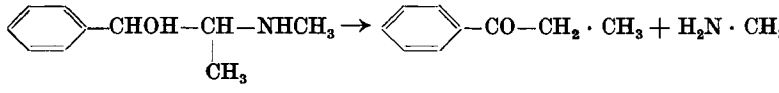
1523. H. Auterhoff und H. J. Roth

Zur Kenntnis der „Hydramin-Spaltung" *)

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. *R. Dietzel*

(Eingegangen am 17. Mai 1956)

Als Hydramin-Spaltung bezeichnet man üblicherweise eine Reaktion, zu der Substanzen befähigt sind, die einen aromatischen Kern besitzen, in α-Stellung zu diesem eine Hydroxylgruppe und in β-Stellung eine Aminogruppe tragen. Der Stickstoff wird dabei als Ammoniak-Derivat abgespalten und die Hydroxylgruppe geht in eine Ketogruppe über. Ephedrin sollte gemäß dieser Definition der Hydramin-Spaltung Propiophenon und Methylamin geben:



Im Laufe der Zeit sind Beobachtungen gemacht worden, die die Eindeutigkeit des Reaktionsverlaufes in Frage stellen. So fanden *F. Kröhnke* und *A. Schulze*[1]), daß 1-Phenyl-2-piperidino-aethanol ($C_6H_5 \cdot CHOH \cdot CH_2 \cdot NC_5H_{10}$) beim Kochen mit konzentrierter Phosphorsäure nicht Acetophenon sondern Phenylacetaldehyd gibt. Sie bezeichneten diese Reaktion als „Hydraminspaltung 2-ter Art". Weiter haben *K. Bodendorf* und *W. Ziegler*[2]) beim Antipirin-Analogen des Ephedrins durch trockenes Erhitzen des Hydrochlorides nicht das gemäß ursprünglicher Formulierung der Hydramin-Spaltung erwartete Antipyryl-aethyl-keton erhalten, sondern Acetonyl-antipyrin. Nachdem dann *K. Bodendorf* und *K. Dettke*[3]) beim Ephedrinhydrochlorid bei genauer Nacharbeitung der erstmals von *E. Schmidt*[4])* beschriebenen „Keton-Spaltung" — die Bezeichnung „Hydramin-Spaltung" stammt von *P. Rabe*[5])* — ebenfalls nicht reines Propiophenon sondern ein Gemisch von Propiophenon und Phenylaceton erhielten, bestritten sie den Wert der Reaktion für konstitutionsklärende Arbeiten. Auf Grund eigener Versuche zur Hydramin-Spaltung können wir[6]) uns der Ansicht von *K. Bodendorf* und *K. Dettke* anschließen, da die Durchführung der Reaktion durch trockenes Erhitzen schlecht steuerbar und reproduzierbar ist. Dagegen verlief die Hydramin-Spaltung 2-ter

*) Herrn Prof. Dr. *F. von Bruchhausen* zum 70. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

[1]) *F. Kröhnke*, Ber. dtsch. chem. Ges. *67*, 656 (1934); *F. Kröhnke* und *A. Schulze*, Ber. dtsch. chem. Ges. *75*, 1154 (1942).

[2]) *K. Bodendorf* und *W. Ziegler*, Chem. Ber. *88*, 1197 (1955).

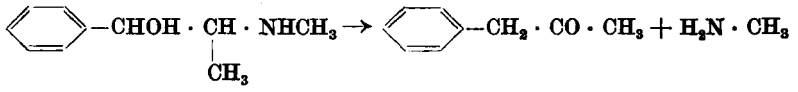
[3]) *K. Bodendorf* und *K. Dettke*, Chem. Ber. *89*, 114 (1956).

[4]) *E. Schmidt*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. *246*, 210 (1908); *247*, 141 (1909); *249*, 305 (1911)*; *252*, 89 (1914); *253*, 52 (1915).

[5]) *P. Rabe* u. Mitarb., Liebigs Ann. Chem. *350*, 180 (1906); *364*, 330 (1909); *365*, 353, 379 (1909)*; *377*, 223 (1910); Ber. dtsch. chem. Ges. *81*, 139 (1948)**.

[6]) *H. Auterhoff* und *H. J. Roth*, Ang. Chem. *67*, 426 (1955); Vortragsref. i. Mitt. dtsch. pharmaz. Ges. *26*, 7 (1956).

Art bei allen von uns untersuchten Ephedrin-Analogen stets gleichartig; aus Ephedrin z. B. entsteht durch Einwirkung konzentrierter Phosphorsäure als Carbonylverbindung nur Phenylaceton:



Unterschiedlich ist in der Reihe der Ephedrin-Abkömmlinge der Grad der Spaltbarkeit. Uns interessierte die Abhängigkeit von der Konstitution und wir untersuchten besonders eingehend die in der Tabelle 1 berücksichtigten Verbindungen.

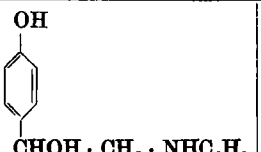
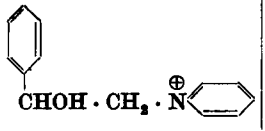
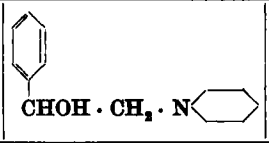
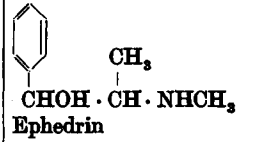
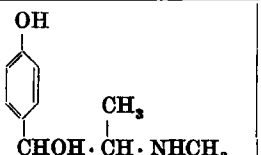
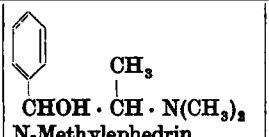
Tabelle 1.

Ephedrin-Derivate zur Untersuchung der Abhängigkeit des Spaltungsverlaufs von der Konstitution*)

	Phenyl-Derivate	p-Hydroxyphenyl-Derivate	m-Hydroxyphenyl-Derivate
Amino-äthanol-Derivate	CHOH · CH_2 · NH_2 Apophedrin (R.)		
Methyl-amino-äthanol-Derivate	CHOH · CH_2 · $NHCH_3$	CHOH · CH_2 · $NHCH_3$ Sympatol (B.)	CHOH · CH_2 · $NHCH_3$ Adrianol (B.)
Dimethyl-amino-äthanol-Derivate	CHOH · CH_2 · $N(CH_3)_2$		
Aethyl-amino-äthanol-Derivate			CHOH · CH_2 · NHC_2H_5 Effortil (B.)

*) Wir danken den Firmen *C. H. Boehringer Sohn*, Ingelheim a. Rh., *Riedel-de Haen A.G.*, Seelze bei Hannover, und den *Temmler-Werken*, Hamburg, für die freundliche Überlassung von Reinsubstanzen. — B = C. H. Boehringer Sohn; R = Riedel-de Haen A.G.; H = Farbwerke Hoechst, Frankfurt a. M.-Hoechst.

Fortsetzuug von Tabelle 1

	Phenyl-Derivate	p-Hydroxyphenyl-Derivate	m-Hydroxyphenyl-Derivate
Butyl-amino-äthanol-Derivate		 Vasculat (B.)	
Pyri-dinium-äthanol-Derivate			
Piperidino-äthanol-Derivdte			
Methyl-amino-propanol-Derivate	 Ephedrin	 Suprifen (H.)	
Dimethyl-amino-propanol-Derivate	 N-Methylephedrin		

Zur Beurteilung der bei der Spaltung entstehenden Stoffe wurden folgende analytische Methoden angewandt:

1. Ultraviolett-Spektrophotometrie.

α-Carbonylverbindungen haben kürzerwellige und ausgeprägtere Absorptionsmaxima als die entsprechenden β-Carbonylverbindungen. Als Beispiel zeigt die Abb. 1 die UV-Absorptionskurven von Ephedrin, Propiophenon und Phenylaceton.

2. 2,4-Dinitrophenylhydrazone.

Die von uns untersuchten α-Carbonylverbindungen gaben rote bis orangenrote 2,4-Dinitrophenylhydrazone, die entsprechenden β-Carbonylverbindungen gelbe. Gemische sind an ihrer Färbung nicht zu erkennen. Eine Trennung ist aber oft papierchromatographisch möglich. Wir benutzten unter anderem als Lösungsmittel ein Methanol-Eisessig-Gemisch (9,25 + 0,75). Papier: Schleicher-Schüll 2043 b Mgl. Die Flecken sind bei gewöhnlichem Licht gelb bis orange und im UV-Licht bräunlich. Das 2,4-Dinitrophenyl-

hydrazon des Propiophenons hatte unter den angegebenen Versuchsbedingungen einen RF-Wert von 0,75, das des Phenylacetons von 0,83.

3. Der Gehalt verschiedener Fraktionen an Carbonylverbindungen wurde außer auf spektrophotometrischem Wege auch titrimetrisch mit Hydroxylaminhydrochlorid in alkoholischer Lsg. ermittelt [7]).

4. Der Gehalt an eventuellen Hydroxylgruppen-haltigen Spaltstücken wurde durch Acetylierung bestimmt.

5. Auf eventuell anwesende Epoxyde wurde nach *H. Lohmann* [8]) durch Umsetzung mit Pyridin und Picolin geprüft; quantitative Bestimmungen führten wir mit ätherischer Salzsäure durch [9]).

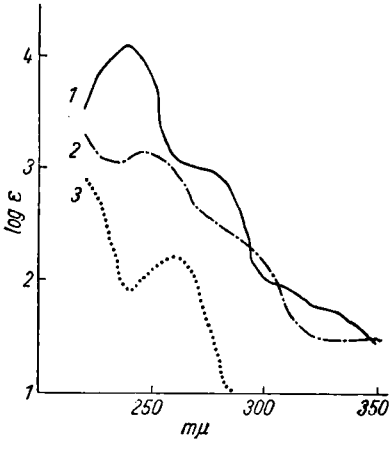


Abb. 1. UV-Absorptionskurven des Ephedrins u. verwandter Carbonylverbindungen.
– – – 1. Propiophenon
— . — 2. Phenylaceton
..... 3. Ephedrin

Zur Hydramin-Spaltung 2-ter Art wurde die Base gewöhnlich einige Stunden lang mit der 10-fachen Menge 91—95%ig. Phosphorsäure am Rückflußkühler auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser verdünnt und die saure wäßrige Lösung wiederholt mit Äther extrahiert. Aus dem Äther ließen sich ölige Rückstände gewinnen, die zu etwa 40—50% aus der Carbonylverbindung bestanden. Hält man die Versuchsbedingungen konstant, so ist die gebildete Menge an Carbonylverbindung ein ungefährer Maßstab für die Spaltbarkeit der Base. Die Tabelle 2 gibt für eine Reihe von Ephedrin-Abkömmlingen die Mengen der sich bildenden Carbonylverbindungen bei einer Erhitzungsdauer von 3 Stunden an.

Aus den Ergebnissen lassen sich für die Hydramin-Spaltung 2-ter Art folgende Schlußfolgerungen ziehen:

1. p-Hydroxy-Verbindungen sind am leichtesten zu spalten. Der Einfluß der p-Hydroxy-Substitution ist besonders klar aus der Gegenüberstellung von Ephedrin und Suprifen zu ersehen, die sich nur durch die paraständige OH-Gruppe unterscheiden. Es spielt dabei auch keine wesentliche Rolle, ob es sich um ein Aethanol-Derivat (wie Sympatol) oder ein Propanol-Derivat (wie Suprifen) handelt. Aus diesem Grunde ist auch die gegenüber Ephedrin bedeutend leichtere Spaltbarkeit der m-Hydroxy-Verbindungen auf die OH-Substitution zurückzuführen und nicht darauf, daß Adrianol und Effortil Aethanol-Derivate sind.

[7]) *Houben-Weyl*-Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., Bend II, S. 459, Thieme Verlag, Stuttgart 1953.
[8]) *H. Lohmann*, Zschr. Angew. Chem. *52*, 407 (1939); J. prakt. Chem. *153*, 57 (1939).
[9]) *Houben-Weyl*-Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., Band II, S. 430, Thieme Verlag, Stuttgart 1953.

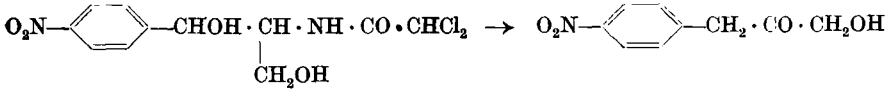
Tabelle 2.

Bei der Phosphorsäurespaltung entstehende Carbonylverbindungen

Substanz (vgl. Tabelle 1)	Nach 3stünd. Spaltung entstehende Menge an Carbonylverbindung in %*)	Carbonylverbindung	Schmp. der 2,4-Dinitrophenyl-hydrazone
Ephedrin	1,9	Phenylaceton	155—156,5°
N-Methyl-ephedrin	2,3	„	„
Phenyl-piperidino-aethanol	3,4	Phenylacetaldehyd	121—121,5°
Phenyl-pyridinium-aethanol	4,2	„	„
Phenyl-methylamino-aethanol	6,3	„	„
Phenyl-dimethylamino-aethanol	6,8	„	„
Adrianol	17,0	m-Hydroxyphen-yl-acetaldehyd	144—145°
Effortil	20,6	„	„
Suprifen	38,2	p-Hydroxyphen-yl-aceton	175—177°
Sympatol	41,1	p-Hydroxyphen-yl-acetaldehyd	183—184°
Vasculat	44,4	„	„
Apophedrin	99	Phenylacetaldehyd	121—121,5°

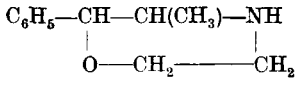
*) Die Werte wurden UV-spektrophotometrisch ermittelt und stimmen mit den durch Oximierung erhaltenen gut überein.

Das in diesem Zusammenhang interessierende Brenzkatechin-Derivat Adrenalin konnte mit der gleichen Methodik nicht untersucht werden, da es sich beim Erhitzen mit Phosphorsäure schnell verfärbt und zersetzt. Interessant war weiter das durch eine p-Nitro-Gruppe substituierte Chloramphenicol; es zersetzte sich unter den angewandten Versuchsbedingungen zu etwa 11% in die β-Carbonylverbindung, die als α-Ketol Triphenyltetrazoliumchlorid in alkalischem Milieu zum roten Formazan-Derivat reduziert:



2. Die Art der Substitution am Stickstoff ist für die Phosphorsäure-Spaltung von relativ geringer Bedeutung. Ephedrin und N-Methylephedrin, Adrianol (=N-Methyl-Derivat) und Effortil (=N-Äthyl-Derivat), Sympatol (=N-Methyl-Derivat) und Vasculat (=N-Butyl-Derivat) werden jeweils gleich gespalten. Eine Ausnahme bildet das durch eine unsubstituierte Aminogruppe gekennzeichnete, sehr reaktionsfähige Apophedrin. N-Methyl-, N-Dimethyl-apophedrin sowie Phenyl-piperidino- und Phenyl-pyridinium-aethanol sind dagegen wieder bedeutend schwerer zu spalten.

3. Wenn die alkoholische Hydroxylgruppe aetherartig gebunden ist wie z. B. im Preludin (*C. H. Boehringer* Sohn, Ingelheim a. Rh.), so läßt sich die Verbindung unter den üblichen Bedingungen der Phosphorsäure-Spaltung nicht zerlegen:



Einen Sonderfall stellen die Chinaalkaloide dar, die durch Phosphorsäure praktisch nicht gespalten werden. Eine maximale Spaltung ist bei diesen nach *Rabe* mit verdünnter Essigsäure zu erreichen. die ihrerseits Ephedrinabkömmlinge nicht zu spalten vermag. Die Hydraminspaltung der Chinaalkaloide kann darum wohl auch in Bezug auf den Reaktionsmechanismus nicht ohne Weiteres mit der Spaltung der Ephedrinabkömmlinge verglichen werden.

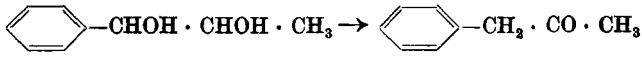
4. In der Reihe der ephedrinähnlichen Sympathomimetica deutet sich ein ungefährer Zusammenhang zwischen Spaltbarkeit und pharmakologischer Wirkung an; so wirkt z. B. das schwer zu spaltende Ephedrin länger als das leichter reagierende Sympatol.

Da die „Hydramin-Spaltung", wie wir heute wissen, einen verschiedenartigen Verlauf nehmen kann, sind die für die Reaktion im Laufe der Zeit von verschiedenen Autoren vorgeschlagenen Reaktionsmechanismen nicht allgemein gültig. Wir haben uns mit weitgehender Beschränkung auf die Phosphorsäure-Spaltung der Ephedrin-Abkömmlinge bemüht, Zwischen- oder Nebenprodukte der Reaktion zu erfassen, um daraus Anhaltspunkte für den Ablauf der Spaltung zu erhalten.

Neben dem Amin-Derivat und der Carbonylverbindung konnten wir nur eine weitere Substanz isolieren und diese als Glykol identifizieren. Aus Ephedrin entsteht z. B. neben Methylamin und Phenylaceton Phenylpropylenglykol: $C_6H_5 \cdot CHOH \cdot CHOH \cdot CH_3$. Zur Gewinnung des Glykols wird Ephedrin 6 oder mehr Stunden mit Phosphorsäure auf 100° erhitzt, die Lösung mit Wasser verdünnt und zur Entfernung des gebildeten Phenylacetons mit Äther ausgeschüttelt. Extrahiert man anschließend mehrere Male mit Chloroform, so wird nach dem Abdestillieren des Chloroforms im Vakuum ein honigartiges Produkt gewonnen, das nach Entfernen der letzten Reste des Lösungsmittels erstarrt. Nach sorgfältigem Trocknen über P_2O_5 kann die Substanz aus wenig Aethanol-Äther-Gemisch unter Zugabe einer Spur Petroläther in Blättchen kristallisiert werden, die bei 90—92° schmelzen*). Das so gewonnene Phenylpropylenglykol ist mit einem synthetisch aus Propiophenon über das Isonitroso-propiophenon und Phenylmethyldiketon gewonnenen Produkt identisch. — Auch die mit Äther ausgeschüttelten Fraktionen enthalten neben Phenylaceton Phenylpropylenglykol. Bestimmt man den Gehalt des Gemisches an Phenylaceton UV-spektrophotometrisch oder durch Titration mit Hydroxylamin und den Gehalt an Phenylpropylenglykol durch Acetylierung, so erhält man praktisch 100%. Wird das mit Äther ausgeschüttelte Gemisch einige

*) Die Substanz entspricht dem „β-Glykol" von *Th. Zincke* und *K. Zahn* (Ber. dtsch. chem. Ges. *43*, 849 (1910)).

Tage an der Luft stehen gelassen, so geht das gesamte Glykol in das auch gegenüber Propiophenon energieärmere Phenylaceton über:



Alle bei der Phosphorsäurespaltung auf verschiedene Weise gewonnenen Fraktionen wurden auf eventuelle Anwesenheit von Epoxyden geprüft, denn *E. Schmidt*[4] hat seinerzeit bei der durch trockenes Erhitzen durchgeführten „Keton-Spaltung" die Bildung von Phenylpropylenoxyd nachgewiesen. Epoxyde konnten wir bei der Phosphorsäurespaltung weder mit der *Lohmann*schen[8]) Reaktion noch durch Umsetzung mit ätherischer Salzsäure[9]) nachweisen.

Wurde dagegen Ephedrinhydrochlorid unter den von *E. Schmidt* angewandten Bedingungen gespalten, so gab das Spaltstück mit Pyridin oder β-Picolin positive Reaktionen. Mit ätherischer Salzsäure wurde in einer solchen Fraktion ein Gehalt von etwa 20% Phenylpropylenoxyd und durch Oximierung ein Gehalt von 63% Ketoverbindung festgestellt. Die von *E. Schmidt* angewandte Reaktion der Umsetzung des Epoxydes mit absolut-alkoholischer Trimethylaminlösung ist in unserem Falle nicht beweisend, denn die Reaktion gestattet keine Unterscheidung vom entsprechenden Glykol. Setzt man z. B. Phenylpropylenglykol mit alkoholischen Alkylaminlösungen unter Druck um, so kommt es ebenfalls zur Addition des Amins.

Da *F. Kröhnke* und *A. Schulze* bei der Spaltung von 1-Phenyl-2-piperidino-aethanol (1) angenommen haben, daß vorübergehend Phosphorsäureester gebildet werden könnten, haben wir auch auf Ester geprüft. Sofort nach der Umsetzung mit Phosphorsäure ist der Gehalt an Carbonylverbindungen am geringsten. Läßt man einige Zeit in wäßrigem Milieu stehen, so steigt der Gehalt an. Wenn dieser Anstieg auf Hydrolyse von Estern zurückzuführen wäre, dann müßte in alkalischem Milieu der Gehalt an Carbonylverbindung bedeutend schneller ansteigen. Wie die Abb. 2 zeigt, ist dies nicht der Fall. —

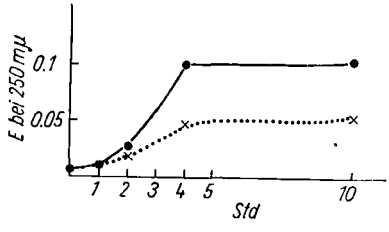
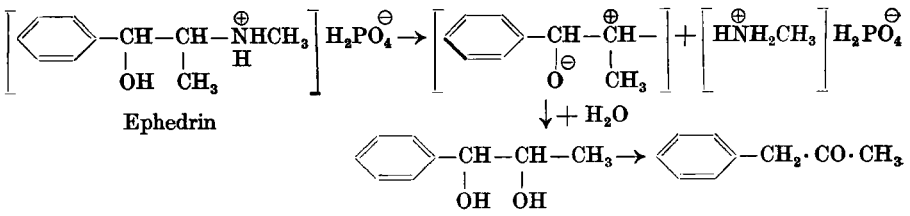


Abb. 2. Die Bildung von Carbonylsubstanz aus Ephedrin in saurem u. alkalischem Milieu.
——— sauer ..... alkalisch

Wenn der erste Schritt der Hydraminspaltung 2-ter Art eine Wasserabspaltung wäre, so müßte eine ungesättigte Verbindung entstehen, die in Konjugation zum aromatischen Ring eine Doppelbindung enthielte. Um diese Möglichkeit zu überprüfen, haben wir verschiedene Ansätze während der Reaktion laufend UV-spektrophotometrisch kontrolliert. Die Absorptionskurven zeigten z. B. im Falle des Ephedrins nur die allmähliche Entstehung von Phenylaceton an.

Nach diesen Versuchen halten wir es für wahrscheinlich, daß die erste Stufe der Hydraminspaltung mit Phosphorsäure eine Protonabspaltung ist, wie sie bereits von *K. Bodendorf* und *W. Ziegler*[2]) und in ähnlicher Form von *P. Rabe* und *W. Schuler*[5]) ** formuliert wurde. Das entstehende Zwitterion wird dann durch Wasseranlagerung als Glykol stabilisiert, aus dem sich allmählich die β-Carbonylverbindung bildet. Ob in der Phase zwischen Zwitterion und Glykol ein labiles Epoxyd auftritt, ließ sich mit unserer Methodik nicht nachweisen.



Ephedrin

Phenylpropylenglykol Phenylaceton

Beschreibung der Versuche

2,4-Dinitrophenylhydrazone.

Reagenslösung: 25,0 2,4-Dinitrophenylhydrazin, 300,0 85%ig. Phosphorsäure, 200,0 Aethanol.

Die in wenig Aethanol gelöste Carbonylverbindung wird mit einem geringen Überschuß an Reagenslösung versetzt und kurze Zeit auf dem Wasserbad erhitzt. Die gebildeten Hydrazone werden nach einigem Stehen mit stark verdünnter wäßriger Phosphorsäure gewaschen und aus mindestens zwei verschiedenen Lösungsmitteln (Aethanol, Essigester, Methanol-Aethanol-Gemisch u. a.) bis zur Konstanz des Schmelzpunktes umkristallisiert.

Epoxyd-Reaktionen nach *Lohmann* (8).

1. 0,2 g Substanz werden mit 0,2 g Pyridin oder β-Picolin 10 bis 12 Std. bei 50° stehen gelassen.

2. 0,2 g Substanz werden in 2 ml Methanol gelöst und mit 0,2 g Pyridin oder β-Picolin 20—24 Std. bei 50° stehen gelassen.

Bei negativem Verlauf der Reaktion bleiben die Ansätze farblos oder färben sich höchstens schwach gelblich, bei positivem Verlauf treten intensiv braunrote Färbungen auf, die beim Ansäuern verschwinden und beim Alkalisieren wieder auftreten.

Quantitative spektrophotometrische Ermittlung des Gehaltes an Carbonylverbindungen.

0,1 g Base wird mit 1 g 91%ig. Phosphorsäure 3 Std. auf dem Wasserbad erhitzt, nach dem Abkühlen mit Wasser auf 10 ml verdünnt, 16 Std. stehen gelassen und danach 5 mal mit je 10 ml Äther ausgeschüttelt. Die Extinktion der vereinigten, auf 50 ml eingestellten ätherischen Lösung wird im UV-Spektrophotometer (Unicam SP 500) bei dem für die entstandene Carbonylverbindung charakteristischem Maximum bestimmt.

Beispiel: 0,1 g Ephedrinbase wurde gespalten. Die ätherische Lösung hatte bei 250 mμ in der 1 cm-Küvette eine Extinktion von 0,313. Eine m/10000-ätherische Lösung von reinem Phenylaceton (0,00671 g in 50 ml) hat bei 250 mμ in der 1 cm-Küvette eine Extinktion von 1,36. Bei der Spaltung entstanden somit 0,001544 g Phenylaceton, was 1,9% der theoretischen Ausbeute entspricht.

2,4-Dinitrophenylhydrazon des Spaltproduktes von Chloramphenicol:
orangefarbene Substanz, Smp. 187—188°.

Phenylpropylenglykol.

	ber.	C 72,0	H 7,95	O 21,1
$C_9H_{12}O_2$	aus Ephedrin gewonnene			
M. G. 150,17	Subst.	70,6	7,98	20,78
	Synthet. Prod.	71,08	7,94	20,82

Acetylierung des aus Ephedrin gewonnenen Phenylpropylenglykols:

$C_{13}H_{16}O_4$	ber. $CH_3 \cdot CO$	36,5		
M. G. 236,26	gef. für versch. Chargen:	1) 37,2	2) 35,9	3) 38,1

Synthese von Propylenglykol.

1. Phenyl-methyl-diketon. 10 g Propiophenon wurden abwechselnd mit kleinen Mengen Amylnitrit und 25%ig. Salzsäure versetzt, bis etwa 18 g Amylnitrit zugegeben waren. Nach halbstündigem Erwärmen auf dem Wasserbade wurde die rötliche, ölige Schicht abgetrennt und 1 Std. lang mit überschüssiger 40%ig. $NaHSO_3$-Lsg. geschüttelt. Die erhaltene Bisulfitverbindung kristallisierte man aus wäßrigem Aethanol um und zerlegte sie durch Wasserdampfdestillation. Ausbeute: 8,1 g eines süßlichen gelben Öles. Kp_{760} 215—218°, Kp_{20} 128—129°. Bis-p-nitro-phenylhydrazon Smp. 163—165°, Bis-2,4-dinitrophenylhydrazon Smp. 168°, Dioxim Smp. 209—210°.

2. Phenyl-propylenglykol. 3 g Phenyl-methyl-diketon wurden in absolutem Aethanol gelöst und in Gegenwart von Raney-Nickel 12 Std. lang hydriert. Nachdem etwa 2 Mol Wasserstoff aufgenommen waren, gab das vorübergehend rötlich gefärbte Produkt immer noch eine positive TTC-Reaktion (—CO—CHOH—). Man gab 0,3 g Platinkatalysator (nach *Adams*) hinzu und setzte die Hydrierung fort. Das Filtrat wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand über P_2O_5 im Vakuum bei 65° getrocknet. Die Substanz ließ sich anschließend aus wenig Aethanol-Äther-Gemisch unter Zugabe einiger Tropfen Petroläther kristallisieren. Ausbeute: 2,11 g Smp. 89—91°.

Anlagerung von Methylamin an Phenylpropylenglykol.

0,8 g Phenylpropylenglykol wurden mit 2 ml 33%ig. wäßtiger Methylaminlösung und 5 ml Aethanol in einem verschlossenen dickwandigen Kölbchen 6 Std. im Autoklaven auf 120° erhitzt. Anschließend wurde der Alkohol und das unverbrauchte Methylamin im Vakuum über Schwefelsäure entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und HCl-Gas eingeleitet. Die ausgeschiedenen Flocken wurden abfiltriert, mit Lauge zerlegt und nochmals als HCl-Salz aus Äther gefällt, wobei sie sich bereits kristallin abschieden. Ausbeute: 0,51 g Smp. 166—168°. N-Gehalt des Hydrochlorides 6,07%.

Prüfung auf Ester als eventuelle Zwischenprodukte.

1. Versuch in saurem Milieu. 0,1 g Ephedrinbase wurde mit 3 g 91%ig. Phosphorsäure 6 Std. lang im Wasserbad erhitzt und das Gemisch mit Wasser auf 50 ml verdünnt. 10 ml dieser Lösung wurden sofort, weitere je 10 ml nach 1, 2, 4 und 10 Std. mit Äther ausgeschüttelt, jeweils mit Äther auf 50 ml eingestellt und die Extinktion bei 250 mμ gemessen. (vgl. Abb. 2).

2. Versuch in alkalischem Milieu. 0,1 g Ephedrinbase wurde mit 3 g 91%ig. Phosphorsäure 6 Std. lang im Wasserbad erhitzt, schnell gekühlt, mit Natronlauge alkalisiert und mit Wasser auf 50 ml verdünnt. 10 ml wurden sofort wieder angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt, weitere je 10 ml nach 1, 2, 4 und 10 Std. wie im Versuch 1. (vgl. Abb. 2).

Prüfung auf eventuelle Bildung ungesättigter Zwischenprodukte.

1 g Ephedrinbase wurde mit 10 g 91%ig. Phosphorsäure versetzt und im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach jeder Std. wurde 1 ml entnommen, mit Wasser auf genau 10 ml verdünnt und sofort die Absorption der verdünnten wäßrigen Lösung zwischen 220 und 320 mμ im Spektrophotometer gemessen; als Vergleichslösung diente wäßrige Phosphorsäurelösung entsprechender Konzentration:

Stunden	Maximum der Absorption	log ε
0	260	2,3
1	255	3,1
3	253	3,15
6	252*)	3,2

*) Das Maximum ist gegenüber reinem Phenylaceton durch die gleichzeitige Anwesenheit von ungespaltenem Ephedrin verschoben.

Die Versuche wurden in der Weise wiederholt, daß man jeweils mit Äther ausschüttelte, um eventuell gebildete N-freie ungesättigte Spaltstücke zu erfassen.

Anschrift: Prof. Dr. *H. Auterhoff*, Würzburg, Geibelstr. 11.

1524. Joachim Knabe*)

Ringsprengungen bei Alkaloiden durch Einwirkung von Chlorkohlensäureäthylester

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Technischen Hochschule Braunschweig

(Eingegangen am 17. Mai 1956)

Die Einwirkung von Chlorkohlensäureäthylester (CKE) auf Alkaloide ist zuerst von *J. Gadamer* und *F. Knoch*[1]) näher untersucht worden. Als Resultat dieser Untersuchungen ergab sich, daß CKE in seiner Wirkung auf tertiäre zyklische Amine dem Bromcyan nahesteht, sein Wirkungskreis aber lange nicht so ausgedehnt ist. Während der Tetrahydroisochinolinring gegen CKE sehr wenig widerstandsfähig ist, werden andere Ringsysteme wie z. B. Chinolin, Isochinolin, Pyridin, Piperidin, Pyrrolidin so gut wie gar nicht angegriffen. CKE wurde daher von *Gadamer* und *Knoch* als Gruppenreagens auf Tetrahydroisochinolinringsysteme in die Alkaloidchemie eingeführt. Die Reaktion mit CKE wird im allgemeinen so ausgeführt, daß man die in Äther oder Chloroform gelöste Base mit einem Überschuß an Reagens in Gegenwart von 15%iger wäßriger Kalilauge schüttelt. Dabei erfolgt meist sehr rasch Acylierung des Stickstoffs unter Sprengung des Isochinolinringes und Abspaltung von Chlorwasserstoff aus dem intermediär gebildeten halogenhaltigen Zwischenprodukt.

Bei Alkaloiden, bei denen der *Hofmann*-Abbau nach mehreren Richtungen verlaufen kann, könnte man beim CKE-Abbau auch einen uneinheitlichen Verlauf erwarten. Das ist aber, wie von *Gadamer* und *Knoch*[1]) am Beispiel des Bulbocapnins gezeigt werden konnte, nicht der Fall. Hier verläuft der *Hofmann*-Abbau zwar in zwei Richtungen[2]) (a + b):

*) Meinem verehrten Lehrer Herrn Prof. Dr. Dr. med. h. c. *F. v. Bruckhausen* in Dankbarkeit zum 70. Geburtstag gewidmet.

[1]) *J. Gadamer* und *F. Knoch*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. *259*, 148 (1921).

[2]) *J. Gadamer*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. *253*, 266 (1915).