertemperatur — Eiskühlung erwies sich als nicht vorteilhaft — Chlor eingeleitet, worauf alsbald Abscheidung des Monochlor-urethans als zu Boden sinkendes Öl beginnt. Ein Überschuß von Chlor ist zu vermeiden, um nicht gleichzeitig auch Dichlor-urethan entstehen zu lassen. Man trennt zweckmäßig das Öl direkt von der Mutterlauge und wäscht es mit verd. Schwefelsäure und dann mit Wasser. Die Fraktionierung erfolgt unter Anwendung verminderten Luftdruckes. Unter 30 mm Druck gingen etwa 80% des Rohproduktes bei 101—102° über. Das so gereinigte Produkt erstarrte beim Abkühlen auf 0°. Ausbeute etwa 80% der Theorie an Rohprodukt. Das Monochlor-urethan ist in Wasser nur wenig löslich, mischbar dagegen mit Alkohol, Äther, Chloroform. Beim Arbeiten mit der Verbindung ist große Vorsicht anzuraten, einmal wegen ihres äußerst stechenden Geruches, sodann wegen ihrer, eiternde Wunden verursachenden starken Ätzwirkung auf die Haut, die schon von ganz kleinen Mengen ausgeht.

0.2670 g Sbst.: 0.28829 g CO₂, 0.1525 g H₂O. — 0.1920 g Sbst.: 19.1 ccm N (17°, 753 mm). — 0.2458 g Sbst.: 0.2851 g AgCl.

Cl. NH. COO C₂H₅. Ber. C 29.16, H 4.90, N 11.34, Cl 28.77.

Gef. » 29.45, » 5.04, » 11.48, » 28.52.

Die Chlor-Bestimmung wurde in der Weise ausgeführt, daß die Substanz mit schwefliger Säure behandelt und die entstandenen Chlor-Ionen mit Silbernitrat gefällt wurden.

Zur Gewinnung des Kaliumsalzes werden 10 g Chlor-urethan in kleinen Anteilen in gekühlte 10-proz. Kalilauge eingetragen, wobei sofort

tige Lösung erfolgt. Durch Zufügen von 50–60-proz. Lauge und darauf von festem Kali wird das entstandene Kaliumsalz aus der Lösung ausgeschieden. Die Ausbeute an Rohprodukt entspricht annähernd der theoretischen. Zur Reinigung löst man das Salz in Alkohol, in dem es leicht löslich ist, und fällt es mit Äther wieder aus. Die sich ausscheidenden, glänzenden Prismen enthalten 2 Mol. Krystallwasser. Die Verbindung verpufft erst über 300°, ohne daß vorher Schmelzung eintritt. Aus der Lösung des Salzes scheiden Säuren unverändertes Monochlor-urethan ab.

0.2730 g Sbst.: 0.1853 g CO₂, 0.1156 g H₂O. — 0.3078 g Sbst.: 18.5 ccm N (22°, 765 mm). — 0.1983 g Sbst.: 0.1740 g AgCl. — 0.3575 g Sbst.: 0.1597 g K₂SO₄.



Ber. C 18.23, H 4.55, N 7.07, Cl 21.94, K 19.79.

Gef. » 18.31, » 4.70, » 6.93, » 21.71, » 20.05.

Das Natriumsalz des Chlor-urethans wird in gleicher Weise wie das Kaliumsalz erhalten; es ist zum Unterschiede von diesem hygroskopisch. Durch Umsetzen des Chlor-urethan-Kaliums mit Silbernitrat in nicht zu konzentrierter Lösung wurde Chlor-urethan-Silber als farbloser pulvriger Niederschlag erhalten.

0.2013 g Sbst.: 0.1138 g CO₂, 0.0434 g H₂O. — 0.2934 g Sbst.: 15.8 ccm N (22°, 761 mm). — 0.2446 g Sbst.: 0.1517 g AgCl (Ag-Bestimmung).

C₃H₅NO₂ClAg. Ber. C 15.63, H 2.18, N 6.08, Ag 46.82.

Gef. » 15.42, » 2.40, » 6.15, » 46.67.

N-Chlor-*N*-methyl-urethan.

N-Methyl-urethan wird in genau derselben Weise wie Urethan durch Einleiten von Chlor in seine wäßrige Lösung in ein am Stickstoff chloriertes Produkt, das Monochlor-methyl-urethan übergeführt. Das farblose, sich beim Chlorieren alsbald ausscheidende Öl kann ohne Bedenken ausgeäthert werden, da eine zersetzende Wirkung des Äthers auf diese Verbindung nicht beobachtet wurde. Nach dem Eindampfen der ätherischen Lösung hinterbleibt Chlor-methyl-urethan als farbloses, bei 57° unter einem Druck von 30 mm unzersetzt übergehendes Öl. Es gleicht sehr dem Chlor-urethan und ist wie dieses kaum löslich in Wasser, dagegen mischbar mit Alkohol, Äther, Chloroform. Es wird durch Einsellen in eine gewöhnliche Kältemischung nicht zum Erstarren gebracht. Wie zu erwarten war, zeigt es nicht mehr die Eigenschaften einer Säure. Durch konz. Alkalien und durch Ammoniak wird es zersetzt.

0.1482 g Sbst.: 0.1884 g CO₂, 0.0760 g H₂O. — 0.1530 g Sbst.: 13.7 ccm N (18°, 758 mm). — 0.1253 g Sbst.: 0.1293 g AgCl.

C₄H₈O₂NCl. Ber. C 34.91, H 5.86, N 10.18, Cl 25.78.

Gef. » 34.67, » 5.70, » 10.34, » 25.59.

Will man Chlor-methyl-urethan durch Methylieren von Chlor-urethan darstellen, so verfährt man folgendermaßen: 10 g Monochlor-urethan werden vorsichtig in etwa 80 ccm n_{D}^{20} -Kali-

lauge gelöst und die Lösung mit 10 g Dimethylsulfat, also etwas weniger als der berechneten Menge vermischt. Das Gemisch wird darauf eine Zeitlang kräftig durchgeschüttelt. Äußerlich ist die eintretende Umsetzung nicht erkennbar, da das verschwindende Dimethylsulfat und das dafür auftretende Chlor-methyl-urethan beide in Wasser wenig lösliche Öle darstellen. Das Ende der Reaktion ist daran zu erkennen, daß die Flüssigkeit saure Reaktion annimmt und eine Probe des in ihr suspendierten Öles sich in wäßriger schwefliger Säure löst. Letztere Probe ist natürlich nur dann anwendbar, wenn ein Überschuß des in schwefliger Säure nicht löslichen Dimethylsulfates vermieden wurde. Chlor-methyl-urethan wird von der Säure unter Reduktion zu *N*-Methyl-urethan gelöst. Das durch den Methylierungsprozeß gewonnene Produkt siedete bei der gleichen Temperatur wie das oben beschriebene Chlorierungsprodukt des Methyl-urethans und gab bei der Analyse entsprechende Werte.

Einwirkung von Chlor-ameisensäure-ester auf Kalium-Chlor-urethan.

Chlor-ameisensäure-ester setzt sich mit einer Lösung von Kalium-Chlor-urethan — hergestellt durch Lösen von Chlor-urethan in der berechneten Menge $n/1$ -Kalilauge — beim Umschütteln rasch um. In der Mutterlauge befindet sich dann ein gelbes Öl mit allen charakteristischen Eigenschaften eines Chlor-amins. Es wurde ausgeäthert, die ätherische Lösung getrocknet und der nach dem Verdampfen des Äthers verbleibende Rückstand destilliert. Die Hauptmenge desselben ging bei 70—75° unter einem Druck von 20 mm über. Dieser Teil, ein Öl von tief gelber Farbe, wurde nochmals rektifiziert und das bei 73° unter 20 mm Druck Übergehende analysiert. Es war, wie schon in der Einleitung erwähnt, *N*-Dichlor-urethan, das sich von der chlorärmeren Verbindung durch seine Färbung und seine Unlöslichkeit in Alkalien unterscheidet. In Wasser ist es nur sehr wenig löslich, leicht in den üblichen organischen Solvenzien.

0.1998 g Sbst.: 0.1654 g CO₂, 0.0772 g H₂O. — 0.2148 g Sbst.: 16.8 ccm N (20°, 763 mm). — 0.2566 g Sbst.: 0.4631 g AgCl.

Cl₂N.COOC₂H₅. Ber. C 22.80, H 3.19, N 8.87, Cl 44.89.
Gef. » 22.57, » 3.41, » 9.01, » 44.65.

Derjenige Teil des Reaktionsproduktes aus Chlor-ameisensäure-ester und Kalium-Chlor-urethan, der bei 75° unter 20 mm Druck nicht übergegangen war, erstarrte beim Abkühlen krystallinisch. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol wurden bei 50° schmel-

zende Krystalle erhalten. Durch diesen Schmelzpunkt und eine Stickstoff-Bestimmung, wobei sich ein Gehalt von 8.55% N ergab, wurde die Substanz als Imido-dicarbon säureester erkannt (ber. N 8.69%). Die Hauptmenge des bei der obigen Reaktion entstandenen Imido-dicarbon säureesters findet sich übrigens nicht in dem ätherischen Auszug neben dem Dichlor-urethan, sondern verbleibt in der Mutterlauge, aus der er nach dem Eindampfen leicht durch abermalige Ätherextraktion zu gewinnen ist.

Kalium-Chlor-urethan und Benzoylchlorid.

10 g Chlor-urethan wurden in 80 ccm $\frac{1}{1}$ -Kalilauge gelöst und die Lösung mit 11 g Benzoylchlorid versetzt. Nach kurzem Durchschütteln bei Zimmertemperatur war an die Stelle des letzteren ein gelbliches Öl getreten, das die Eigenschaften eines Chlorstickstoff-Derivates zeigte. Von der Reindarstellung der Verbindung wurde abgesehen; daß wirklich das erwartete *N*-Benzoyl-*N*-chlor-urethan vorlag, wurde nachgewiesen durch die Überführung des Reaktionsproduktes in das bekannte *N*-Benzoyl-urethan, die in der Weise ausgeführt wurde, daß man die ätherische Lösung des chlorhaltigen Körpers mit überschüssiger, wäßriger, schwefliger Säure schüttelte. Das entstandene Benzoyl-urethan ging in den Äther und verblieb nach dem Abdampfen desselben als krystallinischer Rückstand. Die Krystalle zeigten nach dem Umkrystallisieren den Schmp. 110° des Benzoyl-urethans und enthielten der Analyse zufolge 7.03 N (ber. für Benzoyl-urethan 7.25% N).

N-Dichlor-glykokoll-ester.

14 g Glykokoll-ester-Chlorhydrat wurden in wenig Wasser gelöst und die Lösung zur Bindung der Salzsäure mit etwa 100 ccm $\frac{1}{1}$ -Natronlauge versetzt. In die nun den freien Glykokoll-ester enthaltende Lösung wurde Chlor geleitet, worauf alsbald die Abscheidung des *N*-Dichlor-glykokoll-esters in Gestalt eines gelben Öles begann. Nach Einleiten der berechneten Chlormenge hatten sich etwa 15 g Öl ausgeschieden. Es wurde im Scheidetrichter von der Mutterlauge getrennt, mit verd. Sodalösung, dann mit verd. Schwefelsäure und schließlich mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nunmehr direkt analysiert.

0.1731 g Sbst.: 0.1753 g CO₂, 0.0611 g H₂O. — 0.2410 g Sbst.: 16.9 ccm N (20°, 758 mm). — 0.1342 g Sbst.: 0.2285 g AgCl.

NCl₂.CH₂.CO O C₂H₅. Ber. C 27.92, H 4.10, N 8.14, Cl 42.19.

Gef. » 27.62, » 3.92, » 8.01, » 42.12.

N-Dibrom-glykokoll-ester.

8 g Glykokoll-ester-Chlorhydrat wurden in wenig Wasser gelöst und die Lösung unter Kühlung mit 65 ccm $n/1$ -Natronlauge versetzt. Zu der so gewonnenen Lösung des freien Glykokoll-esters wurde ein Überschuß von frisch bereiteter Natriumhypobromit-Lösung in kleinen Anteilen gefügt, worauf alsbald *N*-Dibrom-glykokoll-ester als rotbraunes Öl zur Abscheidung gelangte. Die Gesamtmenge des Rohproduktes betrug annähernd 12 g. Man reinigte es auf die gleiche Weise wie oben für die entsprechende Chlorverbindung angegeben ist.

Die Analyse der dann direkt analysierten Verbindung ergab:

0.2809 g Sbst.: 0.1877 g CO₂, 0.0741 g H₂O. — 0.3612 g Sbst.: 14.3 ccm N (17°, 756 mm). — 0.2673 g Sbst.: 0.3832 g Ag Br.

Br₂N·CH₂·COOC₂H₅. Ber. C 18.40, H 2.71, N 5.37, Br 61.26.
Gef. » 18.22, » 2.93, » 5.49, » 61.01.

Wie der *N*-Dichlor-glykokoll-ester zersetzt sich auch die Bromverbindung bald nach ihrer Darstellung, wobei als Hauptprodukt das bromwasserstoffsäure Salz des Glykokoll-esters entsteht.

N-Dichlor- α -alanin-ester, CH₃·CH(NCl₂)·COOC₂H₅.

5 g salzsaurer α -Alanin-ester wurden in wenig Wasser gelöst und in die Lösung, nachdem ihr 35 ccm $n/1$ -NaOH zugefügt worden waren, Chlor eingeleitet. Der sich alsbald als gelbliches Öl ausscheidende Dichlor-alanin-ester ist wie sein niederes Homologes, dem er auch sonst gleicht, äußerst unbeständig.

Für die Analyse wurde er in derselben Weise gereinigt wie der Dichlor-glykokoll-ester.

0.2102 g Sbst.: 0.2465 g CO₂, 0.0916 g H₂O. — 0.2489 g Sbst.: 16.8 ccm N (19°, 758 mm). — 0.1749 g Sbst.: 0.2678 g Ag Cl.

C₅H₉O₂NCl₂. Ber. C 32.26, H 4.88, N 7.53, Cl 38.12.
Gef. » 31.98, » 4.84, » 7.41, » 37.88.