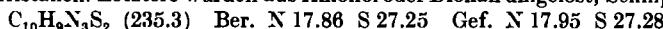
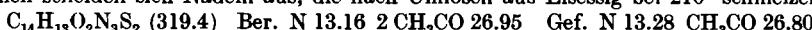


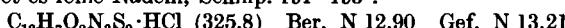
farblose Blättchen und der [4-Phenyl-thiazolyl-(2)]-isothioharnstoff in orangefarbenen Kristallen. Letztere wurden aus Alkohol oder Dioxan umgelöst, Schmp. 164–166°.



**Diacetylverbindung:** 1 g V wird mit 5 ccm Acetanhydrid erhitzt, beim Abkühlen scheiden sich Nadeln aus, die nach Umlösen aus Eisessig bei 210° schmelzen.



**S-[4-Phenyl-thiazolyl-(2)]-isothioparabansäure-hydrochlorid (VI):** 1.2 g [4-Phenyl-thiazolyl-(2)]-isothioharnstoff ( $1/_{200}$  Mol) werden in 50 ccm absol. Alkohol mit 1.27 g Oxalylchlorid ( $1/_{100}$  Mol) 10 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt, das ausgefallene Reaktionsprodukt abgesaugt und mit Äther gewaschen. Beim Umkristallisieren aus Alkohol bildet es feine Nadeln, Schmp. 191–193°.



**2-Methoxy-4-phenyl-thiazol:** 1.77 g  $\omega$ -Rhodan-acetophenon ( $1/_{100}$  Mol) und 0.76 g Thioharnstoff ( $1/_{100}$  Mol) werden in 25 ccm absol. Methanol unter Zusatz von 10 Tropfen konz. Salzsäure 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen scheiden sich stark reflektierende Blättchen ab, die nach dem Umlösen aus Alkohol bei 139° schmelzen. Rohausb. 82% d. Th. (vergl. oben 2-Methoxy-4-phenyl-thiazol).



**3-Methyl-4-phenyl-thiazolone-(2):** 1.77 g 2-Hydroxy-4-phenyl-thiazol ( $1/_{100}$  Mol) löst man in 0.4 g Natriumhydroxyd ( $1/_{100}$  Mol) in 60 ccm Wasser. Die rote Lösung wird mit 1.26 g Dimethylsulfat ( $1/_{100}$  Mol) in der Kälte versetzt und 1 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt, beim Abkühlen fällt ein rötlich gefärbter Niederschlag aus. Nach dem Umlösen aus Alkohol mit A-Kohle erhält man farblose Prismen, Schmp. 118–119°.



## 16. Kurt Bodendorf und Karl Dettke: Über die sogenannte Hydraminspaltung

[Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Karlsruhe]  
(Eingegangen am 19. Oktober 1955)

Die thermische Zersetzung (sogen. Hydraminspaltung) des Ephedrin-hydrochlorids liefert nebeneinander Propiophenon und Phenyl-aceton. Die Reaktion kann daher für Konstitutionsaufklärung nicht herangezogen werden, und wir empfehlen, den Begriff der Hydraminspaltung aus der Literatur zu streichen.

Vor kurzem berichteten K. Bodendorf und W. Ziegler<sup>1)</sup> über den Verlauf der sogenannten Hydraminspaltung beim Antipyrinanalogen des Ephedrins, bei welcher, wie damals angegeben wurde, in „anomalem“ Verlauf statt des erwarteten Antipyryl-äthylketons Antipyryl-aceton erhalten wurde. Bei dieser Mitteilung war uns leider entgangen, daß bereits F. Kröhnke und A. Schulze<sup>2)</sup> beobachtet hatten, daß 1-Phenyl-2-piperidino-äthanol-(1)-hydrobromid gleichfalls in „anomaler“ Weise bei der Hydraminspaltung statt Acetophenon Phenylacetaldehyd ergibt. Sie bezeichnen diesen Verlauf als „Hydraminspaltung 2. Art“.

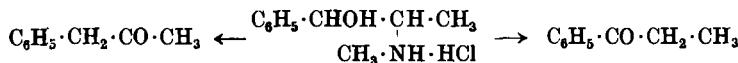
Kurze Zeit nach unserer Mitteilung berichteten H. Auterhoff und H. J. Roth<sup>3)</sup> in einer vorläufigen Mitteilung, daß auch Ephedrin unter den von

<sup>1)</sup> Chem. Ber. 88, 1197 [1955]. <sup>2)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 1154 [1942].

<sup>3)</sup> Angew. Chem. 67, 426 [1955].

Kröhne angewendeten Bedingungen (Erhitzen mit konz. Phosphorsäure) die „anomale“ Hydraminspaltung eingeht. Sie führen aber auch ausdrücklich aus, daß Ephedrin-hydrochlorid beim trockenen Erhitzen die Hydraminspaltung „ursprünglich“ beschriebener Art erleidet.

Wir haben uns nun im Zusammenhang mit einer anderen Untersuchung erneut mit der sogenannten Hydraminspaltung d. h. mit der thermischen Zersetzung des Ephedrin-hydrochlorids beschäftigt und ihren Verlauf sehr sorgfältig untersucht. Dabei ergab sich zu unserer eigenen Überraschung, daß als neutrales Reaktionsprodukt zunächst nur Phenylaceton erhalten werden konnte.



Wir hatten die thermische Zersetzung des Ephedrin-hydrochlorids in einem zugeschmolzenen Röhrchen bei Temperaturen von 230–240° durchgeführt und nach der Reaktion das neutrale Produkt mit Äther herausgelöst. Propiophenon war dabei nicht nachzuweisen. Lediglich die IR-Spektren wiesen darauf hin, daß auch Propiophenon entstanden sein mußte. Um sicher zu gehen, daß nicht etwa unser abweichendes Verfahren die Ursache für die überwiegende Bildung von Phenylaceton war, haben wir die Zersetzung erneut unter strenger Einhaltung der Bedingungen von E. Schmidt<sup>4)</sup> durchgeführt, dabei aber keine anderen Ergebnisse erzielt als vorher.

Da das IR-Spektrum jedoch auf die Anwesenheit von Propiophenon hinwies, haben wir an einer Mischung von Propiophenon und Phenylaceton die Bedingungen zum Nachweis beider Stoffe studiert und dabei schließlich gefunden, daß Phenylaceton mit Semicarbazid wesentlich rascher reagiert als Propiophenon. So gelang es, durch fraktionierte Umsetzung mit Semicarbazid in der 1. Fraktion das Phenylaceton, in der 2. und 3. Fraktion Propiophenon wesentlich anzureichern. Wir wendeten nun diese Methode der stufenweisen Umsetzung auf das Umsetzungsprodukt des Ephedrin-hydrochlorids an, wobei es wiederum gelang, in der ersten Reaktionsstufe fast reines Phenylaceton-semicarbazon zu erhalten, während das Propiophenon-semicarbazon in der dritten Stufe angereichert wurde. Phenylaceton findet sich bei der Zersetzung in dem zuerst übergehenden Anteil in nahezu reiner Form und gibt dementsprechend ein schon sehr reines Semicarbazon.

Die irrtümlichen Angaben der Literatur über den Verlauf der Hydraminspaltung sind anscheinend darauf zurückzuführen, daß die Angaben über die Schmelzpunkte der Semicarbazone erheblich schwanken. Es werden für Phenylaceton-semicarbazone 183–197° angegeben, für Propiophenon-semicarbazone 174–182°. Wir fanden für ein sorgfältig gereinigtes Phenylaceton-semicarbazone den Schmp. 185–186°, für Propiophenon-semicarbazone 175–176°\*). Da nun beide Ketone bei der thermischen Zersetzung nebeneinander entstehen

<sup>4)</sup> Arch. Pharmaz. 252, 100 [1914].

<sup>\*)</sup> Alle in dieser Arbeit erwähnten Schmelzpunkte wurden auf dem Koflerschen Mikroheiztisch bestimmt.

und eine Trennung, wie uns scheint, nur durch stufenweise Umsetzung zum Ziel führt, ist es wohl anzunehmen, daß bei früheren Bearbeitern unreine Semicarbazone bzw. Mischungen von Semicarbazonen vorgelegen haben. Schmidt hat zum Nachweis außerdem noch das Oxim verwendet. Nun ist aber das Oxim des Phenylacetons bei Zimmertemperatur olig, während das Oxim des Propiophenons bei 52° schmilzt. Es ist also wohl nicht erstaunlich, daß Schmidt nur das kristallisierte Oxim isolierte.

Die sogenannte Hydraminspaltung ist also für Konstitutionsbeweise unbrauchbar, und wir empfehlen, den Begriff der Hydraminspaltung überhaupt aus der Literatur zu streichen. Über den Ablauf der Reaktion verweisen wir auf die frühere Mitteilung<sup>1)</sup>.

#### Beschreibung der Versuche

##### Thermische Spaltung des Ephedrin-hydrochlorids

a) 3.2 g *racem.* Ephedrin-hydrochlorid (Ephetonin Merck<sup>\*</sup>), Schmp. 189°, wurden in einem dickwandigen Glasrohrchen i. Vak. eingeschmolzen und 10 Stdn. im Siliciumölbad auf 230–240° erhitzt. Nach Abkühlen kristallisierte ein geringer Teil des Rohrinhaltens wieder aus, die Hauptmenge bestand jedoch aus einer gelblich gefärbten Flüssigkeit. Der gesamte Rohrinhalt wurde mit Äther ausgezogen. Die Farbe der äther. Lösung wechselte bald über Weinrot nach Violettblau. Nach Abdestillieren des Äthers wurde der zurückbleibende Anteil in einer Mikroapparatur i. Vak. destilliert.

Ein Teil der Substanz (0.3 g) destillierte bei Sdp.<sub>17</sub> 99–105°. Das Destillat wurde in wenig Alkohol gelöst und mit 0.28 g Semicarbazid-hydrochlorid und 0.33 g Natriumacetat in verdünnter alkohol. Lösung auf dem Wasserbad gelinde erwärmt. Die erste Fallung wurde abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 185°. Misch-Schmp. mit Phenylaceton-semicarbazone 185°, mit Propiophenon-semicarbazone 153–154°. Nach langerem Stehenlassen kristallisierte ein weiterer Anteil aus, der nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol bei 178–181° schmolz und offenbar ein Gemisch beider Semicarbazone darstellte, das sich nicht weiter trennen ließ.

Die IR-Spektren, aufgenommen mit Leitz-IR-Spektrograph, wiesen Banden auf, die eindeutig für Propiophenon und Phenylaceton sprachen<sup>\*\*</sup>).

b) 5 g *racem.* Ephedrin-hydrochlorid wurden nach der Vorschrift von Schmidt im Kohlendioxyd-Strom während 7–8 Stdn. bei einer von 230–260° langsam ansteigenden Temperatur destilliert. Das Destillat war zunächst hellgelb gefärbt, es wurde jedoch im Laufe der Destillation violettblau. Das gesamte Destillat (1.45 g) wurde ohne die von Schmidt angewendeten Reinigungsmanipulationen direkt für die Herstellung der Semicarbazone verwendet. Für die Fallung wurde eine Reagenzlösung aus 1.25 g Semicarbazid-hydrochlorid und 1.59 g Natriumacetat in verd. Alkohol hergestellt. Von dieser Lösung wurde zunächst ein Drittel verwendet. Nach kurzem Umschütteln wurde die erste Kristallfraktion abgesaugt und aus Alkohol zweimal umkristallisiert. Schmp. 183.6°. Misch-Schmp. mit Phenylaceton-semicarbazone 184°, mit Propiophenon-semicarbazone 151–152°. Zur Mutterlauge wurde das zweite Drittel der Reagenzlösung zugesetzt, 1 Stde. auf dem Wasserbad schwach erwärmt und im Wasserbad erkalten lassen. Die ausgeschiedenen Kristalle schmolzen nach viermaligem Umkristallisieren aus Alkohol bei 182°. Misch-Schmp. mit Phenylaceton-semicarbazone 182.5–183°. Anschließend wurde das letzte Drittel der Reagenzlösung zugesetzt. Nach 40 Stdn. kristallisierte ein Produkt vom Schmp. 175° aus. Misch-Schmp. mit Propiophenon-semicarbazone 175°, mit Phenylaceton-semicarbazone 152°.

<sup>\*</sup>) Für Überlassung einer Probe sind wir der Fa. E. Merck, Darmstadt, zu Dank verpflichtet.

<sup>\*\*</sup>) Die ausführliche Beschreibung der Spektren und der Methodik wird in der Dissertation Dettke voraussichtlich 1958 erscheinen.

**Herstellung der Vergleichspräparate:** Propiophenon und Phenylacetone wurden durch Destillation und Wasserdampfdestillation sorgfältig gereinigt. Die daraus hergestellten Semicarbazone wurden aus Alkohol bis zur Schmelzpunktskonstanz umkristallisiert. Schmp. des Propiophenon-semicarbazons 175–176°, des Phenylacetone-semicarbazons 185–186°. Der Misch-Schmp. etwa gleicher Toile beider Substanzen liegt bei 151–152°.

Das verwendete Phenylacetone wurde nach einer Vorschrift von R. Stoermer und H. Stroh<sup>5)</sup> hergestellt.

**Modellversuch zur Trennung von einem Gemisch Propiophenon und Phenylacetone über die Semicarbazone:** Je 1 g reines Propiophenon und Phenylacetone wurden in wenig Alkohol gelöst. Dazu wurde  $\frac{1}{3}$  einer Lösung aus 1.72 g Semicarbazid-hydrochlorid und 2.2 g Natriumacetat in verd. Alkohol gegeben. Nach kurzem Umschütteln wurden die ausgeschiedenen Kristalle (0.9 g) abgesaugt. Aus Alkohol zweimal umkristallisiert, schmolzen sie bei 186°, mit Phenylacetone-semicarbazone ohne Schmelzpunktsdepression, mit Propiophenon-semicarbazone bei 152°. Zur Mutterlauge wurde dann das zweite Drittel Reagenzlösung hinzugefügt, 1 Stde. gelinde auf dem Wasserbad erhitzt und im Wasserbad erkalten lassen. Anschließend saugte man ab und erhielt nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol 0.6 g krist. Produkt mit dem Schmp. 175° Es schmolz ohne Depression im Gemisch mit Propiophenon-semicarbazone, mit Phenylacetone-semicarbazone bei 151°. Nach Zugabe des letzten Drittels der Reagenzlösung und nach kurzem Erwärmen ließ man im Wasserbad erkalten. Nach 24 Stdn. schieden sich Kristalle ab (0.8 g), die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol bei 174° schmolzen und sich als identisch mit denen der zweiten Kristallfraktion erwiesen.

## 17. Wilhelm Treibs und Siegfried Hauptmann: Synthesen mit Dicarbonsäuren, XIX. Mitteil.<sup>1)</sup>: Darstellung von $\omega$ -Aminocarbonsäuren durch halbseitigen Hofmannschen Abbau von Dicarbonsäuren<sup>2)</sup>

[Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Leipzig]  
(Eingegangen am 12. Oktober 1955)

$\omega$ -Aminocarbonsäuren wurden in guter Ausbeute aus den Monoamiden aliphatischer Dicarbonsäuren durch Hofmannschen Abbau erhalten. Der Abbau von Bernstein- und Glutarsäure wurde in wässriger, der von Pimelin-, Kork-, Azelain-, Sebacin- und Tetradecandisäure in absolut methanolischer Lösung über die Urethane nach E. Jeffreys<sup>3)</sup> vorgenommen.

$\omega$ -Aminosäuren bzw. ihre Lactame, die Ausgangssubstanzen der Perlonfasern, werden aus Oximen von Ringketonen durch Beckmannsche Umlagerung, aus  $\omega$ -Halogenfettsäuren durch Einwirkung von Ammoniak oder Phthalimidkalium nach S. Gabriel, aus Dicarbonsäure-diamiden durch halbseitige katalytische Wasserabspaltung und Hydrierung der entstehenden  $\omega$ -Cyan-carbonsäureamide sowie aus Dinitrilen durch partielle Reduktion und Verseifung der  $\omega$ -Aminocarbonsäure-nitrile erhalten.

Die vorliegende Mitteilung zeigt, daß der halbseitige Hofmannsche Abbau von Dicarbonsäuren für die präparative Darstellung von  $\omega$ -Amino-carbonsäuren geeignet ist, wobei für die Bernstein- und Glutarsäure einerseits, für längerkettige Dicarbonsäuren andererseits verschiedene Darstellungsverfahren ausgearbeitet wurden.

<sup>5)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 2116 [1935].

<sup>1)</sup> XVIII. Mitteil.: H. Walther, W. Treibs u. K. Michaelis, Chem. Ber. **89**, 60 [1955]. <sup>2)</sup> Diplomarb. S. Hauptmann, Leipzig 1955.

<sup>3)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **30**, 898 [1897].