

237. Julius v. Braun und Walter Pinkernelle: Thionylchlorid als bequemer Ersatz für Phosphorpentachlorid im Gebiet der Imidchloride.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 14. Juni 1934.)

Die Art der Einwirkung von PCl_5 auf Säure-amide, die primär in einem Austausch des Sauerstoffs der CO-Gruppe gegen zwei Cl-Atome unter gleichzeitiger Bildung von POCl_3 besteht, läßt erwarten, daß noch mancherlei Cl-haltige Verbindungen sich für die Darstellung von Amid- und Imid-chloriden werden heranziehen lassen. Im Gebiete des Kohlenstoffs richtet sich das Augenmerk in erster Linie auf das Phosgen, das — wegen der Bildung von CO_2 — als geradezu ideales PCl_5 -Ersatzmittel angesehen werden müßte, wenn nicht seine höchst gefährlichen physiologischen Eigenschaften ein Gegengewicht bilden würden. Wir haben im Laufe der Jahre im Anschluß an einen schon 1876 mit Dimethyl-benzamid von Hallmann¹⁾ ausgeführten und, wie wir uns überzeugten, sehr glatt zu $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{C}(\text{Cl}_2) \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$ führenden Versuch, noch einige weitere ähnliche Versuche mit COCl_2 ausgeführt, glauben jedoch von einer präparativen Anwendung dieses gefährlichen Stoffes für den gedachten Zweck in wissenschaftlichen Laboratorien abraten zu müssen.

Diese Versuche brachten uns aber auf den Gedanken, das dem Phosgen in der Zusammensetzung und z. T. im Verhalten analoge Thionylchlorid auf seine Reaktionsfähigkeit gegenüber primären und sekundären Säure-amiden zu prüfen und wir stellten dabei folgendes fest. Für Amide, die sich von aromatischen Säuren ableiten, stellt das Thionylchlorid ein ideales Chlorierungsmittel dar; es geht in das gasförmig entweichende Schwefeldioxyd über, die bei PCl_5 nie zu vermeidende Bildung komplizierterer, nicht unzerstet siedender, P-haltiger Begleitstoffe fällt weg, der Reaktionsverlauf ist ein sauberer; bei Verarbeitung größerer Mengen fallen auch die günstigeren Preis-Verhältnisse ins Gewicht, so daß man für Derivate nicht aliphatischer Säuren sich von jetzt ab stets des Thionylchlorids bedienen sollte.

Weniger günstig liegen die Verhältnisse bei Amididen mit aliphatischen Säureresten: diejenigen, denen α, β -ungesättigte Säuren zugrunde liegen und die, wie z. B. $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 : \text{CH}_2 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_3$ (*o*)²⁾ mit PCl_5 reine, wärme-beständige Imid-chloride liefern, werden von SOCl_2 in nicht destillierbare Produkte verwandelt, die S-haltig sind und vielleicht durch partielle Anlagerung von SOCl_2 an die Doppelbindung zustande kommen; auch einfachere Amide, wie z. B. $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$, reagieren mit SOCl_2 in komplizierterer Weise; es werden schlecht krystallisierende Stoffe gebildet, die S-haltig sind und vielleicht auch so entstehen, daß die nach der H-Verschiebung im primär gebildeten Imidchlorid (z. B. $\text{CH}_3 \cdot \text{C}(\text{Cl}) : \text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \rightarrow \text{CH}_2 : \text{C}(\text{Cl}) \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$) resultierenden Chlorvinyl-basen an die Doppelbindung SOCl_2 addieren.

Thionylbromid läßt sich leider an Stelle des Chlorids nicht verwenden: infolge seiner bekannten leichten Zersetzlichkeit wirkt es bromierend und der Reaktionsverlauf ist nicht einheitlich.

¹⁾ B. 9, 846 [1876].

²⁾ J. v. Braun u. W. Rudolph, B. 67, 269 [1934].

Beschreibung der Versuche.

Benzanilid, $C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot C_6H_5$, wurde mit etwas mehr als 1 Mol. $SOCl_2$ versetzt und auf dem Wasserbade erwärmt, wobei Auflösung und allmähliche HCl - und SO_2 -Entwicklung eintrat. Nach etwa 1 Stde. wurde das dunkelgelbe Öl destilliert, wobei es unter 12 mm ohne Vorlauf und Rückstand bei $174-176^0$ als Benzanilid-imidchlorid, $C_6H_5 \cdot C(Cl) : N \cdot C_6H_5$, überging (Schmp. 40^0 nach dem Festwerden, Ausbeute 100 %).

N-Methyl-benzamid, $C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_3$, lieferte unter den gleichen Bedingungen in quantitativer Ausbeute das unter 13 mm bei $90-92^0$ siedende Imidchlorid $C_6H_5 \cdot C(Cl) : N \cdot CH_3$.

N-Diäthyl-benzamid, $C_6H_5 \cdot CO \cdot N(C_2H_5)_2$, ergab nach mehrstündigem Stehen in $CHCl_3$ -Lösung mit $SOCl_2$ bei 40^0 und Versetzen der klaren gelben Flüssigkeit mit Petroläther das früher³⁾ mit PCl_5 erhaltene dickkölige Amidchlorid, das durch Umsetzung mit Anilin in das Amidin $C_6H_5 \cdot C(:N \cdot C_6H_5)N(C_2H_5)_2$ (Sdp. $186-188^0$ bei 13 mm, Schmp. des Pt-Salzes 206^0) übergeführt wurde. Erwärmen mit $SOCl_2$ auf dem Wasserbade (wobei SO_2 , nicht aber HCl entwickelt wurde) und Destillation lieferte unter C_2H_5Cl -Abspaltung das Imidchlorid $C_6H_5 \cdot C(Cl) : N \cdot C_2H_5$, das unter 14 mm fast ohne Rückstand bei $100-102^0$ überging und durch Wasser zum *N*-Äthylbenzamid (Schmp. 67^0) hydrolysiert wurde.

Ganz ähnlich resultierte aus *N*-Methyl-benzanilid, $C_6H_5 \cdot CO \cdot N(CH_3) \cdot C_6H_5$, durch Umsatz mit $SOCl_2$ und Destillation unter glatter CH_3Cl -Abgabe das Imidchlorid $C_6H_5 \cdot C(Cl) : N \cdot C_6H_5$.

Besonders wertvoll erwies sich $SOCl_2$, um vom *N,N'*-Dibenzoylputrescin, $C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot [CH_2]_4 \cdot NH \cdot CO \cdot C_6H_5$, zum δ -Chlorbutylbenzamid, $C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot [CH_2]_4 \cdot Cl$, zu gelangen. Wohl kann man von der Dibenzoylverbindung aus durch Verschmelzen mit 2 Mol. PCl_5 und anschließende Hochvakuum-Destillation unter halbseitigem Zerfall des Bisimidchlorids $C_6H_5 \cdot C(Cl) : N \cdot [CH_2]_4 \cdot N : C(Cl) \cdot C_6H_5$ das Ziel erreichen⁴⁾, aber diese Destillation verläuft bei größeren Mengen nicht ganz einfach: es muß zur Vermeidung von sekundären Zersetzungen jedes Überhitzen sorgfältig vermieden werden, stets erhält man einen stark verharzten, P-haltigen Rückstand, dessen Bildung das Ausgangsmaterial lange nicht vollständig auszunützen erlaubt. Mischt man hingegen die Dibenzoylverbindung mit $SOCl_2$, von dem man 4 Mol. anwendet, erwärmt mehrere Stunden auf dem Wasserbade und destilliert die bräunliche Flüssigkeit unter etwa 0,5 mm, so geht ohne eine Spur von Zersetzungs-Erscheinungen, einen nur ganz geringen Rückstand (2-3 %) hinterlassend, von etwa 50^0 bis 100^0

Hauptmenge um 180^0 ein Öl über, das aus $C_6H_5 \cdot CN$ (A), $Cl \cdot [CH_2]_4 \cdot Cl$ (B), $C_6H_5 \cdot C(Cl) : N \cdot [CH_2]_4 \cdot Cl$ (C) und $C_6H_5 \cdot C(Cl) : N \cdot [CH_2]_4 \cdot N : C(Cl) \cdot C_6H_5$ (D) besteht. Um das Bisimidchlorid weitergehend zu spalten, destilliert man noch einmal unter 0,5 mm, wobei das Meiste um 140^0 übergeht (als C) und bricht die Destillation bei 170^0 ab. Der etwa 5 % betragende, dickkölige Rückstand (D) liefert mit Wasser das Ausgangsmaterial zurück; das aus A, B und C bestehende gelbliche Destillat gibt mit Wasserdampf ein auf B leicht zu verarbeitendes, flüchtiges Gemisch von A und B mit etwas mehr als 30 % Aus-

³⁾ J. v. Braun, B. **37**, 2678 [1904].

⁴⁾ J. v. Braun u. G. Lemke, B. **55**, 3526 [1922].

beute und als nicht flüchtigen Rückstand die aus C entstehende, chlor-haltige Benzoylverbindung, die beim Animpfen schnell fest wird und sich sofort rein (Schmp. 59–60°) erweist. Ausbeute über 50 % d. Th. Die Reaktion findet mit 10 g ebenso glatt wie mit 300 g statt und läßt sich unter gleichen Bedingungen auf die Homologen des Dibenzoyl-putrescins übertragen. So kann z. B. ⁵⁾ Dibenzoyl-cadaverin mit SOCl_2 ohne jede Verharzung unter Rückgewinnung von etwas Ausgangsmaterial teils zu $\text{Cl} \cdot [\text{CH}_2]_5 \cdot \text{Cl}$, teils zu $\text{Cl} \cdot [\text{CH}_2]_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ abgebaut werden, deren Mengenverhältnis selbstverständlich etwas vom Destillations-Druck abhängt und mit sinkendem Druck zugunsten von Chloramyl-benzamid verschoben werden kann.

238. Richard Kuhn und Giovanni Moruzzi: Über das Reduktions-Oxydations-Potential des Lacto-flavins und seiner Derivate.

[Aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für medizin. Forschung, Institut für Chemie, Heidelberg.]

(Eingegangen am 4. Juni 1934.)

In der Absicht, den Einfluß der chemischen Konstitution auf das Normal-potential in der Reihe der Flavine kennen zu lernen, haben wir vergleichend mit Lacto-flavin untersucht: Tetraacetyl-lactoflavin¹⁾, Lumi-lactoflavin²⁾, Monomethyl- und Dimethyl-lumilactoflavin³⁾, sowie die durch alkalische Hydrolyse daraus gewonnene Carbonsäure⁴⁾ $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$. Die Tabelle 1 gibt das Ergebnis der potentiometrischen Titrationen wieder, die reduktiv mit Titantrichlorid bei $p_{\text{H}} = 5.9$ und 20° unter reinem Stickstoff ausgeführt wurden. Je 1–2 mg der Flavin-Präparate wurden in 25 ccm $m/15$ -Phosphat-Puffer gelöst. Zur vollständigen Reaktion waren 1.5–3.0 ccm TiCl_3 -Lösung erforderlich. Bei dem gewählten p_{H} war in keinem Falle das Auftreten einer roten Zwischenstufe im Verlauf der Titrationen zu erkennen. Die Gestalt der Titrationskurven, für die Abbild. 1 einige Beispiele liefert⁵⁾, steht damit in guter Übereinstimmung: Das Index-Potential⁶⁾ $E_i = E_{1/2} - E_{1/4} = E_{3/4} - E_{1/2}$ beträgt nur etwa 0.015–0.020 Volt. Die Zahlen der Tabelle geben das Potential der äquimolekularen Gemische der Flavine und Leuko-flavine (50 % Reduktion) gegen die Normal-Wasserstoff-Elektrode an. Gemessen wurde gegen gesättigte Kalomel-Elektroden; zur Umrechnung auf die Normal-Wasserstoff-Elektrode wurden 0.249 Volt (20°) addiert. Neben den bei $p_{\text{H}} 5.9$ gemessenen Werten sind auch die für $p_{\text{H}} = 7.0$ berechneten verzeichnet.

⁵⁾ nach Versuchen von Frl. A. Jacob.

¹⁾ B. **66**, 1577 [1933], **66**, 1950 [1933].

²⁾ B. **66**, 1950 [1933], **67**, 892 [1934].

³⁾ R. Kuhn u. H. Rudy, B. **67**, 1125 [1934].

⁴⁾ R. Kuhn, H. Rudy u. Th. Wagner-Jauregg, B. **66**, 1950 [1933], **67**, 892 [1934].

⁵⁾ Von der graphischen Wiedergabe aller Belege wird abgesehen, da die Titrationskurven der untersuchten Flavin-Derivate, insbesondere auch diejenigen für die Carbonsäure $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$, bei $p_{\text{H}} = 5.9$ durchaus der für Lacto-flavin in Abbild. 1 dargestellten Kurve entsprechen.

⁶⁾ L. Michaelis, Oxydations-Reduktions-Potentiale, 2. Aufl., J. Springer, Berlin 1933, S. 97 u. 121f.