

34. Wilhelm Treibs und Helmut Röhnert: Über die Estersäuren von Oximen und ihre analytische Verwendung*).

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Leipzig.]

(Eingegangen am 17. Dezember 1949.)

Die Oxime von Ketonen lassen sich in saure Ester von Dicarbon-säuren überführen, wobei aliphatisch-aromatische Oxime eine erheblich geringere Umsetzungsneigung zeigen als aliphatische und iso-cyclische. Das Verfahren eignet sich zur Herausarbeitung von Ketonen aus natürlichen Gemischen.

Der qualitative und quantitative Nachweis von Carbonylverbindungen beruht vorwiegend auf der Darstellung ihrer Kondensationsprodukte mit Basen wie Hydroxylamin, Phenylhydrazin, Semicarbazid. Für die präparative Herausarbeitung von Ketonen aus natürlichen Gemischen haben diese Derivate heute an Bedeutung verloren. An ihre Stelle sind Reagenzien mit zwei spezifischen Gruppen getreten:

- a) einer Amino- oder Hydrazinogruppe, die mit der Ketogruppe kuppelt (Haftstelle), und
- b) einer sauren oder basischen Gruppe, die mit Laugen oder Säuren wasserlösliche Salze bildet (hydrophile Gruppe). Die Isolierung der Carbonylverbindung erfolgt also in 3 Stufen: der Kondensation, der Salzbildung und Reinigung und der Zerlegung in die Ausgangskomponenten. Basische Gruppen besitzen die Reagenzien T und P von A. Girard und G. Sandulesco¹⁾, eine Säuregruppe trägt das *p*-Carboxy-phenylhydrazin von Stig Veibel²⁾.

Wir untersuchten nun die Möglichkeit, in Analogie zur Herausarbeitung von Alkoholen aus Gemischen über die sauren Ester von Dicarbonsäuren, insbesondere der Phthalsäure, Oxime in wasserlösliche Salze ihrer sauren Ester mit den gleichen Säuren überzuführen. Die Acylierung von Oximen ist seit langem bekannt. Das saure *d*-Campher-oxim-succinat und das saure *d*-Campher-oxim-phthalat gewannen G. B. Frankforter und P. M. Glasoe³⁾ bereits 1899, jedoch nur zum Zwecke der Charakterisierung des *d*-Camphers. Weitere saure Ester von Oximen scheinen bisher nicht dargestellt zu sein.

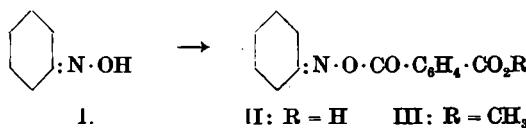
Beim Erhitzen mit Phthalsäureanhydrid in indifferenten Lösungsmitteln unterscheiden sich aliphatische und hydroaromatische Ketoimide charakteristisch von gemischt-aliphatisch-aromatischen. Die aliphatischen, z.B. das Dipropylketoxim, und die isocyclischen, z.B. die Oxime des Cyclohexanons (I), des Menthons und *iso*-Menthons, reagierten bereits bei kurzem Sieden in ätherischer Lösung, setzten sich also leichter mit Phthalsäureanhydrid um wie primäre Alkohole. Die über die wasserlöslichen Natriumsalze gereinigten sauren Phthalate der aliphatischen und hydroaromatischen Ketoimide (II) wurden meist nicht krystallisiert erhalten und zersetzen sich an der Luft nach

*) H. Röhnert, Diplomarbeit, Leipzig 1949. Die grundlegenden Versuche und die erste analytische Anwendung der vorliegenden Arbeit wurden von dem einen von uns bereits 1943 ausgeführt. Doch war die erwünschte experimentelle Durcharbeitung infolge der Zeitverhältnisse erst 1949 möglich. ¹⁾ Helv. chim. Acta **19**, 1095 [1936].

²⁾ Acta chem. Scand. **1**, 54 [1947].

³⁾ Amer. chem. Journ. **21**, 473 [1899].

mehrwochigem Stehen unter Ausscheidung von Phthalsäure. Bei Feuchtigkeitsausschluß waren sie wesentlich beständiger. Wurden sie stärker erhitzt, so zerfielen sie in Phthalsäureanhydrid, Keton und Ketoxim. Die freie Carboxygruppe ließ sich mittels Diazomethans veräthern. Die Methylester (III) sind dünnflüssige, beständige Flüssigkeiten.



Ganz analog ließ sich das Cyclohexanonoim in ätherischer Lösung mittels Bernsteinsäureanhydrids in das saure Succinat überführen, das aber ebenso wenig krystallisierte wie der saure Phthalsäureester.

Durch pH-Messungen gegen eine Chinhydronelektrode ergab sich die Dissoziationskonstante des sauren Cyclohexanonoim-phthalates zu $K_c = 5 \times 10^{-6}$, die des sauren Cyclohexanonoim-succinates zu $K_c = 1.6 \times 10^{-6}$. Beide Dissoziationskonstanten liegen erwartungsgemäß in der Größenordnung der zweiten Dissoziationsstufe der Phthalsäure ($K_{c_2} = 4.7 \times 10^{-6}$) bzw. der Bernsteinsäure ($K_{c_2} = 3.3 \times 10^{-6}$).

Während sich die aliphatischen und die hydroaromatischen Oxime also überaus leicht in die sauren Ester von Dicarbonsäuren überführen ließen, verhielten sich aromatische Ketoxime, z.B. die Oxime des Acetophenons und des Benzalacetons, erheblich reaktionsträger. Sie setzten sich mit Phthalsäureanhydrid in siedendem Äther überhaupt nicht um, sondern reagierten erst bei mehrstündigem Sieden in Benzollösung oder bei Wasserbadtemperatur. Benzophenonoxim ließ sich selbst bei 150° nicht in den sauren Phthalsäureester überführen.

Aliphatische Aldoxime wurden beim Versuch der Umsetzung mit den Anhydriden von Dicarbonsäuren – selbst unter den mildesten Bedingungen – in die entsprechenden Nitrile übergeführt. Dagegen gelang es uns, das α -Benzaldoxim, dessen Acetyl-Derivat A. Hantzsch und Ch. M. Luxmoore⁴⁾ darstellten, durch Phthalsäureanhydrid in siedendem Äther bei schonender Aufarbeitung des Umsetzungsproduktes in das krystallisierte saure α -Benzaldoxim-phthalat vom Schmp. 93° überzuführen.

Durch die beschriebenen Versuche ist die grundsätzliche Möglichkeit bewiesen, Ketone aus natürlichen Gemischen über die sauren Phthalsäureester ihrer Oxime herauszuarbeiten. Man wird dabei so vorgehen, daß man zunächst die primären und sekundären Alkohole über die sauren Phthalate oder die Borsäureester und hierauf die Aldehyde mittels wäßriger Natriumsulfatlösung entfernt. Dann ermittelt man im verbliebenen Gemisch die Menge an Keton-sauerstoff durch Titration einer Probe, z.B. nach Stillmann-Ried⁵⁾ und führt die Ketone mittels eines Hydroxylamin-Überschusses in alkalisch-alkoholischer Lösung in die Oxime über, die man über die sauren Phthalsäureester

⁴⁾ B. 24, 37 [1891]; Journ. chem. Soc. London 69, 189 [1896].

⁵⁾ Ztschr. analyt. Chem. 97, 50 [1934].

— wie oben beschrieben — herausarbeitet. Dabei können durch Wahl geeigneter Umsetzungstemperaturen die aliphatischen und hydroaromatischen und etwa vorhandene aromatisch-aliphatischen Ketone getrennt isoliert werden, wie im Versuchsteil am Beispiel eines Gemisches von Cyclohexanon und Acetophenon gezeigt wird.

In einer weiteren Mitteilung wird die präparative Anwendung dieses Verfahrens am Beispiel des Vor- und Nachlaufes des Irisöls eingehend beschrieben werden.

Beschreibung der Versuche.

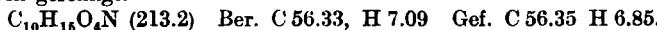
Saures Cyclohexanonoxim-phthalat (II.): Die Mischung von 5 g Cyclohexanonoxim, 9 g Phthalsäureanhydrid und 35 ccm absol. Äther wurde 3 Stdn. unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß erhitzt. Nach dem Abfiltrieren des überschüss. Phthalsäureanhydrids wurde die äther. Lösung mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung durchgeschüttelt. Hierbei traten 3 Schichten auf, von denen die mittlere wiederholt mit Äther extrahiert wurde. Nach dem Ansäuern mit verd. Essigsäure und Ausziehen mit Äther wurden Lösungsmittel und Essigsäure i. Vak. abdestilliert, was wegen leicht eintretender Zersetzung möglichst rasch bei niedriger Temperatur erfolgen mußte. Die erhaltene zähe, schwach gelb gefärbte Flüssigkeit wurde i. Vak. über Kaliumhydroxyd nachgetrocknet. Da infolge der Empfindlichkeit gegen höhere Temperaturen eine Destillation ausgeschlossen war, wurde zwecks Reinigung das saure Oximphthalat erneut mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Wenn — infolge geringer Konzentration an Esteräure — die mittlere Schicht nicht auftrat, wurde der gesamte Natriumcarbonat-Auszug aufgearbeitet.



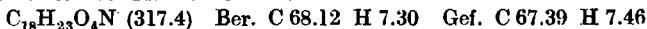
Methylester III: Die Veresterung erfolgte mit Diazomethan in äther. Lösung.



Saures Cyclohexanonoxim-succinat: 1.5 g Cyclohexanonoxim, 2.0 g Bernsteinsäureanhydrid und 30 ccm absol. Äther wurden 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Da sich keine 3 Schichten bildeten, wurde das Reaktionsgemisch zuerst mit warmem Wasser behandelt, um das restliche Anhydrid in Bernsteinsäure überzuführen, ausgeäthert und wie oben gereinigt.



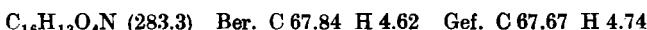
Saures iso-Menthonoxim-phthalat: 5 g iso-Menthonoxim, 12 g Phthalsäureanhydrid und 30 ccm absol. Äther wurden 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde wie das saure Cyclohexanonoxim-phthalat als gelbe zähe Flüssigkeit herausgearbeitet; hierbei trat bei der Natriumcarbonat-Behandlung auch bei geringerer Konzentration die mittlere Schicht auf.



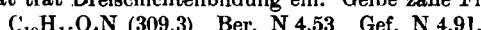
Saures Dipropylketoxim-phthalat: 4 g Dipropylketoxim, 8 g Phthalsäureanhydrid und 30 ccm absol. Äther wurden 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Bei der Aufarbeitung trat Dreischichtenbildung ein. Die Phthalestersäure krystallisierte in feinen Nadeln, war in Wasser nur wenig löslich und schied sich daraus schuppenförmig ab; Zersp. 80–85°.



Saures Acetophenonoxim-phthalat: 4.5 g Acetophenonoxim, 9 g Phthalsäureanhydrid und 40 ccm wasserfreies Benzol wurden 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Bei der Aufarbeitung trat Dreischichtenbildung ein. Das Produkt war eine gelbliche, zähe Flüssigkeit.



Saures Benzalacetonoxim-phthalat: 3 g Benzalacetonoxim, 4 g Phthalsäureanhydrid und 30 ccm wasserfreies Benzol wurden 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt; mit Natriumcarbonat trat Dreischichtenbildung ein. Gelbe zähe Flüssigkeit.



Saures α -Benzaldoxim-phthalat: 5 g α -Benzaldoxim, 7 g Phthalsäure-anhydrid und 40 ccm absol. Äther wurden 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Bei der Aufarbeitung wurde nicht über 40° erwärmt. Das Endprodukt erstarrte und wurde aus wässr. Methanol umkristallisiert, wobei schillernde Blättchen vom Schmp. 93° erhalten wurden.

$C_{15}H_{11}O_4N$ (269.2) Ber. C 66.92 H 4.12 Gef. C 66.40 H 4.14.

Trennung des Cyclohexanons von Acetophenon über die sauren Oximestersäuren: 3.5 g Cyclohexanonoxim, 3.5 g Acetophenonoxim, 10 g Phthalsäureanhydrid und 50 ccm absol. Äther wurden 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Ausschütteln mit Natriumcarbonat-Lösung wurden die Ätherschicht und die Carbonat-Auszüge wechselseitig mit frischem Äther und frischer Carbonat-Lösung ausgeschüttelt, wodurch eine Trennung des sauren Cyclohexanonoxim-phthalate von dem noch im Äther verbliebenen nicht umgesetzten Acetophenonoxim erzielt wurde. Die Carbonat-Auszüge wurden sauer gespalten und das Keton mit Wasserdampf übergetrieben. Semicarbazone: Schmp. 164° (Cyclohexanon-semicarbazone: Schmp. 166°); Semicarbazone aus dem Keton des gespaltenen Rückstands der Ätherschicht: Schmp. 195° (Acetophenon-semicarbazone: Schmp. 201°).

35. Alfred Dornow und Klaus Bruncken: Synthese einiger Aminoalkohole der Pyridinreihe*).

[Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover.]
(Eingegangen am 19. Oktober 1949.)

Es wurden einige Aminoalkohole der Pyridinreihe hergestellt, die den physiologisch wirksamen Diphenylaminoalkoholen insofern ähneln, als an Stelle der 2 Phenylreste 2 Pyridinringe getreten sind bzw. in denen ein carbocyclischer Substituent durch einen Pyridin- oder Piperidinring ersetzt ist.

Vor einiger Zeit berichteten wir über eine Darstellung des β -Pyridyl-(3)-äthylamins¹). Die orientierende pharmakologische Untersuchung dieser Verbindung, die damals noch nicht vorlag, ergab bei der Prüfung an der dekapierten Katze, daß die Wirkung der des Adrenalins ähnlich ist. Das von W. Hund und A. Vosbinder beschriebene β -Pyridyl-(4)-äthylamin wirkt histaminähnlich, das β -Pyridyl-(2)-äthylamin dagegen ephedrinartig²). Pyridin-analoge des Ephedrins und Adrenalins beschrieben kürzlich H. O. Burrus und G. Powell³.

Wir wollten nun feststellen, ob beim Übergang dieser β -Amino-äthylpyridine in Aminoalkohole der Pyridinreihe eine ähnliche Steigerung der pharmakologischen Wirkung erzielt werden kann, wie dies in der Benzolreihe beim Übergang vom β -Phenyl-äthylamin zu Aminoalkoholen vom Typ des Diphenylaminoäthanols bekannt ist.

Zunächst wurden Abkömmlinge des in 2-Stellung substituierten Pyridins synthetisiert und zwar das 2-Amino-1,2-bis- α -pyridyl-äthanol-(1) (III) und

* Obgleich die physiologische Untersuchung unserer Verbindungen noch nicht abgeschlossen ist, sehen wir uns zu dieser Veröffentlichung veranlaßt, weil uns jetzt bekannt wurde, daß J. M. Smith jr., vom Phenacylpyridin ausgehend, Aminoketone der Pyridinreihe dargestellt hat, von denen einige analgetische Wirkung aufweisen (J. M. Smith jr., Amer. Pat. 2442865 [1948]; Journ. Amer. chem. Soc. 70, 3997 [1948]; 71, 616 [1949]).

¹) A. Dornow u. W. Schacht: B. 80, 506 [1947].

²) Journ. Amer. chem. Soc. 63, 2771 [1941]. ³) Journ. Amer. chem. Soc. 67, 1468 [1945].