

460 C. Graebe und S. Rostovzeff: Ueber die Hofmann'sche Reaction (Ueberführung der Amide in Amine).

(Eingegangen am 14. Juli 1902.)

Gelegentlich der Untersuchung der Trichlorphtalsäure hatten wir die Beobachtung gemacht, dass zur Umwandlung der Säureamide in Amine in vielen Fällen das unterchlorigsaure Natrium dem unterbromigsauren Natrium vorzuziehen ist. Vor Allem sind die Lösungen des ersteren Salzes viel haltbarer, als die des zweiten und dann werden meist bessere Ausbeuten mit dem Hypochlorit erhalten.

Zum Vergleich haben wir zu Lösungen von 10 pCt. Natronhydrat soviel der Halogene zugegeben, dass deren Menge 2 Atome für 3 Mol. Aetznatron betrug. Das Brom wurde aus einem Tropftrichter langsam zufließen gelassen und das Chlor mittels Natriumchlorat entwickelt. Die Lösungen der Hypochlorite und Hypobromite wurden mit arsenigsaurem Natrium titirt. Eine Lösung von 4.7 pCt. activem Chlor hatte bei mässiger Temperatur während zwei Wochen nichts an ihrem Gehalt verloren. In derselben Zeit war eine Hypobromitlösung von 9.6 pCt. activem Brom (entsprechend 4.26 pCt. Chlor) bis auf 5.2 pCt. zurückgegangen. Wir haben es daher bei Anwendung der Hofmann'schen Reaction zweckmässiger gefunden, auch im Kleinen Hypochlorit zu benutzen. Der Grund, dass man in den wissenschaftlichen Laboratorien ziemlich allgemein das Hypobromit vorgezogen hat, liegt jedenfalls darin, dass man das Brom leichter abmessen oder abwägen kann. Hat man aber eine Natriumchloratlösung von bestimmter Concentration vorrätzig und einen Entwicklungsapparat zur Hand, so ist es ebenso bequem eine Hypochloritlösung von bestimmter Concentration, wie ein unterbromigsaures Salz darzustellen. Noch zweckmässiger ist es aber, bei Versuchen in kleinem Maassstabe das Chlor mittels Permanganat zu entwickeln, da es dann, wie in der folgenden Abhandlung genauer angegeben ist, unnötig wird, das Hypochlorit durch Titration zu bestimmen.

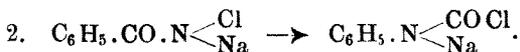
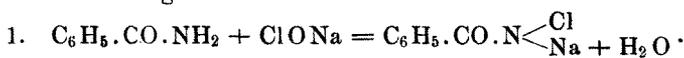
Zum Vergleich haben wir bei Gegenwart von viel überschüssigem Aetznatron Phtalimid und seine gechlorten Derivate in Anthranilsäure und in Chloranthranilsäuren übergeführt und ferner aus dem Amid der *o*-Benzylbenzoësäure Aminodiphenylmethan dargestellt. Bei Anwendung von unterbromigsaurem Natrium hatten Graebe und Ullmann aus Letzterem nur eine äusserst geringe Ausbeute an Amin erhalten. Die Versuche mittels Natriumhypochlorit und Natriumhypobromit wurden unter denselben Bedingungen ausgeführt. Wir geben die Ausbeuten in Procenten der theoretischen an.

<sup>1)</sup> Diese Berichte 34, 2111 [1901].

	Hypochlorit	Hypobromit.
Phtalimid . . . . .	95	75 pCt.
Dichlorphtalimid . . . . .	90	73 »
Trichlorphtalimid . . . . .	90	76 »
Tetrachlorphtalimid . . . . .	98	95 »
Amid der <i>o</i> -Benzylbenzoësäure . . . . .	45	— »

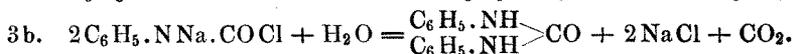
Die schlechten Resultate, welche wiederholt, nach den in der Literatur enthaltenen Aufgaben, bei Anwendung der Hypobromite erhalten wurden oder die grossen Mengen an Reagens, die zuweilen bei den Darstellungen erforderlich waren, sind wohl meist auf die Unbeständigkeit der Lösungen von unterbromigsäuren Salzen zurückzuführen. Will man Letztere anwenden, so muss man sie kurz vor dem Gebrauch darstellen; man muss mehr als zwei Moleküle Alkali für zwei Atome Brom anwenden und das Brom sehr langsam zutropfen, da sich sonst reichlich Bromate bilden.

Hoogewerff und van Dorp haben zuerst durch ihre schönen Arbeiten über Einwirkung von unterbromigsäurem Kalium auf Amide den Verlauf der Hofmann'schen Reaction aufgeklärt und darauf hingewiesen, dass hierbei ein Atom Halogen und ein Atom Kalium oder Natrium in das Amid eintritt, und dass diese Körper sich entsprechend der Beckmann'schen Umlagerung verwandeln. Die beiden ersten Phasen entsprechen, wenn man Benzamid als Beispiel nimmt, folgenden Gleichungen:

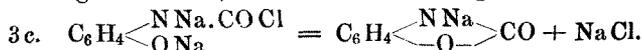


Weniger klar ist bisher die dritte Phase der Reaction. Es wird deshalb noch häufig angenommen, dass als Zwischenproduct, entsprechend der ursprünglichen Hofmann'schen Ansicht, sich Isophenylcyanat bilde. Wir haben nun in dieser Richtung Versuche angestellt und halten auf Grund derselben diese Annahme weder als nothwendig noch als wahrscheinlich.

In welcher Weise das nach Gleichung 2 gebildete Umlagerungsproduct sich weiter zersetzt, hängt wesentlich von zwei Umständen ab: erstens davon, ob Alkali im Ueberschuss vorhanden ist oder nicht. Ist Alkali genügend zugegen, so verläuft die Reaction, wenn keine Ringbildung eintreten kann, in bekannter Weise; es entsteht ein Amin entsprechend der Gleichung 3a. Ist kein überschüssiges Alkali in der Lösung, so wird nur ein Theil der Kohlensäure abgespalten, und so liefert Benzamid Diphenylharnstoff und zwar quantitativ.

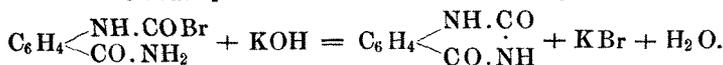
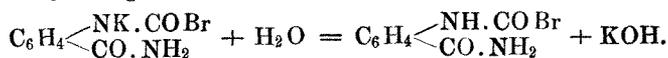


Zweitens kann die dritte Phase der Hofmann'schen Reaction ohne Abspalten von Kohlensäureanhydrid verlaufen, wenn die Möglichkeit gegeben ist, dass sich ein beständiger Ring bildet, wie dies beim Salicylamid der Fall ist. Dasselbe liefert selbst bei grossem Ueberschuss von Alkali als Hauptproduct Oxycarbanil. Bei der Einwirkung von Natriumhypochlorit auf Salicylamid verlaufen sicherlich die beiden ersten Reactionen genau wie beim Benzamid entsprechend den Gleichungen 1 und 2; die dritte aber in folgender Weise:

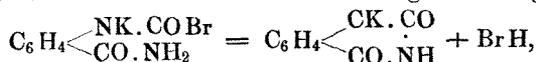


Die drei Gleichungen 3a, 3b und 3c können als typisch für die dritte Phase der Einwirkung von unterchlorigsauren Salzen auf Amide angesehen werden.

Dem Verhalten des Salicylamids entspricht die Bildung von Lactylharnstoff aus Succinamid und die von Benzoylharnstoff aus Phtalamid. Für die Entstehung des Letzteren haben Hoogewerff und van Dorp<sup>1)</sup> folgende Gleichungen gegeben:

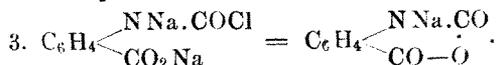
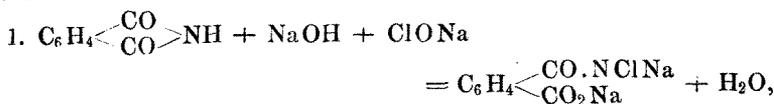


Da aber von Anfang an bei dem von diesen Chemikern beschriebenen Versuch ein Ueberschuss von Alkali vorhanden ist und sich der Benzoylharnstoff erst beim Einleiten von Kohlendioxyd ausscheidet, so entspricht unserer Ansicht nach in diesem Fall die dritte Phase der Hofmann'schen Reaction folgender Ringbildung:



wobei der abgespaltene Bromwasserstoff durch das vorhandene Alkali neutralisirt wird.

Nach einem Patent der Höchster Farbwerke liefert Phtalimid beim Behandeln mit einem Molekül Natriumhypochlorit und einem Molekül Aetznatron das Natriumsalz der Isatosäure. Auch hier erfolgt wohl die Reaction in drei Phasen:



<sup>1)</sup> Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 15, 111 [1896].

## Bildung von Diphenylharnstoff aus Benzamid.

Das zu unseren Versuchen nothwendige Benzoylchloramid,  $C_6H_5.CO.NHCl$ , haben wir zuerst nach der von Hoogewerff und von Dorp für Benzoylbromamid gegebenen Vorschrift dargestellt. Es wurde von dem aus 2 Atomen Chlor und 3 Molekülen Aetznatron (10-procentige Lösung) dargestellten unterchlorigsauren Natrium, soviel angewandt, dass einem Molekül Benzamid zwei Atome wirksamen Chlors entsprechen.

Die Hypochloritlösung befand sich in einem mit Eis gekühlten Kolben; darauf wurde das Benzamid zugegeben und der Kolben mit einem Pfropfen verschlossen und tüchtig geschüttelt. Dabei wurde von Zeit zu Zeit wieder gekühlt, sodass die Temperatur nicht höher wie  $6-8^\circ$  stieg. Das Benzamid geht nach 20—30 Minuten in Lösung; man fügt zu derselben ein Stück Eis und dann soviel Essigsäure von 30—50 pCt., bis die Flüssigkeit sauer ist. Es scheidet sich sofort das Benzoylchloramid ziemlich rein aus. Des Schmelzpunktes des Rohproductes lag bei verschiedenen Darstellungen bei ungefähr  $100^\circ$ . Die Menge desselben war meist dem des angewandten Benzamids gleich; die theoretische Ausbeute beträgt 126 pCt. Noch besser wurde die Ausbeute bei Anwendung von unterchlorigsaurem Natrium, welches nur sehr wenig überschüssiges Aetznatron enthielt ( $2\frac{1}{4}$  Mol. NaOH auf 2 Atome Chlor); auch erfolgte die Auflösung noch etwas rascher. Es wurden 120 pCt. vom angewandten Benzamid, also reichlich 95 pCt. der theoretischen Ausbeute, erhalten. Das Rohmaterial gab bei der Analyse folgende Zahlen:

0.1737 g Sbst.: 0.1575 g AgCl.

$C_7H_5ONCl$ . Ber. Cl 22.82. Gef. Cl 22.43.

Aus Wasser umkrystallisirt, bilden sich bei  $117^\circ$  (corr.) schmelzende breite Nadeln; nach Bender liegt der Schmelzpunkt bei  $116^\circ$ .

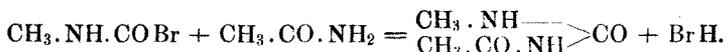
Uebergiesst man das Benzoylchloramid mit einer 10-procentigen Natronlösung, von der man genau soviel nimmt, dass einem Molekül Benzoylchloramid ein Molekül Natronhydrat entspricht, so erfolgt Auflösung. Sollte dieselbe nicht ganz vollständig sein, so filtrirt man sofort. Bei gewöhnlicher Temperatur tritt dann nach 10—15 Minuten Reaction ein, die Flüssigkeit erwärmt sich auf ungefähr  $30-40^\circ$ , und es beginnt Ausscheidung von Krystallen. War das Benzoylchloramid ganz rein, so zeigen die Krystalle sofort den Schmelzpunkt von  $235-236^\circ$ . Umkrystallisiren aus Alkohol liefert Prismen, welche bei  $239.5^\circ$  schmelzen.

0.1924 g Sbst.: 0.5184 g  $CO_2$ , 0.0979 g  $H_2O$ . — 0.1637 g Sbst.: 19.7 ccm N ( $728$  mm,  $17^\circ$ ).

$C_{13}H_{12}ON_2$ . Ber. C 73.52, H 5.69, N 13.24.  
Gef. » 73.49, » 5.66, » 13.44.

Die aus Benzoylchloramid durch Einwirkung von ein Molekül Natronhydrat entstehende Verbindung ist also Diphenylharnstoff. Die Ausbeute ist fast quantitativ; aus 2 g Benzoylchloramid wurden 1.2 g Diphenylharnstoff erhalten; die theoretische Ausbeute ist 1.3 g.

Nach Hofmann entstehen beim Kochen von Acetbromamid mit Wasser neben regenerirtem Acetamid kleine Mengen von methylirtem Acetylharnstoff. Auch hierbei lagert sich wohl ein Theil des Acetbromamids in analoger Weise wie beim Benzamid um, und das Umagerungsproduct wirkt dann auf regenerirtes Acetamid:



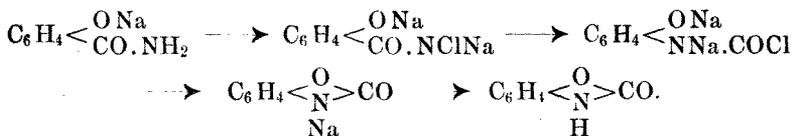
Das Auftreten von Acetylmethylharnstoff entspricht also einer Nebenreaction.

Wir haben noch constatirt, dass aus dem Benzoylchloramid beim Erwärmen mit einem Ueberschuss von Natronlauge (mindestens 3 Mol. Natronlauge für 1 Mol.  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{NHCl}$ ) ganz glatt Anilin entsteht.

#### Ueberführung von Salicylamid in Oxycarbanil.

Bei dieser Reaction ist es vortheilhaft, einen grossen Ueberschuss von Aetznatron anzuwenden, da sonst dem erhaltenen Product chlorhaltige Derivate beigemischt sind. Letztere haben wir nicht weiter untersucht. Da aus der Lösung, welche das Endproduct enthält, das Oxycarbanil schon durch Kohlensäureanhydrid gefällt wird, so ist es wohl am wahrscheinlichsten, dass es in Lösung in der Form von Natriumoxycarbanil,  $\text{C}_6\text{H}_4 < \underset{\text{Na}}{\text{N}} > \text{CO}$ , und nicht als oxyphenylcarbamid-

saures Natrium,  $\text{C}_6\text{H}_4 < \underset{\text{NH} \cdot \text{CO}_2 \text{Na}}{\text{ONa}} >$ , enthalten ist. Letzteres würde auch wohl beim Erwärmen der wässrigen Lösung sich leichter in Aminophenol verwandeln. Hiernach veranschaulichen folgende Formeln die Entstehung des Oxycarbanils.



5 g Salicylsäureamid werden in 45 ccm Natronlauge von 10 pCt. gelöst, dann soviel Hypochlorit zugegeben, dass die active Chlormenge 2.6 g entspricht und nochmals 40–50 ccm der obigen Natronlauge zugefügt. Darauf wird während 20 Minuten auf dem Wasserbade erwärmt und dann in die Flüssigkeit Kohlendioxyd eingeleitet; es scheiden sich 2.5–3 g einer Verbindung aus, welche nach dem Trocknen direct bei  $134^\circ$  und nach dem Umkrystallisiren aus heissem

Wasser bei 138—139°, wie reines Oxycarbanil, schmilzt. Durch Ausziehen der Mutterlauge mit Aether lässt sich noch ungefähr 1 g eines weniger reinen Products isoliren. Salzsäure fällt dann chlorhaltige Körper aus der Natriumcarbonat-haltigen Flüssigkeit.

Die durch Krystallisation erhaltenen Krystalle zeigen zuerst einen unter 100° liegenden Schmelzpunkt und nur nach dem Trocknen bei 100° oder bei längerem Liegen an der Luft oder im Exsiccator den richtigen Schmelzpunkt; sie verlieren hierbei, wie Sandmeyer angab, ihren Glanz.

0.1552 g Sbst.: 0.3543 g CO<sub>2</sub>, 0.0539 g H<sub>2</sub>O. — 0.1616 g Sbst.: 15 ccm N (16°, 730 mm).

C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>N. Ber. C 62.20, H 3.71, N 10.40.

Gef. » 62.26, » 3.84, » 10.42.

Um die Identität mit dem Oxycarbanil genau festzustellen, wurde das aus Salicylamid erhaltene Product mit Essigsäureanhydrid erwärmt und ein Acetylderivat erhalten, welches dem von Kalckhoff beschriebenen entspricht. Aus Alkohol krystallisirt liefert es bei 95° schmelzende Tafeln.

0.1713 g Sbst.: 0.3533 g CO<sub>2</sub>, 0.0580 g H<sub>2</sub>O. — 0.1849 g Sbst.: 12.6 ccm N (15°, 722 mm).

C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>O<sub>3</sub>N. Ber. C 61.02, H 3.97, N 7.90.

Gef. » 61.24, » 4.06, » 8.06.

Durch Erhitzen des Oxycarbanils mit verdünnter Salzsäure während 6—8 Stunden auf 160—170° haben wir es in *o*-Aminophenol verwandelt. Der Röhreninhalt lieferte beim Versetzen mit Natriumcarbonat Krystalle, welche bei 170—171° schmelzen und deren sonstige Eigenschaften dem *o*-Aminophenol entsprechen.

0.1473 g Sbst.: 0.3587 g CO<sub>2</sub>, 0.0884 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>ON. Ber. C 66.05, H 6.42.

Gef. » 66.16, » 6.67.

Aus 2 g Oxycarbanil wurden 1.4—1.5 g *o*-Aminophenol erhalten.

Wir haben noch constatirt, dass das Oxycarbanil gegen Alkalien recht beständig ist; es bedarf eines längeren Kochens mit Natronlauge, damit Zersetzung erfolgt. Bei einstündigem Erhitzen mit 10-procentiger Natronlauge auf dem Wasserbade wurde noch mehr wie die Hälfte unverändert zurückgewonnen.

Zur Ergänzung dieser Versuche haben wir auch das Amid der Methylsalicylsäure mit unterchlorigsaurem Natron bei Gegenwart von überschüssigem Alkali behandelt und, wie zu erwarten, in glatter Weise Anisidin erhalten.