

Mitteilung aus dem Chemischen Laboratorium der Deutschen Universität
Prag

Über die Einwirkung von Thionylchlorid auf aromatische Aminosäuren

Von Roderich Graf und Wilhelm Langer

(Eingegangen am 23. Februar 1937)

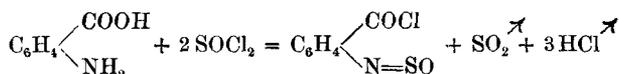
Entgegen andersartigen Angaben der Literatur liefern die Amino-benzoesäuren und deren Chlorhydrate beim Kochen mit Thionylchlorid N-Thionyl-amino-benzoylchloride, die als wohlcharakterisierbare Substanzen faßbar sind.

Der Grund der Mißerfolge anderer Autoren dürfte in der Schwierigkeit bestanden haben, die bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches auftritt, wie man es durch etwa 1-stündiges Kochen der Säuren mit Thionylchlorid erhält. Destilliert man nämlich das überschüssige Thionylchlorid ab ohne Rücksichtnahme auf die gegen Ende der Destillation erfolgende Temperatursteigerung, so erfolgt regelmäßig ein plötzliches Aufschäumen des Rückstandes unter Bildung spröder, dunkler Massen, aus denen sich keine charakterisierbare Substanz isolieren läßt. Geht man dagegen so vor, daß man die Destillation nur soweit treibt, als Thionylchlorid bei einer Badtemperatur von höchstens 120° bei gewöhnlichem Druck noch übergeht und den Rest i. V. vertreibt, so lassen sich die zurückbleibenden rohen Thionyl-amino-benzoylchloride nahezu ohne Zersetzung i. V. der Wasserstrahlpumpe übertreiben. Nur bei der empfindlicheren o-Verbindung ist es, um zu ganz reiner Substanz zu gelangen, nötig, bei noch niedrigerem Druck zu destillieren.

Die Angabe von A. Michaelis¹⁾, daß die Aminogruppe in aromatischen Verbindungen durch die gleichzeitige Gegenwart einer nicht

¹⁾ Ann. Chem. 274, 247 (1893).

veresterten Carboxylgruppe die Fähigkeit verliert, mit Thionylchlorid unter Bildung einer Thionylverbindung zu reagieren, ist also hinfällig. L. M. Master und F. Ahman¹⁾ hatten zwar schon das p- und m-Thionyl-amino-benzoylchlorid in Händen, doch übersahen sie den Schwefelgehalt ihrer Verbindungen, und hatten diese wegen offenbar fehlerhafter Chlorbestimmungen irrtümlich als die einfachen Säurechloride angesehen. Die Angaben von L. Anschütz und H. Boedecker²⁾ über das o-Thionyl-amino-benzoylchlorid, das diese Autoren durch Umsetzung der Blei- und Silbersalze der Anthranilsäure mit Thionylchlorid erhalten hatten, konnten wir bestätigen. Auch P. Caré und D. Liberman³⁾, deren Veröffentlichung erschien, als unsere Versuche im wesentlichen bereits abgeschlossen waren, hatten kein reines p-Thionyl-amino-benzoylchlorid in Händen. Bei der m-Amino-benzoesäure konnten sie auf die Bildung des m-Thionyl-amino-benzoylchlorids, dessen Isolierung ihnen nicht gelungen war, nur durch Bestimmung des Gewichtsverlustes, den sie beim Kochen der Säure mit Thionylchlorid gemäß der Gleichung



beobachteten, schließen.

Die Thionyl-amino-benzoylchloride reagieren lebhaft mit Wasser, Alkoholen und Ammoniak, jedoch in anderer Weise, als man nach dem Säurechloridcharakter dieser Verbindungen erwarten könnte. Durch Wasser werden sie nur in untergeordnetem Maße zu dem Säure-chlorhydrat und schwefliger Säure hydrolysiert. Vorwiegend entstehen dabei hochschmelzende, wenig lösliche Substanzen, die amidartige Kondensationsprodukte der Säuren darstellen. Diese Reaktion ist so vorzustellen, daß zuerst der Thionylrest durch Hydrolyse abgespalten wird und nun das Aminobenzoylchlorid sofort unter Selbstkondensation weiterreagiert. Ganz ähnlich verläuft die Umsetzung mit Alkoholen und Aminen.

Beim Kochen der Thionyl-amino-benzoylchloride mit ätherischer Salzsäure wird, wie schon Anschütz und Boedecker bei der o-Verbindung zeigten, der Thionylrest als Thionylchlorid abgespalten. Die dabei entstehenden ätherunlöslichen Amino-benzoylchlorid-chlorhydrate reagieren im Gegensatz zu den Thionyl-amino-benzoylchloriden mit Wasser und Alkoholen

¹⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **50**, 147 (1928).

²⁾ Ber. **62**, 826 (1929).

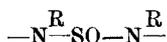
³⁾ C. r. hebdom. Séance Acad. Soc. **261**, 147 (1935).

ausschließlich unter Bildung der Säure-chlorhydrate und Ester-chlorhydrate.

Angaben über Chloride monoalkylierter Amino-benzoesäuren lagen in der Literatur bisher nicht vor. Anfängliche Versuche, zu den Chloriden einiger p-Alkyl-amino-benzoesäuren in üblicher Weise durch Kochen der Säuren mit Thionylchlorid zu gelangen, schlugen fehl. Nach dem Abdestillieren des Thionylchlorids hinterblieben zähe, nicht krystallisierende Rückstände, die sich mit Alkohol nicht zum Ester umsetzen ließen. Wir beobachteten indessen, daß diese Säuren schon in kaltem Thionylchlorid leicht löslich sind. Beim Versetzen der so erhaltenen Lösung mit Äther erhielten wir farblose, sandig-krySTALLINE Niederschläge, die sich durch Analyse und Bestimmung der Esterausbeute als die Chlorid-chlorhydrate erwiesen.

Die Empfindlichkeit der p-Alkyl-amino-benzoylchlorid-chlorhydrate gegen Luftfeuchtigkeit ist weitgehend von der Länge des am Stickstoff haftenden Alkyls abhängig. Während das Butyl- und i-Amylderivat selbst nach 1-tägigem Stehen in offener Schale nur oberflächlich in das Säurechlorhydrat umgewandelt ist, erfolgt die nahezu vollständige Umwandlung in diesem Sinne beim Methyl- und Äthylderivat schon innerhalb weniger Stunden. Die Substanzen sind bei Raumtemperatur durchaus stabil, zersetzen sich aber beim Erhitzen unter Abspaltung von Chlorwasserstoff und Bildung zäher Massen, die keinen Chloridcharakter mehr zeigen.

Die Bildung von Diamiden der schwefligen Säure



durch Kondensation zweier Mole Alkylamino-benzoesäure mit einem Mol Thionylchlorid konnten wir nicht beobachten.

p-Dimethyl-amino-benzoesäure liefert bei der Umsetzung mit Thionylchlorid unmittelbar das freie Chlorid.

Beschreibung der Versuche

o-Thionyl-amino-benzoyl-chlorid

5 g fein gepulverte Anthranilsäure wurden in 30—40 ccm Thionylchlorid suspendiert und unter Rückfluß bis zur Lösung gekocht. Das überschüssige Thionylchlorid wurde unter sorg-

fältiger Beachtung der im allgemeinen Teil beschriebenen Vorsichtsmaßregeln entfernt und der Rückstand bei 15 mm Hg fraktioniert, wobei nach Abfangen eines kleinen Vorlaufes die Hauptmenge bei 140° als orangefarbenes Öl überging. Die Ausbeute war wechselnd und betrug etwa 50—70% d. Th. Im Destillierkolben hinterblieb eine spröde, dunkle Masse. Obzwar die Substanz die geforderten Analysenwerte lieferte, war sie nur schwierig zur Krystallisation zu bringen. Reiner und in besserer Ausbeute wurde die Substanz durch Destillation bei tieferem Druck erhalten. Bei 0,8 mm und 105—106° destilliert, erstarrte sie im Kühlschrank rasch zu einer grobkrystallinen, tiefgelben Masse, die in geschlossener Capillare bei 31 bis 32° schmolz. Eine geimpfte Schmelze zeigte den Erstarrungspunkt 29—30°.

Die Substanz ist leicht löslich in absolutem Äther, Benzol und anderen indifferenten Lösungsmitteln, reagiert heftig mit Wasser, Alkohol und Ammoniak, riecht schwach thionylchloridartig und ist auch in geschlossenem Rohr nur begrenzt haltbar.

0,2372 g Subst.: 0,2829 g BaSO₄. — 0,2090 g Subst.: 0,1528 g AgCl.
 C₇H₄O₂NCIS Ber. S 15,9 Cl 17,6 Gef. S 16,4 Cl 18,1

Umsetzung mit Wasser: 4 g Subst. wurden mit 20 ccm Wasser geschüttelt, wobei unter Entweichen von Schwefeldioxyd alsbald heftige Reaktion eintrat. Nun wurde unter Rühren erwärmt, wobei sich der entstandene gelbe Bodenkörper zusammenballte und eine plastische Masse bildete, die nach dem Abkühlen zerrieben und abgesaugt wurde. Aus dem Filtrat ließ sich nach dem Einengen und Abstumpfen der salzsauren Lösung mit Natriumacetat durch Kupferacetatlösung 1,1 g anthranilsaures Kupfer fällen. Der ungelöste Anteil enthielt 10,5% N, war schwefelfrei und in Alkohol, Eisessig und anderen organischen Lösungsmitteln nur sehr wenig löslich.

m-Thionyl-amino-benzoyl-chlorid

5 g m-Amino-benzoesäure wurden in 30 ccm Thionylchlorid durch etwa 1-stündiges Kochen unter Rückfluß gelöst und im übrigen wie bei der Darstellung der o-Verbindung verfahren. Sdp.₁₂ 140°. Blaßgelbe Krystallmasse vom Schmp. 32—33°. Leicht löslich in Äther, Benzol. Die Substanz ist beständiger als die entsprechende o- und p-Verbindung und zersetzt sich im geschlossenen Rohr im Laufe einer Woche nur unwesentlich. Ausbeute 7 g.

0,1310 g Subst.: 0,0930 g AgCl. — 0,0901 g Subst.: 0,1027 g BaSO₄.
 C₇H₄O₂NCIS Ber. Cl 17,6 S 15,9 Gef. Cl 17,6 S 15,7

Umsetzung mit Wasser: 1 g Subst. wurde geschmolzen, unterkühlt und mit Wasser geschüttelt. Nach kurzer Zeit trat Reaktion ein und unter lebhafter Schwefeldioxyd-Entwicklung wurde die gelbe Masse farblos. Das Gemenge wurde noch einige Zeit am Wasserbade digeriert, das Ungelöste abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Das Filtrat hinterließ beim Abdampfen etwas m-Amino-benzoesäure-chlorhydrat. Der ungelöste Anteil enthielt 11,3% N, war schwefelfrei und lieferte bei der Hydrolyse mit konz. Salzsäure im Einschlußrohr bei 120° (4 Stdn.) nach dem Abdampfen der Lösung m-Amino-benzoesäure-chlorhydrat.

Umsetzung mit Methanol: 2,2 g Subst. wurden in 10 ccm absolutem Äther gelöst und in 20 ccm Methanol eintropfen gelassen. Das Gemisch wurde einige Zeit erwärmt, der farblose Niederschlag abgesaugt und mit Methanol gewaschen (wasserunlösliches Pulver, 0,5 g). Das methylalkoholische Filtrat hinterließ 1,3 g Rückstand, der nach dem Durchreiben mit Sodalösung und Ausäthern 1 g Ester lieferte.

Wurde das Säurechlorid mit Methanol in der Weise umgesetzt, daß in die ätherische Lösung des Chlorids (3,9 g) Methanol in geringem Überschuß eintropfen gelassen wurde, so stellte die hochschmelzende, unlösliche Substanz (3 g) das Hauptprodukt der Reaktion dar. Die Ausbeute an Ester war sehr gering (etwa 0,1 g).

m-Amino-benzoyl-chlorid-chlorhydrat

7 g m-Thionylamino-benzoylchlorid wurden in 140 ccm absolutem Äther gelöst und unter Rückfluß trockener Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Dabei fiel ein feinkrystalliner, farbloser Niederschlag aus, der schließlich die ganze Flüssigkeit erfüllte. Nach dem Absaugen über einen Glassintertiegel und Nachwaschen mit absolutem Äther wurde i. V. vom Äther befreit. Ausbeute 5 g. Die Substanz spaltet beim Erhitzen Chlorwasserstoff ab, färbt sich ab etwa 270° dunkel und verkohlt über 300° ohne charakteristischen Zersetzungspunkt.

0,0988 g Subst.: 0,1440 g AgCl.

C₇H₇ONCl₂ Ber. Cl 36,9 Gef. Cl 36,1

Umsetzung mit Wasser: Beim Eintragen in Wasser geht die Substanz bis auf einen unwesentlichen, flockigen Rückstand in Lösung. Beim Eindampfen hinterbleibt m-Amino-benzoesäure-chlorhydrat. Umsetzung mit Methanol: 5 g Chlorid-chlorhydrat wurden in 10 ccm Methanol eingetragen, wobei unter Erwärmung Lösung eintrat. Das nach dem Erkalten ausgeschiedene Esterchlorhydrat wurde mit Sodalösung

zerlegt, der ölig ausgeschiedene Ester in Äther aufgenommen und i. V. destilliert. Sdp.₁₂ 145—147°. Schmp. 35—36°. Ausbeute 3 g.

p-Thionyl-amino-benzoyl-chlorid

Aus 13 g p-Amino-benzoesäure und 50 ccm Thionylchlorid durch 1-stündiges Kochen. Aufarbeitung analog wie oben. Das Rohdestillat (17 g) wurde durch nochmalige Destillation i. V. gereinigt. Sdp.₁₃ 139—140° ohne wesentliche Zersetzung. Das schon nach der ersten Destillation krystallisierte Produkt erstarrte zu einer dichten Masse prächtiger, tiefgelber Nadeln vom Schmp. 40—41°, Erstarrungspunkt 39—40°¹⁾. Die Substanz riecht schwach thionylchloridartig, ist leicht löslich in Äther, Aceton, Chloroform, Benzol und reagiert heftig mit Wasser, Alkohol und Ammoniak. Eine Substanzprobe, die eine Woche lang im verschlossenen Rohr aufbewahrt war, hinterließ beim Auflösen in absolutem Äther einen unlöslichen, flockigen Rückstand. Die Erscheinungen bei der Umsetzung der Substanz mit Wasser und Alkohol waren ganz ähnlich wie beim m-Thionyl-amino-benzoylchlorid und führten im wesentlichen zu einem hochschmelzenden, wenig löslichen Produkt.

0,2439 g Subst.: 0,2766 g BaSO₄. — 0,1114 g Subst.: 0,0800 g AgCl.

C₇H₆O₂NCIS Ber. S 15,9 Cl 17,6 Gef. S 15,6 Cl 17,7

p-Amino-benzoyl-chlorid-chlorhydrat

Eine Lösung von 6,5 g p-Thionyl-amino-benzoylchlorid in 100 ccm absolutem Äther wurde 3 Stunden lang unter Durchleiten eines langsamen Stromes von Chlorwasserstoff in gelindem Sieden erhalten. Aufarbeitung analog wie oben. Ausbeute 5 g. Das Chloridchlorhydrat bildet ein farbloses, in Äther unlösliches, feinkrystallines Pulver. Beim Erhitzen bildet sich unter Abspaltung von Chlorwasserstoff eine selbst bei 250° noch nicht schmelzende, bei höherer Temperatur verkohlende, in Wasser und den üblichen organischen Lösungsmitteln unlösliche bräunliche, pulverige Masse. Die gleiche Zersetzung erfolgte beim vergeblichen Versuch, die Substanz i. V. zu sublimieren.

¹⁾ Die Substanz wurde von Caré u. Libermann (a. a. O.) als ein nur unter starker Zersetzung destillierbares Öl beschrieben.

0,0631 g Subst. verbrauchten 6,32 ccm n/10-AgNO₃ (Volhardtl).

C₇H₇ONCl₂ Ber. Cl 36,9 Gef. Cl 36,0

0,0773 g Subst. wurden in einem Schälchen in dünner Schicht 4 Stunden lang der Luft ausgesetzt. Die Gewichtsabnahme betrug 0,0065 g, und die Substanz enthält nur noch 20,8% Cl, war also nahezu vollständig in das Säurechlorhydrat (ber. 20,4% Cl) umgewandelt.

Umsetzung mit Wasser: 1 g Chlorid-chlorhydrat wurde in 50 ccm Wasser eingetragen, wobei fast augenblicklich Lösung eintrat. Durch Einengen und Versetzen mit Natriumacetatlösung wurden 0,7 g p-Aminobenzoesäure erhalten.

Umsetzung mit Äthanol: 2 g Chloridchlorhydrat wurden in 10 ccm absolutem Äther suspendiert und 3 ccm Äthanol zugesetzt. Die Masse reagierte unter Aufsieden, und an Stelle des pulverigen Chloridchlorhydrats schied sich das Ester-chlorhydrat aus. Nach Zerlegen mit Sodalösung und Ausäthern resultierte p-Amino-benzoesäure-äthylester vom Schmp. 88° in nahezu quantitativer Ausbeute.

Umsetzung mit Glykolchlorhydrin: 5 g p-Amino-benzoylchlorid-chlorhydrat wurden mit einer Mischung von 2,5 g Glykolchlorhydrin und 30 ccm Benzol gekocht. Das Esterchlorhydrat wurde abgesaugt, in verdünnter Salzsäure gelöst, mit Tierkohle entfärbt und mit Sodalösung der freie Ester ausgefällt. Durch Umkrystallisieren aus verdünntem Methylalkohol wurden 6 g p-Amino-benzoesäure-β-chloräthylester vom Schmp. 86° erhalten.

p-Methylamino-benzoylchlorid-chlorhydrat

1,5 g p-Methylamino-benzoesäure wurden in 5 ccm Thionylchlorid eingetragen, wobei fast augenblicklich Lösung eintrat. Ein Teil des überschüssigen Thionylchlorids wurde nun i. V. vertrieben und unter Reiben mit einem Glasstabe durch allmähliches Hinzufügen von Äther, der zweckmäßig Chlorwasserstoff gelöst enthielt, die Abscheidung des Chlorid-chlorhydrats bewirkt. Durch zu rasches Hinzufügen der ätherischen Salzsäure wurde die Substanz leicht ölig und zu fein dispers ausgeschieden. Ausbeute 1,8 g. Die Substanz geht an der Luft unter Aufnahme von Wasser und Abspaltung von Chlorwasserstoff rasch in das Säurechlorhydrat über, wodurch die zu niedrigen Analysenwerte erklärlich sind. Das erhaltene, noch nicht ganz reine Produkt bildete ein schwach grünlich-graues Krystallpulver, das unscharf zwischen 168–182° schmolz.

0,0476, 0,0315 g Subst.: 3,77, 2,45 ccm n/10-AgNO₃ (Volhardtl).

C₈H₉ONCl₂ Ber. Cl 34,4 Gef. Cl 28,1, 28,0

Umsetzung mit Methylalkohol: 1 g des Produktes wurde in wenig absolutem Äther suspendiert und Methanol in geringem Überschuß zugesetzt. Nachdem unter Aufsieden des Äthers Reaktion stattgefunden hatte, wurde mit Sodalösung durchgeschüttelt. Die ätherische Lösung

hinterließ 0,6 g p-Methylamino-benzoesäure-methylester, der nach zweimaligem Umkrystallisieren aus verdünntem Methylalkohol bei 95° schmolz.

20,7 mg Subst. verbrauchten 8,35 ccm n/10-Na₂S₂O₃.

C₉H₁₁O₂N Ber. OCH₃ 18,8 Gef. OCH₃ 19,5

p-Äthyl-amino-benzoyl-chlorid-chlorhydrat

Analog wie vorher aus 3,3 g p-Äthylamino-benzoesäure und 5 ccm Thionylchlorid. Auch hier gelang es nicht immer, durch Versetzen mit Äther sofort ein gut krystallinisches Produkt zu erhalten. Schwach grünliches Krystallpulver vom Schmp. 100°.

0,1008 g Subst.: 0,1292 g AgCl.

C₉H₁₁ONCl₂ Ber. Cl 32,2 Gef. Cl 31,7

Nach eintägigem Stehen in offener Schale an der Luft war die Substanz nahezu vollständig in das Säurechlorhydrat umgewandelt. Das frisch dargestellte Chlorid-chlorhydrat lieferte mit Methanol analog wie oben umgesetzt den Methylester. Schmp. 140°.

p-n-Propyl-amino-benzoyl-chlorid-chlorhydrat

Die Ausfällung des Chlorid-chlorhydrats aus der Lösung der Säure in Thionylchlorid mittels Äther oder ätherischer Salzsäure bereitete keine Schwierigkeiten. Farbloses, sandiges Krystallpulver vom Schmp. 89—90°.

0,0743 g Subst. verbrauchten 6,23 ccm n/10-AgNO₃ (Volhardt).

C₁₀H₁₃ONCl₂ Ber. Cl 30,3 Gef. Cl 29,7

Der durch Umsetzung mit Methylalkohol erhaltene Ester schmolz bei 64°.

p-n-Butyl-amino-benzoyl-chlorid-chlorhydrat

Erhalten durch Lösen der Säure in der 4-fachen Gewichtsmenge Thionylchlorid. Bei größeren Ansätzen ist durch Kühlung Sorge zu tragen, daß die Temperatur des Gemisches 20° nicht übersteigt. Bei der Ausfällung mit Äther erhält man ohne Schwierigkeiten ein farbloses, sandiges Krystallmehl vom Schmp. 112° (Aufschäumen) in nahezu theoretischer Ausbeute.

0,0989 g Subst.: 0,1138 g AgCl.

C₁₁H₁₅ONCl₂ Ber. Cl 28,6 Gef. Cl 28,5

Wie Kontrollbestimmungen zeigten, geht die Substanz erst nach etwa einwöchigem Liegen an der Luft einigermaßen vollständig in das Säurechlorhydrat über. Das Chlorid-chlorhydrat ließ sich mit vorzüglicher Ausbeute mit den entsprechenden Alkoholen zum Methylester,

Schmp. 110°, β -Chlor-äthylester, Schmp. 64°, und Diäthyl-amino-äthylester, Sdp.₁₅ 215°, umsetzen.

Zur Darstellung des Chlorid-chlorhydrats läßt sich statt der freien Säure ebensogut ihr Chlorhydrat verwenden.

p-i-Amyl-amino-benzoyl-chlorid-chlorhydrat

Farbloses Krystallpulver vom Schmp. 105° (Aufschäumen).

0,0636 g Subst. verbrauchten 4,63 ccm n/10-AgNO₃ (Volhard).

C₁₂H₁₇ONCl₂ Ber. Cl 27,1 Gef. Cl 25,8

Daraus der Methylester, Schmp. 58° und der β -Chlor-äthylester, Schmp. 71°.

p-Dimethyl-amino-benzoylchlorid

5 g fein gepulverte p-Dimethyl-amino-benzoesäure wurden in 15 ccm Thionylchlorid unter Umschütteln eingetragen, wobei unter Gasentwicklung fast augenblicklich Lösung eintrat. Das überschüssige Thionylchlorid wurde i. V. bei gewöhnlicher Temperatur vertrieben. Der Rückstand ließ sich durch Sublimation i. V. leicht reinigen. Farblose Blättchen, Schmp. 146—147°, Sdp.₁₅ 180°.

0,0733 g Subst. verbrauchten 3,96 ccm n/10-AgNO₃ (Volhard).

C₉H₁₀ONCl Ber. Cl 19,3 Gef. Cl 19,2

Die Eigenschaften unserer Substanz stimmen mit den von H. Staudinger und R. Endle¹⁾ für das Dimethyl-amino-benzoylchlorid angegebenen überein. Genannte Autoren hatten die Substanz durch achtstündiges Erhitzen der Säure mit Thionylchlorid und Umkrystallisieren aus Schwefelkohlenstoff erhalten.

¹⁾ Ber. 50, 1046 (1917).