

H. Auterhoff und I. Stierle

## Die Hydraminspaltung eines pharmazeutisch interessierenden Oxazolinderivates\*)

Aus dem pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen

(Eingegangen am 9. Juni 1969)

Während das Oxazolinderivat Pemolin durch Phosphorsäure nur am Ring Hydrolyse erleidet, wird beim ähnlichen Aminorex der Ring gespalten. Aus dem als Zwischenprodukt auftretenden Phenyläthanolharnstoff entsteht einerseits Phenylacetaldehyd, andererseits 4-Phenylimidazolidon-(2). Zwei Moleküle Phenylacetaldehyd kondensieren zu 2-Phenyl-naphthalin.

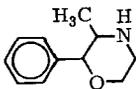
In Chloroform gelöst und unter Lichteinwirkung geht Aminorex zum Teil in ein dimeres Produkt über.

### The Degradation of a Pharmaceutical Oxazoline Derivative

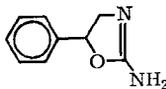
The ring of pemoline is not cleaved by treatment with phosphoric acid, whereas the ring of the similar aminorex is hydrolyzed. From phenylethanolurea which is obtained as intermediate, on the side one phenylacetaldehyde and on the other 4-phenylimidazolidone-(2) is formed. Two molecules phenylacetaldehyde condense to 2-phenylnaphthalene.

Inssolved in chloroform under influence of light aminorex changes partially to a dimeric product.

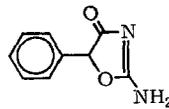
Bei Behandlung der als Appetitzügler verwendeten Substanz Phenmetrazin (entspr. Preludin®) mit konzentrierter Phosphorsäure tritt die sogenannte „Hydraminspaltung zweiter Art“ nicht ein, und die Substanz wird unverändert zurückgewonnen<sup>1)</sup>. Es interessierte nun, ob das therapeutisch in gleicher Weise verwendete Oxazolinderivat Aminorex (entspr. Menocil®\*\*) und das ihm chemisch ähnliche Pemolin (entspr. Tradon®), das als Psychostimulans dient, gegen Säurebehandlung nicht labiler sein würden als das Morpholinderivat Phenmetrazin.



Phenmetrazin



Aminorex (I)



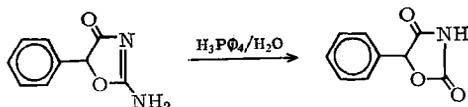
Pemolin

\*) Teil der Dissertation von I. Stierle, Tübingen 1969.

\*\*) Menocil® wurde seiner vermuteten Nebenwirkungen wegen 1968 vorsichtshalber aus dem Handel gezogen.

<sup>1)</sup> H. Auterhoff und H. J. Roth, Arch. Pharmaz. 289, 470 (1956).

Erhitzt man Pemolin einige Stunden mit konzentrierter Phosphorsäure, verdünnt mit Wasser und extrahiert mit Chloroform, so gewinnt man eine neue Substanz, die in organischen Lösungsmitteln besser löslich ist als Pemolin, geringere Basizität besitzt und für die elementaranalytisch die Summenformel  $C_9H_7NO_3$  ermittelt wurde. Diese paßt auf das Hydrolyseprodukt 5-Phenylloxazolidion-2(,4):



Die Struktur wurde durch das NMR-Spektrum, das IR-Spektrum und den Abbau mit Natronlauge zu Mandelsäure analog<sup>2)</sup> bewiesen. Der Oxazolinring des Pemolins wird durch Phosphorsäureeinwirkung also nicht gespalten.

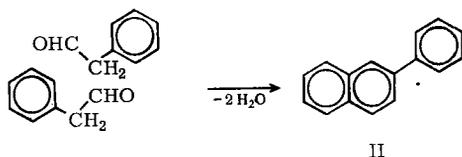
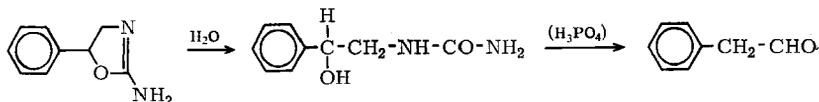
Anders verhält sich Aminorex (I). Nach dem Erhitzen mit Phosphorsäure wird mit Chloroform ein Produkt extrahiert, daß sich bei der Dünnschichtchromatographie als Gemisch aus 2 Hauptsubstanzen und einem Nebenprodukt erwies. Die eine Hauptsubstanz ließ sich mit Dragendorff-Reagens anfärben und war vermutlich stickstoffhaltig, die andere offensichtlich frei von Stickstoff. Eine Trennung gelang an einer Kieselgelsäule. Mit n-Hexan wurde die stickstofffreie Substanz II heruntergelöst. Durch Behandeln der Säule mit Chloroform/Aceton (7 + 3) wurde das im DC beobachtete Nebenprodukt entfernt und schließlich die stickstoffhaltige Substanz III mit Aceton eluiert.

Wurde der phosphorsaure Ansatz nach Extraktion von II und III alkalisiert und dann mit Chloroform eluiert, so erhielt man neben unumgesetzten Aminorex in geringer Ausbeute ein Nebenprodukt, das sich beim Aufarbeiten zersetzte und nicht näher charakterisiert werden konnte.

Für Substanz II, Schmp. 101°, wurde die Summenformel  $C_{16}H_{22}$  ermittelt. UV-, IR- und NMR-Spektren wiesen auf den aromatischen Charakter hin\*). II wurde als 2-Phenyl-naphthalin erkannt und durch Vergleich mit authentischer Substanz identifiziert. Die Entstehung von II kann nur über die Hydrolyse von Aminorex zu Phenyläthanolharnstoff, dessen Zersetzung unter dem Einfluß von Phosphorsäure (Hydraminspaltung 2. Art) zu Phenylacetaldehyd und kondensierendem Zusammentritt zweier Phenylacetaldehydmoleküle verstanden werden:

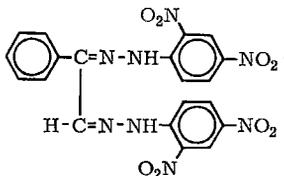
\*) Die Spektren finden sich in der Dissertation I. Stierle.

<sup>2)</sup> W. Traube und R. Ascher, Ber. dtsch. chem. Ges. 46, 2082 (1913).



Phenyläthanolharnstoff konnte im stark phosphorsauren Ansatz nicht nachgewiesen werden, da er sofort nach der Entstehung die Hydraminspaltung erleidet. Er ist aber das Hauptprodukt der Hydrolyse in wäßrigem Milieu<sup>3</sup>). Phenyläthanolharnstoff gibt mit Phosphorsäure rasch Phenylacetaldehyd und II.

Phenylacetaldehyd konnte im Ansatz aus Aminorex und Phosphorsäure nachgewiesen werden. Dazu wurde die Reaktion in 5 Minuten-Abständen unterbrochen, die Mischung mit Chloroform extrahiert und der Auszug dc untersucht. Bereits nach den ersten 5 Minuten trat Phenylacetaldehyd auf. — Um den Aldehyd abzufangen, wurde dem Ansatz 2,4-Dinitrophenylhydrazin zugesetzt. Nach kurzer Zeit entstand eine orangerote Substanz, die aber nicht das Hydrazon des Phenylacetaldehyds darstellte, sondern als Phenylglyoxal-bis(2,4-dinitrophenylhydrazon) identifiziert wurde:

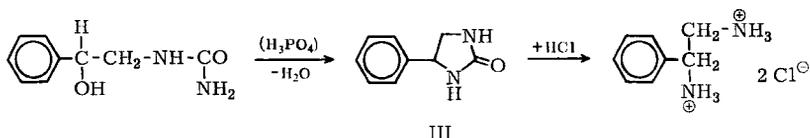


Für Substanz III, Schmp.  $162^\circ$ , wurde durch Elementaranalyse die Summenformel  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$  ermittelt; die Verbindung war also mit Aminorex isomer. Nach UV-, NMR- und IR-Spektren wurde III als 4-Phenylimidazolidon-(2) erkannt. Der Schmelzpunkt stimmte mit Literaturangaben überein. Zum klassischen Strukturnachweis diente schließlich der Abbau durch Salzsäurebehandlung nach <sup>4</sup>) zum

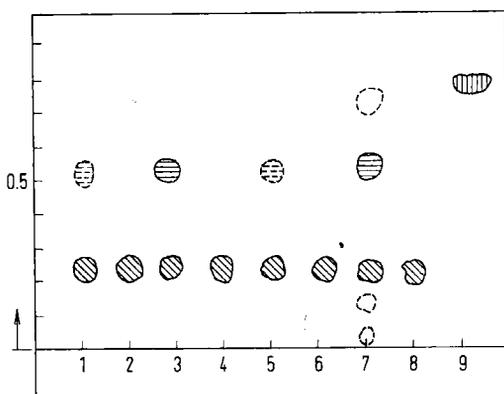
<sup>3</sup>) G. Poos und Mitarb., J. med. Chem. 6, 266 (1963).

<sup>4</sup>) S. J. Kanewskaja, J. prakt. Chem. 132, 340 (1931).

Phenyläthylendiamindihydrochlorid. Auch für III ist Phenyläthanolharnstoff sicher die Vorstufe:



Parallel wurde die Stabilität von Aminorex als Base in verschiedenen Lösungen untersucht. 1proz. Lösungen wurden 2 Monate unter variierenden Bedingungen aufbewahrt und dann dc untersucht (Abb. 1).



Ph 750.1

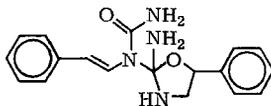
Abb. 1. DC von Aminorex-Lösungen

Fließmittel: Essigsäureäthylester/96proz. Äthanol/Wasser/konz. Ammoniak-  
lsg = 60 + 30 + 4 + 1. Kieselgel HF Merck

- |                                 |  |
|---------------------------------|--|
| 1. Chloroform + Lichtschutz     | 6. 91–95proz. $\text{H}_3\text{PO}_4$ + Lichteinwirkg. |
| 2. Äthanol + „                  | 7. Chloroform + UV-Licht (254 nm)                      |
| 3. Chloroform + Lichteinwirkung | 8. Aminorex  |
| 4. Äthanol + „                  | 9. 2-Phenylnaphthalin                                  |
| 5. Wasser + „                   |  |

Die Abb. zeigt, daß in Chloroform unter Lichteinwirkung sich eine neue Substanz vom Rf-Wert 0,55 bildet. Wird die Lösung zur Trockne gebracht und mit heißem Wasser extrahiert, so bleibt die Substanz zurück. Massenspektrometrisch wurde ein Wert von 324 ermittelt, die Elementaranalyse ergab dieselbe prozentuale Zusammensetzung wie bei Aminorex (Mol.-Gew. 162); es muß sich also um ein dimeres

Produkt handeln. Eine insbesondere auf Grund der massenspektrometrischen Untersuchung wahrscheinliche Strukturformel ist die folgende:



Massen-, UV-, IR-Spektren werden in der Dissertation I. Stierle diskutiert.

Wir danken dem Fonds Chemie für die Unterstützung der Arbeit, der Firma *Cilag-Chemie GmbH*, Alsbach, für die Überlassung von Aminorex-Substanz und der Firma *Beiersdorf AG.*, Hamburg, für die Zurverfügungstellung von Pemolin-Substanz.

### Beschreibung der Versuche

#### Reaktion mit Pemolin

1,0 g Pemolin [Schmp. 256° (Zers.)] wurde in 30 ml 91—95proz. Phosphorsäure 3 Std. auf dem Wasserbad unter Rühren erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit 30 ml Wasser versetzt und 5 mal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Aus dem Chloroform wurden 0,92 g 5-Phenyloxazolidion-(2,4) gewonnen. Schmp. 108°.

$C_9H_7NO_3$ (177,2)	Ber.: C 61,00	H 3,98	N 7,91
	Gef.: C 60,86	H 4,08	N 8,06

#### Aminorex-Base

Aminorex-Fumarat wurde in Wasser gelöst, die Lösung ammoniakalisiert und mit Chloroform extrahiert. Die Base wurde aus Benzol umkristallisiert, Schmp. 136°.

$C_9H_{10}N_2O$ (162,2)	Ber.: C 66,66	H 6,22	N 17,27
	Gef.: C 66,66	H 6,30	N 17,10

#### 2-Phenylnaphthalin (II)

10,0 g Aminorex-Base wurden mit 100 ml 91—95proz. Phosphorsäure 3 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten und Verdünnen mit Wasser wurden mit Chloroform 5,5 g eines gelben Produktes extrahiert. Das Produkt wurde in wenig Chloroform gelöst und auf eine Säule von 100 g Kieselgel 0,2—0,5 mm, angeschlämmt mit 150 ml n-Hexan, Länge der Säule 80 cm, Ø 2 cm, gegeben. Eluiert wurde mit 10 l n-Hexan. Man erhielt zunächst 40 Fraktionen zu je 250 ml, die als Rückstand 1,4 g II enthielten. Anschließend wurde mit 20 l frisch destilliertem Benzol nacheeluiert. Insgesamt wurden 1,6 g II gewonnen. Nach Kristallisation aus Methanol war der Schmp. 101°.

$C_{16}H_{12}$	Ber.: C 94,09	H 5,91	Mol.-Gew.: 204,3
	Gef.: C 94,17	H 5,93	Mol.-Gew.: 206 (Osm., $CHCl_3$ )

Die zum Vergleich benötigte Substanz wurde aus Phenylglykol und auch aus Phenylathanolamin durch Behandlung mit Phosphorsäure hergestellt.

## Phenylglyoxal-bis(2,4-dinitrophenylhydrazon) aus Aminorex

Zu einer Lösung von 1,0 g Aminorex-Base in 10 ml Äthanol wurde eine Lösung von 0,5 g Dinitrophenylhydrazin in 30 ml 91—95% Phosphorsäure und 5 ml Äthanol gegeben und die Mischung 3 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Das ausgefallene orangefarbene Produkt wurde filtriert, mit Wasser und Äthanol gewaschen und aus Essigsäureäthylester kristallisiert. Ausbeute: 0,33 g (entspr. 11% d. Th.), Schmp. 295—300°.

$C_{20}H_{14}N_8O_8$ (494,4)	Ber.: C 48,60	H 2,84	N 22,70
	Gef.: C 48,57	H 2,94	N 22,12

Zum Vergleich wurde die Substanz aus Phenylglyoxal dargestellt.

## 4-Phenylimidazolidon-(2) (III)

Nach dem Eluieren von II und Behandeln der Säule — siehe bei II — mit Chloroform/Aceton (7 + 3) wurde mit Aceton eluiert. Insgesamt wurden 3,5 g III gewonnen.

$C_9H_{10}N_2O$ (162,2)	Ber.: C 66,66	H 6,22	N 17,27
	Gef.: C 66,73	H 6,33	N 17,33

## Abbau von III zu Phenyläthylendiamindihydrochlorid

0,2 g III wurden mit 1 ml 35proz. Salzsäure 2 Std. erhitzt. Nach dem Eindampfen zur Trockne wurde in Äthanol aufgenommen und filtriert. Nach dem Ausfällen mit Äther wurden Kristallnadeln in 30% Ausbeute gewonnen.

$C_8H_{12}N_2 \cdot 2 HCl$ (208,2)	Ber.: C 46,23	H 6,73	N 13,45	Cl 33,68
	Gef.: C 46,21	H 6,92	N 13,20	Cl 33,78

## Dimeres Zersetzungsprodukt

1,0 g Aminorex-Base wurde in 100 ml Chloroform gelöst und die Lösung 2 Monate bei Tageslicht auf dem Labortisch stehengelassen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand 5mal mit 50 ml siedendem Wasser extrahiert. Es blieben 50 mg Substanz (entspr. 5% Ausbeute) zurück, die aus Benzol/Hexan umkristallisiert wurden. Schmp. 165°.

$C_{18}H_{20}N_4O_2$	Ber.: C 66,66	H 6,22	N 17,27	Mol.-Gew.: 324,4
	Gef.: C 66,65	H 6,17	N 16,18	Mol.-Gew.: 324 (Massen- spektrometr.)

## Allgemeine Angaben

Schmp. wurden mit dem Kofler-Schmp.-Mikroskop ermittelt und unkorrigiert angegeben. — Mol.-Gew. wurden mit dem Osmometer nach *Knaur* bestimmt.