

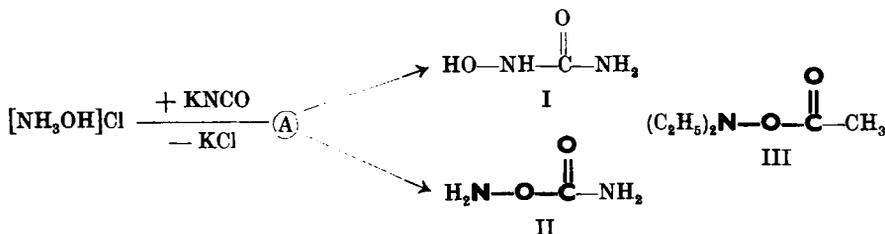
1719. Gerwalt Zinner

### Zur Kenntnis des „Isohydroxylharnstoffs“, seiner Alkyl- und Alkylden-Derivate<sup>1)</sup>

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie  
der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 14. Mai 1958)

„Isohydroxylharnstoff“ wurde schon vor mehr als 50 Jahren bei der Einwirkung von Kaliumcyanat auf Hydroxylammoniumchlorid (im folgenden als Reaktion „A“ bezeichnet) neben Hydroxylharnstoff (I)<sup>2)</sup> aufgefunden<sup>3)</sup>, aber erst vor kurzem durch die Untersuchungen von *Exner*<sup>4)</sup> als O-Carbamyl-hydroxylamin (II) erkannt. Als eine weitere Bestätigung der in ihm enthaltenen N-Oxy-acyl-Bindung darf die Übereinstimmung in der Carbonyl-Absorption des IR-Spektrums mit der kürzlich durch Anlagerung von N,N-Diäthylhydroxylamin an Ketten erhaltenen Verbindung III<sup>5)</sup> angesehen werden<sup>6)</sup>.



Bei der Einwirkung von Aceton auf das Gemisch der bei der Reaktion „A“ gebildeten Umsetzungsprodukte wurde schon von *Conduché*<sup>7)</sup> eine Substanz (Schmp. 119°) erhalten. Die gleiche Verbindung läßt sich auch durch Umsetzung von Aceton mit isoliertem „Isohydroxylharnstoff“ herstellen (s. Versuchsteil), so daß ihr nunmehr die Formel IV<sup>4)</sup> zugeordnet werden kann. Ein weiterer Weg zu ihrer Herstellung besteht darin, daß man eine wäßrige Kaliumcyanat-Lösung in die wäßrige Lösung des salzsauren Acetonoxims eintropfen läßt. Es ist dies ein Ver-

<sup>1)</sup> Zugl. V. Mitt. zur Chemie des N-Hydroxy-piperidins: a) IV. Mitt.: *G. Zinner*, Chem. Ber. 91, 302 (1958); b) III. Mitt.: *G. Zinner*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 291/63, 7 (1958).

<sup>2)</sup> *W. F. C. Dresler* und *R. Stein*, Liebigs Ann. Chem. 150, 242 (1869), zit. nach C. 1369, 357.

<sup>3)</sup> *L. Francesconi* und *A. Parrozzani*, Gazz. chim. ital. 31 II, 334 (1901), zit. nach C. 1902 I, 31.

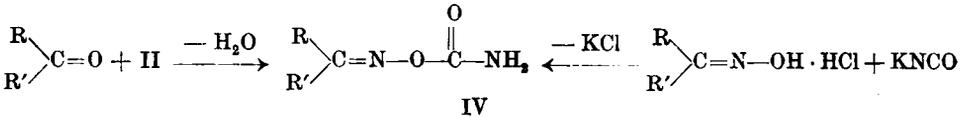
<sup>4)</sup> *O. Exner*, Chem. Listy 50, 2025 (1956); s. a. Collect. czechoslov. chem. Commun. 22, 335 (1957); Chem. Listy 51, 497 (1957).

<sup>5)</sup> *G. Zinner*, Angew. Chem. 69, 204 (1957).

<sup>6)</sup> Privatmitteilung von Herrn Dr. *O. Exner*-Prag; s. a. l. c. 1a).

<sup>7)</sup> *A. Conduché*, Ann. chim. et phys. (8) 12, 533 (1907); 13, 5 (1908).

fahren, das besonders vorteilhaft bei den wasserunlöslichen höheren Ketonen beschritten wird, um eine Umsetzung im heterogenen System zu vermeiden.



Auf diese Weise wurden folgende Alkyliden-Derivate des „Isohydroxylharnstoffs“ erstmals hergestellt:

IV	R	R'	
a)	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Sdp. <sub>0,01</sub> 110—120° (Luftbad); n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,4775
b)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Sdp. <sub>0,01</sub> 130—135° (Luftbad); n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,4751
c)	— [CH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> —	—	Schmp. 124—126° (aus Benzol)
d)	— [CH <sub>2</sub> ] <sub>6</sub> —	—	Schmp. 98—100° (aus Tetrachlorkohlenstoff + Petroläther)

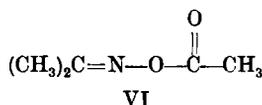
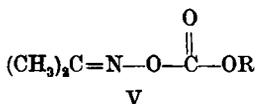
Die kristallisierten Alkylidenverbindungen IV c) und d) wurden auch durch Einrühren der betreffenden cyclischen Ketone in das Umsetzungsprodukt der Reaktion „A“ gewonnen.

Aromatische Ketone (Acetophenon und Benzophenon), für die wegen der nur geringen Wasserlöslichkeit und der Unbeständigkeit der Oxim-Hydrochloride nur dieser direkte Weg aussichtsreich erschien, ließen sich bislang noch nicht in die gesuchten Verbindungen überführen. Dies ist deshalb bemerkenswert, weil aus Benzaldehyd bereits von *Conduche*<sup>7)</sup> die entsprechende Alkyliden-Verbindung hergestellt worden war.

Genau wie die früher untersuchten Acetonoxim-Derivate V und VI<sup>1a)</sup> 8) zeigen auch alle in dieser Mitteilung erwähnten O-carbamylierten Ketoxime die Eigenschaft, aus angesäuerter Kaliumjodid-Lösung Jod auszuschleiden. Nach den bisherigen Untersuchungen scheint die Jodausscheidung jedoch hierbei nicht wie bei jenen immer im genau äquivalenten Verhältnis zu stehen und benötigt auch längere Reaktionszeiten. Besonderes Interesse verdient die Feststellung, daß auch „Isohydroxylharnstoff“ selbst Jod freimacht; im Mittel wurden 1,85 Äquivalente gefunden.

Dies deutet darauf hin, daß bei der sauren Hydrolyse der Alkyliden-Derivate IV in Umkehr zur Bildungsgleichung zunächst „Isohydroxylharnstoff“ entstehen dürfte, und läßt eine gleichartige Primärsplaltung auch bei den O-carbalkoxylierten (V) und O-acetylierten (VI) Ketoximen wahrscheinlich erscheinen. Die bisherige Auffassung<sup>8)</sup>, daß die Hydrolyse dieser Verbindungen im Primärschritt zu einem Acyloxonium-Ion führt, dem als potentieller Persäure die oxydierenden Eigenschaften zukämen, bildet demnach nicht die einzige Möglichkeit zur Erklärung dieser Erscheinungen. Der Zeitpunkt für eine ausführliche Diskussion des Hydrolyseverlaufs scheint mir aber erst dann gegeben zu sein, wenn die Ergebnisse der Untersuchungen über N-(Mono-)alkylierte O-Acyl-hydroxylamine vorliegen, mit deren Herstellung bereits begonnen wurde.

<sup>8)</sup> G. Zinner, *Angew. Chem.* 69, 480 (1957).



Durch die Jodausscheidung des „Isohydroxylharnstoffs“ ist eine gute Unterscheidungsmöglichkeit auch der in Lösung befindlichen Substanz gegenüber dem bis vor kurzem als stereomer<sup>8)</sup> bzw. tautomer<sup>7)</sup> <sup>9)</sup> gehaltenen Hydroxylharnstoff I gegeben, der diese Jodausscheidung nicht zeigt. An Einfachheit der Ausführung übertrifft sie die bisher einzige dafür verfügbare Methode der polarographischen Messung<sup>11)</sup> bei weitem. Diese neue jodometrische Methode erlaubte auch einen Einblick in das Ergebnis der Reaktion „A“: Auf Grund einer einfachen Überlegung kam schon *Kofod*<sup>11)</sup> zu dem Schluß, daß die beiden isomeren Reaktionsprodukte vermutlich im Verhältnis 1 : 1 gebildet würden, und die spätere polarographische Messung zeigte ein Verhältnis zwischen 1 : 1 und 2 : 1<sup>12)</sup>. Die jodometrische Analyse des Reaktionsgemisches ergab tatsächlich einen Gehalt von etwa 50% II, welcher überdies in guter Übereinstimmung mit der Menge der präparativ isolierten Isopropyliden-Verbindung (IV: R=R'=CH<sub>3</sub>), nämlich 48% d. Th. steht. Diese Verbindung entsteht also, bezogen auf II, in sehr guter Ausbeute, was auch bei der direkten Einwirkung von Aceton auf II der Fall ist.

Es ließ sich ferner auch zeigen, daß der jodometrisch bestimmte Gehalt an II im Umsetzungsprodukt der Reaktion „A“ praktisch gleich groß war, wenn man die Reaktion so ausführte, daß die Lösungen beider Reaktanten auf  $-10^\circ$  abgekühlt und in einem Guß zusammengegeben (wobei die Temperatur auf  $+5^\circ$  anstieg), statt bei einer konstanten Temperatur von  $-10^\circ$  umgesetzt wurden. Selbst durch Zusammengeben der nur auf  $0^\circ$  abgekühlten Lösungen (Temperaturerhöhung auf  $+20^\circ$ ) wurde der Gehalt an II nur um 7% vermindert; bei Zusammengeben bei Zimmertemperatur (Anstieg auf  $+45^\circ$ ) jedoch trotz sofortiger Abkühlung auf  $+20^\circ$  um 22%. Dies beruht offenbar auf der leichten Zersetzlichkeit von II in wäßriger Lösung bei höherer Temperatur: Während nämlich der Gehalt des bei Zimmertemperatur aufbewahrten Umsetzungsproduktes der Reaktion „A“ an II noch nach 5 Stunden der gleiche wie unmittelbar nach der Herstellung war und sich erst innerhalb von 48 Stunden um 41% verminderte, erfolgte beim Aufbewahren bei  $40^\circ$  dagegen bereits nach 5 Stunden eine Abnahme um 55%.

Der in Substanz isolierte „Isohydroxylharnstoff“ zeigte in wäßriger Lösung ähnliche Eigenschaften. In salzsaurer Lösung ist die Beständigkeit noch wesentlich erhöht<sup>13)</sup>:

<sup>9)</sup> Hierzu s. a. *H. Kofod*, Acta chem. scand. 7, 274 (1953); *C. D. Hurd* und *L. U. Spence*, J. Amer. chem. Soc. 49, 266 (1927).

<sup>10)</sup> *H. Kofod*, Acta chem. scand. 9, 455 (1955).

<sup>11)</sup> *H. Kofod*, Acta chem. scand. 7, 938 (1953).

<sup>12)</sup> *H. Kofod*, Acta chem. scand. 10, 256 (1956).

<sup>13)</sup> Auch *Kofod*<sup>11)</sup> erkannte mittels polarographischer Messung die hohe Beständigkeit von „Isohydroxylharnstoff“ in 0,5 n HCl. Über Säure-Base-Eigenschaften s. a. *H. Kofod* und *T.-Y. Huang*, Acta chem. scand. 8, 494 (1954).

## Gehalt verschiedener Lösungen von „Isohydroxylharnstoff“:

Die Gehaltsbestimmung erfolgte jodometrisch nach dem im Versuchsteil angegebenen Verfahren. Die Zahlen beziehen sich auf Äquivalente ausgeschiedenen Jods.

Aufbewahrungszeit der Lösung (in Stunden)	Lösungsmittel und Temperatur					
	Wasser		0,1 n HCl		1,0 n HCl	
	+ 20°	+ 40°	+ 20°	+ 40°	+ 20°	+ 40°
1	1,78	1,52	1,81	1,68	1,82	1,82
4	1,70	1,11	1,78	1,52	1,84	1,82
8	1,62	0,68	1,76	1,22	1,84	1,82
24	1,46		1,72		1,83	
48	1,19		1,63		1,84	
72	0,96		1,49		1,82	
96	0,76		1,46		1,83	
144	0,42		1,26		1,83	

Bemerkenswert erscheint die Beständigkeit in 1 n HCl selbst bei einer Aufbewahrungstemperatur von + 40°.

Außer diesen praktischen Anwendungen verdient die Tatsache, daß „Isohydroxylharnstoff“ auf angesäuerte Jodid-Lösung oxydierend wirkt, auch insofern Interesse, als dieses unterschiedliche Verhalten zu I die früher diskutierten Strukturen beider Verbindungen als bloßer Stereoemerer oder Tautomerer ausschließt und eine weitere Bestätigung für die Richtigkeit der *Exnerschen* Formulierung des „Isohydroxylharnstoffs“ als O-Carbamyl-hydroxylamin (II)<sup>4)</sup> darstellt. Die von mir vertretene Auffassung dieser Verbindung als „Peroxykohlen säure-diamid“<sup>1a)</sup> hat dadurch ebenfalls eine Bestätigung erfahren, die sie über eine rein formale Betrachtung hinaushebt.

Für die Herstellung von „Isohydroxylharnstoff“ wurde ein den bisher bekannten Methoden an Einfachheit und Zeitaufwand überlegenes Verfahren entwickelt, welches allerdings mit nur 10% eine geringere Ausbeute ergibt. Es wird dabei ein inniges Gemisch von Hydroxylammoniumchlorid und Kaliumcyanat im Besson-Aufsatz mit Äther extrahiert.

Acylierungsreaktionen an freiem Hydroxylamin und seinen Mono-alkyl-Derivaten führen bevorzugt zu N-acylierten Produkten, so z. B. auch die der Reaktion „A“ entsprechende Einwirkung von freier Isocyan säure auf freies Hydroxylamin in absol. Äther<sup>14)</sup>. Daß die Acylierung bei der Reaktion „A“ selbst — wie oben ausgeführt — etwa zur Hälfte am Sauerstoff erfolgt, dürfte darauf zurückzuführen sein, daß hierbei als reaktives Agens das Hydroxylammonium-Ion fungiert. Aus dem gleichen Grunde läßt sich auch bei der von *Sommer*<sup>15)</sup> gefundenen Acylierung von Hydroxylammoniumsalzen mit Chlorsulfonsäure nur ein O-Acylierungsprodukt, nämlich die Sulfoperamidsäure  $H_2N-O-SO_2-OH$  isolieren.

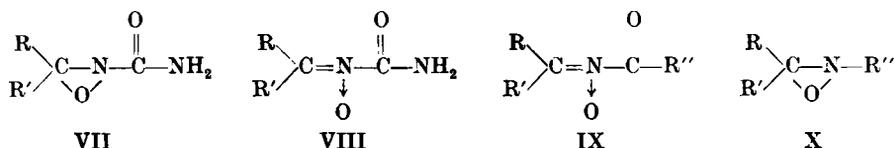
Für die Verbindungen des Formeltyps IV wurden bereits früher 2 Formulierungen angegeben: VII und VIII. Struktur VII<sup>7)</sup> 16) besitzt wegen des in ihr for-

<sup>14)</sup> H. Kofod, Acta chem. scand. 10, 256 (1956).

<sup>15)</sup> F. Sommer, O. F. Schulz und M. Nassau, Z. anorg. allg. Chem. 147, 142 (1925).

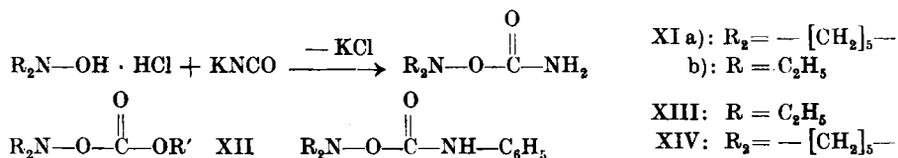
<sup>16)</sup> A. Conduché, Ann. chim. et phys. (8) 13, 91 (1908).

mulierten Oxaziran-Ringes heute wieder einiges Interesse, wurde jedoch bereits von *v. Auwers*<sup>17)</sup> auf Grund der gemessenen Molrefraktionen verworfen. Der von diesem Autor vorgeschlagenen Nitronformel VIII andererseits widersprechen nicht nur die Ergebnisse der Untersuchungen von *Exner*<sup>4)</sup> 18) und dieser Arbeit, nach denen die Formel II der Grundverbindung als bewiesen anzusehen ist, sondern auch noch die Tatsache, daß m. W. ganz allgemein N-Acyl-oxime IX nicht bekannt<sup>19)</sup> und Versuche zu ihrer Herstellung ohne Erfolg geblieben sind<sup>18)</sup>.



Obwohl die N-Oxy-acyl-Struktur für die Alkyliden-Verbindungen als bewiesen gelten darf, wurden die an den bisher bekannt gewordenen N-Alkyl-Oxaziranen X gemachten Erfahrungen zur experimentellen Überprüfung der Möglichkeit einer Oxaziran-Struktur angewandt. Der „aktive Sauerstoff“<sup>22)</sup> solcher Verbindungen läßt sich in ätherischer Lösung auf Triphenylphosphin übertragen<sup>23)</sup>; die Verbindungen V und VI zeigten jedoch keine gleichartige Reaktion. Damit dürfte auch dem etwaigen Einwand begegnet sein, daß deren Jodausscheidung durch eine Oxaziran-Struktur hervorgerufen werden könnte. Im Analogieschluß gilt dies auch für die Verbindungen IV, deren Löslichkeitsverhältnisse es leider nicht gestatteten, diese Prüfung unter gleichen Bedingungen vorzunehmen.

Durch die Umsetzung von salzsauren N,N-Dialkyl-hydroxylaminen mit Kaliumcyanat konnten jetzt auch erstmals Dialkyl-Derivate des „Isohydroxylharnstoffs“ erhalten werden. Bei diesen Verbindungen XI handelt es sich um die den Estern XII<sup>1a)</sup> 5) entsprechenden Amide, die mit einem Phenyl-Substituenten am anderen Stickstoffatom bereits früher hergestellt worden sind (XIII<sup>1a)</sup> und XIV<sup>24)</sup>).



Die Verbindungen XI sind wesentlich beständiger als die Grundverbindung II, die als ausgesprochen thermolabil beschrieben ist<sup>10)</sup> 25), wengleich dies wohl auch nicht in dem angegebenen hohen Maße zutrifft, was ihr mehrstündiges Verweilen

<sup>17)</sup> *K. v. Auwers* und *B. Ollens*, Ber. dtsh. chem. Ges. 57, 446 (1924), näml. S. 453.

<sup>18)</sup> *O. Exner*, Chem. Listy 50, 779 (1956); s. a. Collect. czechoslov. chem. Commun. 21, 1500 (1956).

<sup>19)</sup> Bei dem angeblichen N-Benzoyl-acetonoxim von *J. Schmidt*<sup>20)</sup> handelt es sich ebenfalls um ein O-Benzoyl-Derivat<sup>21)</sup>.

<sup>20)</sup> *J. Schmidt*, Ber. dtsh. chem. Ges. 31, 3225 (1898).

<sup>21)</sup> *O. Exner*, Chem. Listy 48, 1634 (1954); s. a. Collect. czechoslov. chem. Commun. 20, 1360 (1955).

<sup>22)</sup> *W. D. Emmons*, J. Amer. chem. Soc. 78, 6208 (1956).

<sup>23)</sup> *L. Horner* und *E. Jürgens*, Chem. Ber. 90, 2184 (1957).

<sup>24)</sup> *F. Haase* und *R. Wolfenstein*, Ber. dtsh. chem. Ges. 22, 3101 (1889).

<sup>25)</sup> Siehe auch *H. Kojod* und *T.-Y.-Huang*, Acta chem. scand. 8, 485 (1954).

bei der Extraktion im Wasserbad von  $+50^{\circ}$  zeigt. Mit angesäuerter Kaliumjodid-Lösung reagieren die N,N-Dialkyl-Derivate nicht in der gleichen Weise wie die nicht alkylierte Grundverbindung II selbst. Auf dieses unterschiedliche Verhalten werde ich in der an anderer Stelle vorgesehenen ausführlichen Diskussion des Hydrolyseverlaufes eingehen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Bad Godesberg, gilt mein Dank für die Unterstützung dieser Arbeit durch eine Sachbeihilfe.

### Beschreibung der Versuche

#### „Isohydroxylharnstoff“, O-Carbamyl-hydroxylamin (II)

1. 7,0 g Hydroxylammoniumchlorid und 8,2 g Kaliumcyanat wurden in einem geräumigen Mörser gut zerstoßen und innig vermischt. Das nach Zutritt von Luftfeuchtigkeit leicht klumpig gewordene Pulver wurde sodann in eine Extraktionshülse gegeben und im *Besson*-Aufsatz mit siedendem Äther extrahiert. Nach einigen Stunden wurden die an der Gefäßwand ausgeschiedenen Kristalle entnommen. Schmp.  $66-68^{\circ}$ . Ausb. 1,10 g (14% d. Th.). Die so erhaltenen Kristallblättchen wurden erneut in der gleichen Weise extrahiert. Schmp.  $68-70^{\circ}$ . Ausb. 0,78 g (10% d. Th.).

$\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}_2$ (76,1)	Ber.: C 15,79	H 5,30	N 36,84
	Gef.: „ 16,04	„ 4,46	„ 36,66

Jodausscheidung: Eine Menge von jeweils 0,5–1,0 mMol wurde in eine Lösung von 2,0 g KJ und 1 ccm 6 n HCl in 20 ccm Wasser eingebracht und 30 Min. im verschlossenen Jodzählkolben bei einer Temp. von  $+60^{\circ}$  belassen. In entsprechender Weise wurde eine Blindprobe angesetzt. Nach dem Erkalten wurde das ausgeschiedene Jod mit  $n/10 \text{ Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  titriert. Es wurden 1,80–1,90 Äquivalente Jod gefunden.

2. Zu einer Lösung von 7,0 g Hydroxylammoniumchlorid in 15 ccm Wasser wurde unter ständigem Rühren bei  $-10^{\circ}$  eine kalt bereitete Lösung von 8,2 g Kaliumcyanat in 20 ccm Wasser zutropfen gelassen. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch in ein 50-ml-Meßkölbchen überführt, auf  $+20^{\circ}$  temperiert und zur Marke aufgefüllt. Jeweils 20 ccm (= 0,04 Mol) wurden in zwei 100-ml-Meßkölbchen A und B überführt und mit Wasser zur Marke aufgefüllt. Kölbchen A wurde bei  $+20^{\circ}$ , Kölbchen B bei  $+40^{\circ}$  aufbewahrt. Zur Bestimmung der wie oben angegeben durchgeführten Jodausscheidung gelangten jeweils 5 ccm (= 0,002 Mol). Berechneter Verbrauch an  $n/10 \text{ Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ : 40 ccm.

#### Kölbchen A: Gemessener Verbrauch

15 Min. nach Beendigung der Reaktion	18,9 ccm
5 Stdn. nach Beendigung der Reaktion	18,8 ccm
24 Stdn. nach Beendigung der Reaktion	15,2 ccm
48 Stdn. nach Beendigung der Reaktion	11,1 ccm

#### Kölbchen B: Gemessener Verbrauch

30 Min. nach Einbringen in den Thermostaten	17,0 ccm
2 Stdn. nach Einbringen in den Thermostaten	13,6 ccm
5 Stdn. nach Einbringen in den Thermostaten	8,5 ccm

3. Die Lösungen von 2,8 g Hydroxylammoniumchlorid in 10 ccm Wasser und 3,3 g Kaliumcyanat in 10 ccm Wasser wurden

- auf  $-10^{\circ}$  temperiert
- auf  $0^{\circ}$  temperiert
- bei Zimmertemperatur

in einem 100-ml-Meßkölbchen zusammengegeben und Ansatz c) anschließend sofort mit Eiswasser gekühlt. Nach dem Temperieren auf  $+20^{\circ}$  wurde zur Marke aufgefüllt. Zur Bestimmung der wie oben angegeben durchgeführten Jodausscheidung gelangten jeweils 5 ccm (= 0,002 Mol). Sie erforderten einen Verbrauch von

- a) 18,7 ccm n/10  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$
- b) 17,4 ccm
- c) 14,6 ccm.

Gehaltsabnahme verschiedener Lösungen von „Isohydroxylharnstoff“: 1,8307 g der nach 1. frisch hergestellten Substanz wurden in einem 50-ml-Kölbchen bei  $20^{\circ}$  mit Wasser zur Marke aufgefüllt. Jeweils 7,5 ccm wurden in sechs 50-ml-Kölbchen überführt und

- A. mit Wasser zur Marke aufgefüllt;
- B. mit 40 ccm Wasser und 0,835 ccm 6 n HCl versetzt und mit Wasser zur Marke aufgefüllt;
- C. mit 30 ccm Wasser und 8,35 ccm 6 n HCl versetzt und mit Wasser zur Marke ausgefüllt;
- D. mit 40 ccm Wasser von  $40^{\circ}$  versetzt und nach dem Temperieren auf  $+40^{\circ}$  zur Marke aufgefüllt;
- E. wie B, und F. wie C. behandelt, aber jeweils vor dem Auffüllen zur Marke auf  $+40^{\circ}$  temperiert.

Die Kölbchen A. bis C. wurden bei  $+20^{\circ}$ , die Kölbchen D. bis F. bei  $+40^{\circ}$  gehalten. Nach bestimmten Zeiten wurden 5 ccm entnommen, deren Jodausscheidung in der oben angegebenen Weise untersucht wurde. Die Jodausscheidung wurde in Äquivalente umgerechnet und ist in der Tabelle des theoretischen Teils zusammengefaßt.

#### N-Alkyliden-O-carbamyl-hydroxylamine

O-Carbamyl-acetonoxim (IV:  $\text{R} = \text{R}' = \text{CH}_3$ )

1. 7,3 g Acetonoxim wurden in 20 ccm Wasser unter Eiskühlung mit 8,5 ccm 12 n HCl und anschließend bei  $-10^{\circ}$  tropfenweise und unter Rühren mit einer kalt bereiteten Lösung von 8,2 g Kaliumcyanat in 20 ccm Wasser versetzt. Die abgeschiedenen Kristalle wurden nach dem Trocknen i. V. aus Benzol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmelzpunkt  $119^{\circ}$ . Ausb. 11,0 g (94% d. Th.).

2. Eine Lösung von 7,0 g Hydroxylammoniumchlorid in 15 ccm Wasser wurde unter ständigem Rühren bei  $-10^{\circ}$  tropfenweise mit einer kalt bereiteten Lösung von 8,2 g Kaliumcyanat in 20 ccm Wasser und anschließend mit 6,0 g Aceton versetzt. Es wurde noch 1 Stunde bei Zimmertemperatur weitergerührt, anschließend i. V. auf die Hälfte eingedampft und der ausgeschiedene Niederschlag nach dem Trocknen i. V. aus Benzol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp.  $119^{\circ}$ . Ausb. 5,6 g (48% d. Th.).

3. 0,76 g „Isohydroxylharnstoff“ wurden in 3 ccm Wasser mit 1,0 g Aceton versetzt. Die Lösung wurde nach 1 Stunde i. V. zur Trockne gebracht und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp.  $119^{\circ}$ . Ausb. 1,0 g (86% d. Th.).

$\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ (116,1)	Ber.: C 41,37	H 6,95	N 24,13
	Gef.: „ 41,77	„ 7,01	„ 24,17

O-Carbamyl-methyläthylketoxim (IV:  $\text{R} = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$ )

Die Lösungen von 14,0 g Hydroxylammoniumchlorid in 30 ccm Wasser, 15,0 g Methyläthylketon in 30 ccm Äthanol und 8,0 g NaOH in 15 ccm Wasser wurden zusammengegeben und 45 Min. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde das Äthanol abdestilliert, die verbleibende ölige Schicht abgetrennt und i. V. destilliert. Farblose Flüssigkeit vom Sdp.<sub>12</sub>  $58-60^{\circ}$ . Ausb. 14,3 g (82% d. Th.).

8,7 g des so erhaltenen Methyläthylketoxims wurden in 30 ccm Wasser in der oben beschriebenen Weise mit 8,5 ccm 12 n HCl und 8,2 g Kaliumcyanat in 20 ccm Wasser umgesetzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde festes NaCl bis zur Sättigung zugegeben und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das nach Entfernen des Äthers verbleibende Öl destilliert. Sdp.<sub>0.01</sub> 110—120° (Luftbad).  $n_D^{20}$  1,4775. Ausb. 6,3 g (48% d. Th.).

$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (130,1)	Ber.: C 46,14	H 7,75	N 21,53
	Gef.: „ 46,17	„ 7,92	„ 21,63

O-Carbamyl-diäthylketoxim (IV:  $\text{R}=\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$ )

Aus den Lösungen von 14,0 g Hydroxylammoniumchlorid in 30 ccm Wasser, 17,5 g Diäthylketon in 30 ccm Äthanol und 8,0 g NaOH in 15 ccm Wasser wurde in der oben beschriebenen Weise Diäthylketoxim als farblose Flüssigkeit vom Sdp.<sub>12</sub> 68° erhalten. Ausb. 16,5 g (82% d. Th.).

10,1 der so erhaltenen Substanz wurden in 30 ccm Wasser in der beschriebenen Weise mit 8,5 ccm 12 n HCl und 8,2 g Kaliumcyanat in 20 ccm Wasser umgesetzt. Der Ätherrückstand lieferte ein farb- und geruchloses Öl vom Sdp.<sub>0.01</sub> 130—135°.  $n_D^{20}$  1,4751. Ausb. 5,3 g (37% d. Th.).

$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (144,2)	Ber.: C 49,99	H 8,39	N 19,43
	Gef.: „ 50,23	„ 8,56	„ 19,36

O-Carbamyl-cyclopentanoxim (IV:  $\text{R},\text{R}' = -[\text{CH}_2]_4-$ )

1. 5,0 g Cyclopentanoxim wurden in 20 ccm Wasser in der oben beschriebenen Weise mit 4,25 ccm 12 n HCl und 4,1 g Kaliumcyanat in 10 ccm Wasser umgesetzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde noch 1 Stunde weitergerührt und dann der ausgeschiedene Niederschlag nach dem Trocknen i. V. 2mal aus Benzol umkristallisiert. Farbl. Kristalle, Schmp. 124—126°. Ausb. 4,0 g (56% d. Th.).

2. Eine Lösung von 7,0 g Hydroxylammoniumchlorid in 15 ccm Wasser wurde unter ständigem Rühren bei  $-10^\circ$  tropfenweise mit einer kalt bereiteten Lösung von 8,2 g Kaliumcyanat in 20 ccm Wasser sowie anschließend mit 8,5 g Cyclopentanoxim versetzt und 1 Stunde bei Zimmertemperatur weitergerührt. Nach weiteren 3 Stdn. wurde der feinkörnige Kristallschleim scharf abgesaugt, i. V. getrocknet und 2mal aus Benzol umkristallisiert. Farbl. Kristalle, Schmp. 124—126°. Ausb. 6,1 g (43% d. Th.).

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (142,2)	Ber.: C 50,69	H 7,09	N 19,71
	Gef.: „ 50,63	„ 7,19	„ 19,70

O-Carbamyl-cyclohexanonoxim (IV:  $\text{R},\text{R}' = -[\text{CH}_2]_5-$ )

1. 11,5 g Cyclohexanonoxim wurde in 30 ccm Wasser in der beschriebenen Weise mit 8,5 ccm 12 n HCl und 8,2 g Kaliumcyanat in 20 ccm Wasser umgesetzt. Die nach Beendigung der Reaktion abgeschiedenen Kristalle wurden mit Eiswasser gewaschen und nach dem Trocknen i. V. (neben  $\text{P}_2\text{O}_5$ ) 2mal aus Tetrachlorkohlenstoff-Petroläther umkristallisiert. Fast farblose Kristalle, Schmp. 98—100°. Ausb. 8,4 g (54% d. Th.).

2. Eine Lösung von 7,0 g Hydroxylammoniumchlorid in 15 ccm Wasser wurde unter ständigem Rühren bei  $-10^\circ$  mit einer kalt bereiteten Lösung von 8,2 g Kaliumcyanat in 20 ccm Wasser sowie anschließend mit 8,5 g Cyclohexanonoxim versetzt. Es wurde noch 2 Stdn. bei Zimmertemperatur weitergerührt; das zunächst abgeschiedene Öl erstarrte innerhalb von 2 Tagen zu bräunlichen Kristallen. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Tetrachlorkohlenstoff wurden fast farblose Kristalle vom Schmp. 98—100° erhalten. Ausb. 6,4 g (41% d. Th.).

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (156,2)	Ber.: C 53,83	H 7,75	N 17,94
	Gef.: „ 53,95	„ 7,99	„ 17,99

## N,N-Dialkyl-O-carbamyl-hydroxylamine

## N,N-Pentamethylen-O-carbamyl-hydroxylamin (XIa)

Eine Lösung von 5,0 g N-Hydroxypiperidin in 15 ccm Wasser wurde mit 4,4 g 12 n HCl und anschließend bei  $-10^{\circ}$  unter ständigem Rühren tropfenweise mit einer kalt bereiteten Lösung von 4,1 g Kaliumcyanat in 15 ccm Wasser versetzt. Nach Zuzufügen von 5 ccm Eiswasser wurde der Niederschlag abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und nach dem Trocknen i. V. aus Benzol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp.  $110^{\circ}$  (Zers.). Ausb. 6,1 g (85% d. Th.).

$C_6H_{12}N_2O_2$ (144,2)	Ber.: C 49,99	H 8,39	N 19,43
	Gef.: „ 50,32	„ 8,65	„ 19,48

## N,N-Diäthyl-O-carbamyl-hydroxylamin (XIb)

Nach obiger Vorschrift aus 9,0 g N,N-Diäthyl-hydroxylamin in 20 ccm Wasser, 8,8 ccm 12 n HCl und 8,2 g Kaliumcyanat in 30 ccm Wasser. Nach Beendigung der Reaktion wurde festes NaCl bis zur Sättigung zugesetzt und der schleimige Niederschlag in Äther aufgenommen. Der nach Entfernen des Äthers verbleibende Rückstand wurde aus einem Gemisch von Tetrachlorkohlenstoff und Petroläther umkristallisiert. Farblose, aber bald gelblich werdende Kristalle. Schmp.  $68-71^{\circ}$ . Ausb. 6,8 g (52% d. Th.).

$C_8H_{18}N_2O_2$ (132,2)	Ber.: C 45,44	H 9,15	N 21,20
	Gef.: „ 45,66	„ 9,37	„ 21,00

Anschrift: Doz. Dr. G. Zinner, Inst. f. Pharmazent. Chemie und Lebensmittelchemie der Universität Marburg/Lahn, Marbacherweg 6.

## 1720. Felix Zymalkowski und Bodo Trenktrog

## Eine neue Nicotinsynthese\*)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel  
Direktor: Professor Dr. O.-E. Schultz

(Eingegangen am 14. Mai 1958)

Für die Darstellung des Alkaloids Nicotin kennt man bisher im wesentlichen 3 Verfahren: Das älteste, von *Pictet*<sup>1)</sup> entwickelte, dürfte seiner Kompliziertheit und seiner geringen Ausbeuten wegen nur noch historischen Wert besitzen, nachdem es seinen Beitrag zur Strukturaufklärung des Alkaloids geleistet hat. Die 1928 von *Späth* und *Bretschneider*<sup>2)</sup> gefundene Synthese sicherte mit ihrer klaren, eindeutigen Reaktionsfolge die Nicotinformel endgültig, war aber als Darstellungsmethode nicht besonders ergiebig. Mit der dritten, 1933 von *Craig*<sup>3)</sup> veröffentlichten Arbeitsweise können bessere Ausbeuten erreicht werden, wenn man der Berechnung verhältnismäßig kostspielige bzw. schwieriger zugängliche Ausgangsstoffe zu Grunde legt. Wählt man dagegen, wie der Autor selbst es tat, das Pyridin als Ausgangspunkt für die Synthese, so ist die Gesamtausbeute an Nicotin schließlich, wenn man die Einzelangaben zusammenfaßt, etwa gleich 4% d. Th.

\*) Teile aus der Dissertation von B. Trenktrog, Kiel (1958).

1) A. Pictet und P. Crepieux, Chem. Ber. 28, 1904 (1895).

2) E. Späth und H. Bretschneider, Chem. Ber. 61, 327 (1928).

3) L. C. Craig, J. Amer. chem. Soc. 55, 2854 (1933).