

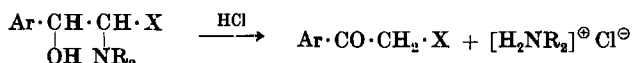
# 166. Kurt Bodendorf und Wolfgang Ziegler<sup>1)</sup>: Über einen anomalen Verlauf der Hydraminspaltung

[Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der  
Technischen Hochschule Karlsruhe]

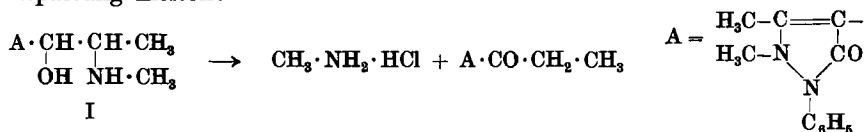
(Eingegangen am 6. April 1955)

Die Hydraminspaltung von Antipyriananalogen des Ephedrins, des Pseudoephedrins, des Norephedrins und von Antipyryl-dimethyl-amino-äthanol verläuft unter Platzwechsel des Sauerstoffs anomal. Aus den Analogen des Ephedrins, des Pseudoephedrins und des Norephedrins entsteht dabei statt Antipyryl-äthyl-keton Acetonylantipyryn.

Bekanntlich tritt bei Verbindungen, die in  $\alpha$ -Stellung zu einem aromatischen System eine Oxy- und in  $\beta$ -Stellung eine Aminogruppe tragen, unter der Einwirkung von Säure eine Zersetzung ein, bei welcher unter Entstehung eines Ketons das der Aminogruppe entsprechende Ammoniumsalz abgespalten wird:



Diese als Hydraminspaltung bekannte Reaktion ist besonders bei Chinin und Ephedrin eingehend untersucht worden. Sie läuft übrigens im allgemeinen nur unter energischen Bedingungen ab. Als wir vor einiger Zeit das Antipyrianaloge des Ephedrins (I) dargestellt hatten<sup>2)</sup> und eine wäßrige, salzsäurehaltige Lösung der Substanz auf dem Wasserbad zur Trockne eindampften, war bereits unter Abspaltung von Methylamin-hydrochlorid eine vollständige Zersetzung eingetreten, die wir zunächst für eine normale Hydraminspaltung hielten:



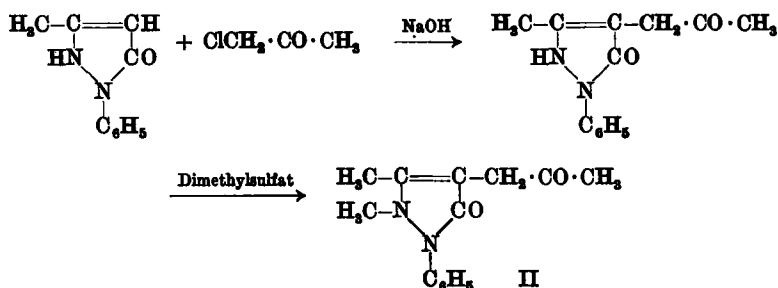
Bei der Aufarbeitung zeigte es sich aber, daß der neben Methylamin-hydrochlorid entstandene Neutralkörper keinesfalls das uns sehr gut bekannte Antipyryl-äthyl-keton sein konnte. Das dem Pseudoephedrin entsprechende Antipyrianaloge<sup>2)</sup> verhielt sich völlig gleich und gab auch die gleichen Spaltprodukte. Auch das Antipyrianaloge des Norephedrins<sup>2)</sup> verhielt sich bei der Spaltung in derselben Weise.

Die Identifizierung des neutralen Spaltproduktes bereitete zunächst erhebliche Schwierigkeiten, da die Substanz lange Zeit nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Erst nachdem sie einmal kristallin vorlag, konnte jeweils durch Animpfen spontane Kristallisation herbeigeführt werden. Die Verbindung ist nach der Analyse mit Antipyryl-äthyl-keton isomer, schmilzt

<sup>1)</sup> Aus der Dissertat. W. Ziegler, T.H. Karlsruhe, 1953.

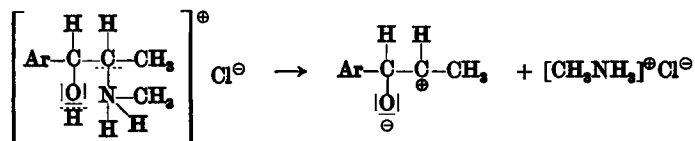
<sup>2)</sup> Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges., im Druck.

jedoch bereits bei 86° und ist leicht wasserlöslich, während Antipyrin-äthylketon bei 146° schmilzt und wasserunlöslich ist. Der Neutralkörper erwies sich schließlich als 4-Acetonantipyrin (II), das wir inzwischen für andere Zwecke auf folgendem Wege dargestellt hatten<sup>3)</sup>:

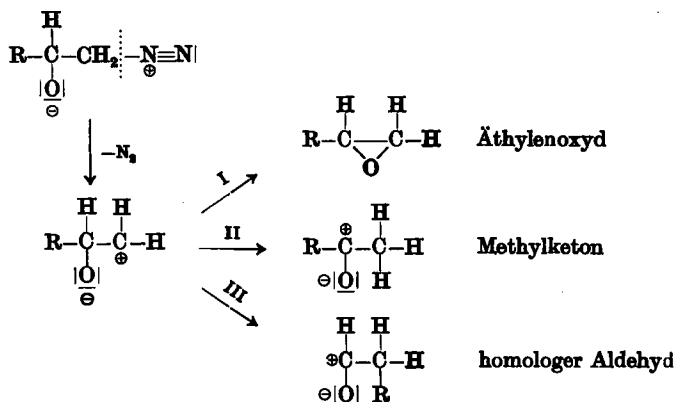


Acetonantipyrin gibt bereits in der Kälte fast augenblicklich ein gut kristallisierendes Oxim und Semicarbazon und unterscheidet sich auch hierin eindeutig vom Antipyrin-äthylketon.

Über den Verlauf der Hydraminspaltung machen wir uns folgende Vorstellung: Bei der Abspaltung des basischen Restes als Ammoniumsalz dürfte der Stickstoff mit den beiden Bindungselektronen als Anion, der Wasserstoff der Oxygruppe als Proton weggehen:



Für die Stabilisierung der hinterbleibenden polaren Reaktionsform ist die Analogie mit der Reaktion von Carbonylgruppen mit Diazomethan nahelie-

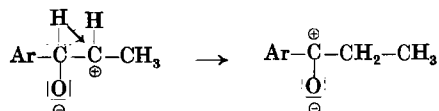


<sup>3)</sup> Das Acetonantipyrin ist im Rahmen des Dtsch. Reichs-Pat. 270457, Hoechst Farbwerke, Friedl. 11, 970 (1912–1914), nur flüchtig erwähnt, ohne daß seine Darstellung beschrieben wird.

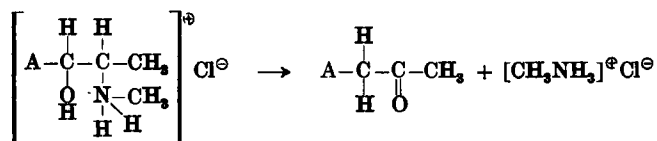
gend<sup>4)</sup>. Nach der Ablösung des Stickstoffs hinterbleibt hier nämlich eine ähnliche Reaktionsform, die sich auf verschiedene Weise stabilisieren kann.

Reaktion I läuft vorwiegend dann ab, wenn R positiviert ist und deshalb, ebenso wie der Wasserstoff, nicht als Anion wandern kann. Ist das Elektronenoktett von R stabil, so wandert entweder der Wasserstoff (II) oder R (III) als Anion unter Mitnahme seiner Bindungselektronen.

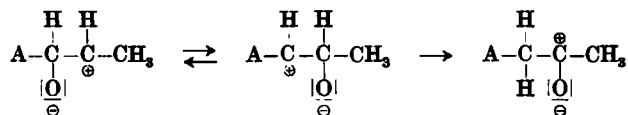
Die Hydraminspaltung läßt sich zwanglos bei II einordnen:



Bei den Antipyrinderivaten geht die Spaltung jedoch offenbar unter Platzwechsel von Sauerstoff und Wasserstoff vonstatten:



Da diesem Mechanismus die gleiche Reaktionsform des Zwischenprodukts zugrunde gelegt werden muß, kann man sich den Verlauf der Umlagerung vielleicht so vorstellen:



Dieses anomale Verhalten der Antipyrinderivate kann nur durch irgendwelche besondere Eigenschaften des Antipyrinsystems verursacht sein, über deren Natur noch keine Aussagen möglich sind.

Daß der anomale Verlauf der Hydraminspaltung der Antipyrinabkömmlinge nicht auf die erwähnten Fälle beschränkt ist, zeigt das Beispiel des 1-Antipyrinyl-2-dimethylamino-äthanol-(1). Mit aller Sicherheit konnte nachgewiesen werden, daß nicht das bei normalem Ablauf der Reaktion zu erwartende Antipyrinyl-methyl-keton entsteht. Offenbar bildet sich hier in einem Reaktionsablauf, der dem vorher besprochenen völlig analog ist, Antipyrinyl-acetaldehyd, dessen Entstehung, wie aus dem praktischen Teil ersichtlich, mindestens wahrscheinlich gemacht ist.

Die Untersuchungen sollen fortgesetzt werden, mit dem Ziel, festzustellen, ob auch in anderen Fällen Beispiele solcher anomaler Hydraminspaltung aufzufinden sind.

<sup>4)</sup> F. Arndt u. B. Eistert, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 196 [1935]; vergl. B. Eistert, Neue Methoden d. präp. org. Chemie, Verlag Chemie, Berlin 1944, S. 367; B. Eistert, Chemismus u. Konstitution, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1948, S. 209; Eugen Müller, Neuere Anschauungen d. Org. Chemie, Springer Verlag, Berlin 1939, S. 225.

## Beschreibung der Versuche

Hydraminspaltung des 1-Antipyryl-2-methylamino-propanol-(1)-hydrochlorids vom Schmp. 163–165° (wahrscheinlich *threo*-Form) (entspr. I): 1 g des Salzes wurde in einem Schälchen auf dem Wasserbad mit etwa 10 ccm verd. Salzsäure zur Trockne eingedampft, mit etwas Salzsäure aufgenommen und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die wäßr. Phase hinterließ nach dem Eindampfen Methylamin-hydrochlorid, das am Schmelzpunkt und am Geruch nach Versetzen mit Natronlauge erkannt wurde. Das Chloroform hinterließ 0.63 g eines bräunlichen Sirups, der nicht kristallisierte und mehrmals mit Äther extrahiert wurde. Nach Verdampfen des Äthers hinterblieb ein farbloser Sirup, der nach einigem Stehenlassen spontan kristallisierte. Leicht wasserlösliche Kristalle, aus Benzin schöne Nadeln vom Schmp. 87°; mit 4-Acetylantipyrin (s. u.) keine Schmp.-Depression.

Hydraminspaltung des 1-Antipyryl-2-methylamino-propanol-(1)-hydrochlorids vom Schmp. 220–221° (wahrscheinlich *erythro*-Form) (entspr. I): Die Spaltung verlief analog der oben beschriebenen des Isomeren. Auch hier wurden 4-Acetylantipyrin und Methylamin-hydrochlorid isoliert.

Hydraminspaltung des 1-Antipyryl-2-amino-propanols-(1) (Norephedrin-Analoges): Die Spaltung wurde, wie oben beschrieben, durchgeführt. Auch hier wurden 4-Acetylantipyrin und als basischer Anteil Ammoniumchlorid isoliert.

1-Phenyl-3-methyl-4-acetylpyrazolon-(5): 164 g 1-Phenyl-3-methylpyrazolon-(5) wurden in 120 ccm 30-proz. Natronlauge unter Zusatz von 120 ccm Alkohol auf dem Wasserbad gelöst. Die klare Lösung wurde unter guter Kühlung mit 93 g Chloraceton in kleinen Portionen im Verlauf 1 Stde. versetzt. Dabei trat jedesmal starke Erwärmung auf. Die Lösung färbte sich tiefrot, und es fiel Natriumchlorid aus. Das Gemisch blieb noch einige Stunden in der Kälte stehen. Dabei kristallisierte es völlig durch; lange farblose Nadeln, die scharf abgenutscht, mit etwas Äther gewaschen und im Vak.-Exsiccator getrocknet wurden. Beim Stehenlassen am Licht färbten sich die Kristalle rot. Zur Reinigung wurden sie aus viel Wasser oder verd. Alkohol umkristallisiert. Dabei blieb ein wasserunlösliches, pulveriges Nebenprodukt zurück. Ausb. 130 g. Die Nadeln enthielten Kristallwasser. Schmp. mit Kristallwasser 80–85°, ohne Kristallwasser 114°. Leicht löslich in Chloroform, Natronlauge und schwerer löslich in Wasser.

$C_{13}H_{14}O_2N_2$  (230.2) Ber. C 67.80 H 6.08 N 12.15 Gef. C 67.53 H 6.25 N 12.09

Gewichtsverlust in der Trockenpistole 7.4%, entspr. ca. 1 Mol.  $H_2O$ .

Oxim des 1-Phenyl-3-methyl-4-acetylpyrazolons: 11 g 4-Acetylpyrazolon wurden in etwas verd. Alkohol und 2 g Natriumhydroxyd gelöst, dazu wurden 3.5 g Hydroxylamin-hydrochlorid in wenig Wasser und nochmals 2 g Natriumhydroxyd gegeben. Nach kurzem Erhitzen auf dem Wasserbad, wobei ein Teil des Alkohols verdunstete, wurde mit etwas Wasser verdünnt und unter Kühlung vorsichtig angesäuert. Dabei fiel das Oxim kristallin aus. Aus Alkohol umkristallisiert, Schmp. 165 bis 168° (Zers.); Ausb. 90% d. Theorie.

$C_{13}H_{15}O_2N_3$  (245.3) Ber. C 63.65 H 6.17 N 17.15 Gef. C 63.47 H 6.22 N 16.78

4-Acetylantipyrin(II): 100 g des Acetylpyrazolons wurden in 300 ccm Methanol und 83 ccm 30-proz. Natronlauge heiß gelöst und die sich rot färbende klare Lösung unter Rückflußkühlung zum Sieden erhitzt. Nun wurden im Laufe 1 Stde. 79 g Dimethylsulfat vorsichtig zugetropft. Hierbei schäumte die Lösung jedesmal heftig auf. Die Farbe hellte sich von Rot nach Gelb auf, und die Reaktion näherte sich dem Neutralpunkt. Das Reaktionsgemisch wurde i. Vak. vom größten Teil des Alkohols befreit. Als Rückstand blieb eine rote, ölige und eine farblose, wäßrige Phase. Hierzu wurden etwa 400 ccm Wasser gegeben. Dabei ging der größte Teil des Öles klar in Lösung; es hinterblieb lediglich eine dünne Schicht bräunlichen Öles, aus nicht verbrauchtem Dimethylsulfat und Verunreinigungen bestehend, die mit Äther ausgeschüttelt wurde. Die nunmehr klare wäßrige Phase wurde mit Chloroform erschöpfend extrahiert, das Chloroform mit Calciumchlorid getrocknet, mit Kohle gereinigt und in leichtem Vak.

völlig abdestilliert. Der sirupöse rötliche Rückstand war nicht zur Kristallisation zu bringen, er wurde nochmals mit Wasser aufgenommen, in dem er sich erst nach Zugabe einer Ätherschicht, die eine Verunreinigung aufnahm, völlig löste. Die rötliche, klare, wäßrige Lösung wurde durch Ausschütteln mit weiterem Äther fast völlig entfärbt, durch Kohle filtriert und i. Vak. eingedampft. Es hinterblieb ein hellgelber oder rötlicher, leicht wasserlöslicher Sirup, der nur schwierig zur Kristallisation zu bringen war, aber auch in nichtkristalliner Form zur Herstellung von Derivaten und zur Weiterverarbeitung, z. B. zu einer aminierenden Hydrierung, zu verwenden war. Zur Gewinnung von Impfkristallen wurde ein Teil des Sirups mit wenig Äther extrahiert und der Äther abgedampft. Es hinterblieb ein fast farbloser Sirup, der aus siedendem Benzin in schönen Nadeln kristallisierte. Mit diesen Nadeln angeimpft, erstarrte die gesamte übrige Masse kristallin. Der gleiche Effekt wurde mit dem bei den Hydraminspaltungen erhaltenen Neutralkörper erzielt. Ausb. 70% d. Th.; Schmp. 87°. Die Verbindung war leicht löslich in Wasser und den meisten organischen Lösungsmitteln. Sie wurde als Oxim analysiert.

Oxim des 4-Acetonyl-antipyrins: Eine möglichst konzentrierte wäßr. Lösung des Acetonylantipyrins wurde mit einer konz. Lösung von Hydroxylamin-hydrochlorid versetzt und dazu die äquiv. Menge 30-proz. Natronlauge langsam unter Köhlen und Rühren zugegeben. Unter Wärmeentwicklung fiel ein helles Öl aus, das beim Reiben kristallin erstarrte. Ausb. quantitativ. Das Rohprodukt kristallisierte aus Benzol in breiten farblosen Nadeln, die 1 Mol. Kristallwasser enthielten.

$C_{14}H_{17}O_2N_3 \cdot 1 H_2O$  (277.3) Ber. C 60.62 H 6.87 N 15.15 Gef. C 61.16 H 7.01 N 14.95

Semicarbazon des 4-Acetonyl-antipyrins: Wie bei der Oximdarstellung wurde eine möglichst konzentrierte wäßr. Lösung des Acetonylantipyrins oder des sirupösen Produkts hergestellt. Dazu wurde eine konz. Lösung von Semicarbazid-hydrochlorid und ein Überschuß an Kaliumacetat gegeben. Die Kristallisation setzte sofort ein. Schmp. 205–207° (Zers.).

## 167. Siegfried Hünig und Jasper Utermann<sup>1)</sup>: Farbreaktionen auf ungesättigte Carbonylverbindungen III<sup>2)</sup>

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Marburg]

(Eingegangen am 6. April 1955)

Azobenzol-hydrazinsulfonsäure-(4) und *p*-Amino-dimethylanilin werden mit einigen Terpenoidaldehyden und -ketonen umgesetzt und die Spektren der entstehenden Farbstofflösungen diskutiert. Die beiden Reagenzien eignen sich sowohl zur Identifizierung als auch zur photometrischen Bestimmung von ungesättigten Carbonylverbindungen.

In den bisherigen Mitteilungen haben wir die Farbreaktionen der Azobenzol-hydrazinsulfonsäure-(4)<sup>3)</sup> (AHS) sowie des *p*-Amino-dimethylanilin-hydrochlorids<sup>2)</sup> (ADA) mit ungesättigten Carbonylverbindungen beschrieben. Ein Vorteil dieser Reaktionen besteht darin, daß sich die Zahl der zur Carbonylgruppe konjugierten Doppelbindungen an der auftretenden Farbe zu erkennen gibt, so daß sich vinyloge Glieder teils visuell, teils durch ihre Spektren unterscheiden lassen. Dieses Verhalten, welches bisher nur an Furylpolyenen und

<sup>1)</sup> Teil der Dissertat. Marburg 1954.

<sup>2)</sup> II. Mitt.: S. Hünig, J. Utermann u. G. Erlemann, Chem. Ber. 88, 708 1955]. <sup>3)</sup> Chem. Ber. 88, 423 [1955].