

H. Auterhoff und J. Bertram

## Zur Kenntnis der Hydraminspaltung zweiter Art\*)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen  
(Eingegangen am 3. Oktober 1972)

Um den Reaktionsmechanismus der Hydraminspaltung zweiter Art zu klären, wurden ungewöhnlichere Hydroxyamine mit Phosphorsäure umgesetzt. Bei Diphepanol (1), das als Endprodukt der Spaltung 1,1-Diphenylaceton (3) gab, ließ sich durch Zugabe von Perchlorsäure ein Zwischenprodukt isolieren, das als Imoniumverbindung (2) erkannt wurde. Ein ähnliches Zwischenprodukt (5) wurde auch vom Pipradol (4) gewonnen, während das als Modell synthetisierte 1,1-Diphenyl-2-methyl-2-aminopropanol-(1) (6) keine Hydraminspaltung gab, sondern zum Fluorenderivat 7 führte. Schließlich wurde Phenaglycodol (8) umgesetzt und dabei Wanderung einer Methylgruppe beobachtet.

Zusammenfassend läßt sich die Hydraminspaltung zweiter Art so deuten, daß primär die Hydroxylgruppe protoniert wird, dann unter Wasserabspaltung ein Carboniumion entsteht, zu dem sich ein Wasserstoff vom C - 2 verschiebt. Die Ergebnisse erklären auch, warum Chinolyäthanolamin-Derivate mit Phosphorsäure keine Spaltung geben, wohl aber mit Essigsäure eine Hydraminspaltung erster Art.

### The Degradation of Hydroxyamine Derivatives with Phosphoric Acid

By treatment with phosphoric acid diphepanol (1) gives 1,1-diphenylacetone (3). By addition of perchloric acid as intermediate the imonium salt (2) was isolated. From pipradol (4) the similar intermediate 5 was obtained but 1,1-diphenyl-2-methyl-2-amino-propanol-(1) (6) led to the fluorene derivative 7. Phenaglycodol (8) reacted with migration of one methyl group.

From these reactions the conclusion is possible that the first step is the protonation of the hydroxyl group, followed by formation of a carbonium ion and migration of a hydrogen. The results explain the properties of quinolyethanolamine derivatives, which can not be degraded with phosphoric acid but with acetic acid.

1,2-Hydroxyamine geben beim Erhitzen mit konzentrierter Phosphorsäure  $\beta$ -Carbonylverbindungen und Amine, eine Reaktion, die als "Hydraminspaltung zweiter Art" bezeichnet wird<sup>1)</sup>. Die Reaktion ist im allgemeinen gut reproduzierbar<sup>2)</sup>, der Reak-

\* Teil der Dissertation von Jürgen Bertram, Tübingen 1972.

1 F. Kröhnke und A. Schulze, Ber. dtsh. chem. Ges. 75, 1154 (1942).

2 H. Auterhoff und H. J. Roth, Arch. Pharmaz. 289, 470 (1956).

tionsmechanismus aber nicht so gut bekannt, daß z. B. das Verhalten beim Wechsel der Säure erklärt werden kann. So sind z. B. Chinaalkaloide mit Phosphorsäure nicht zu spalten, wohl aber – wie dies bereits Rabe fand<sup>3)</sup> – mit verdünnter Essigsäure, die ihrerseits Ephedrinabkömmlinge – leicht spaltbar mit Phosphorsäure – nicht zu spalten vermag.

Um Einblick in den Reaktionsmechanismus zu erhalten, haben wir ungewöhnlichere Hydroxyamine der Reaktion unterworfen. Während die Spaltung von Oxazolinderivaten zwar ungewöhnliche Spaltprodukte aber wenig Hinweise auf den Ablauf der Reaktion gab<sup>4)</sup>, wurden jetzt Substanzen gewählt, bei denen die Möglichkeit bestand, daß sich Aussagen über den Reaktionsweg ergeben.

So wurde *1,1-Diphenyl-2-piperidino-propanol* (1) (entspr. Diphepanol bzw. Tusukal<sup>®</sup>) mit konz. Phosphorsäure erhitzt, der Ansatz nach dem Erkalten mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Die anfallende Substanz wurde als *1,1-Diphenyl-aceton* (3) identifiziert. Dabei fiel aber auf, daß die Ausbeute an Diphenylaceton besser war, wenn die verdünnten phosphorsauren Ansätze einige Stunden stehen gelassen wurden; trotz vollständiger Umsetzung der Ausgangssubstanz war die Diphenylacetonmenge gering, wenn man rasch arbeitete.

So wurden die Reaktionsbedingungen systematisch variiert, verschieden verdünnt und sauer und alkalisch extrahiert. Im DC zeigte sich, daß außer Piperidin in den Gemischen noch eine weitere basische, mit Dragendorff's Reagens anfärbare Substanz enthalten war, die in wäßrigem Milieu in Diphenylaceton überging. Durch Zugabe von Perchlorsäure zum Ansatz mit Phosphorsäure konnte durch Ausschütteln mit Methylenchlorid und Fällen mit Äther das Perchlorat des Zwischenprodukts isoliert werden. Elementaranalyse und IR-Spektrum mit charakteristischer Bande bei 1640/cm wiesen auf die Struktur der Imoniumverbindung 2 hin, die durch das NMR-Spektrum bestätigt wurde.

---

NMR-Spektrum von 2. Lösungsmittel CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD (5+2):

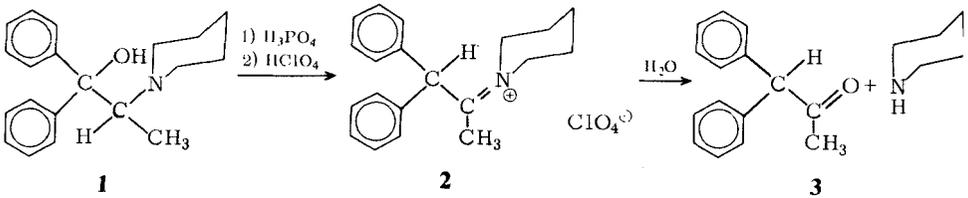
$\tau$ (ppm)	Zuordnung
2,6	10 Arom. H
4,1	1 Methin-H
5,8	4 Piperidin-H neben N
7,6	3 Methyl-H
8,2	6 Piperidin-H entfernt von N

---

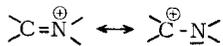
3 P. Rabe und W. Schuler, Ber. dtsch. chem. Ges. 81, 139 (1948).

4 H. Auterhoff und I. Stierle, Arch. Pharmaz. 303, 237 (1970).

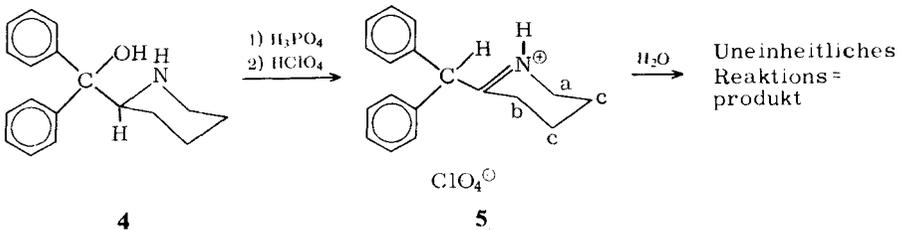
Danach kann die Hydraminspaltung von **1** wie folgt formuliert werden:



Da die  $\tau$ -Werte sowohl des Methin-Protons als der Protonen der Methylgruppe von **2** tiefer liegen als bei **1** oder **3**, kann in **2** ein Gleichgewicht der Imonium- mit der entsprechenden Carbonium-Form angenommen werden:



Weiter wurde das im Ausland als zentrales Stimulans unter verschiedenen Bezeichnungen gebräuchliche *Pipradol* (**4**) der Spaltung mit Phosphorsäure unterworfen und gleich durch Zusatz von Perchlorsäure das erwartete Zwischenprodukt **5** dargestellt, denn Vorversuche hatten gezeigt, daß bei Spaltung und intensiver Hydrolyse ein uneinheitliches und zersetzliches Substanzgemisch entsteht.

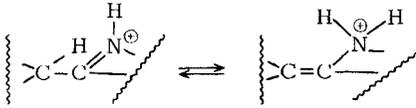


Die Struktur **5** wird durch die Elementaranalyse, das IR-Spektrum mit charakteristischer C=N-Bande bei 1670/cm und das NMR-Spektrum bestätigt.

NMR-Spektrum von **5**. Lösungsmittel:  $\text{CDCl}_3/\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$  (5+2):

$\tau$ (ppm)	Zuordnung
2,65	10 Arom. H
4,45	1 Methin-H
6,25	2 H am C <sub>a</sub>
7,2	2 H am C <sub>b</sub>
8,1	4 H an zwei C <sub>c</sub>

5 ist stabiler als das Zwischenprodukt 2, und es lässt sich aus der phosphorsauren wässrigen Lösung ein 5-Pikrat ausfällen, das nach NMR-spektroskopischer Untersuchung dem Perchlorat entspricht. Versetzt man die Lösung des 5-Pikrates in DMSO mit  $D_2O$ , so verschwindet das Signal des Methinprotons, was mit der Umlagerung in die an sich instabile Olefinform erklärt werden kann:



Als weitere Modellsubstanz wurde *1,1-Diphenyl-2-methyl-2-aminopropanol(1)* (**6**), das am C-2 kein H-Atom trägt, synthetisiert und der Behandlung mit Phosphorsäure unterworfen. Nach Verdünnen mit Wasser wurde mit Äther extrahiert, hierbei aber nur eine geringe Menge eines komplizierten Substanzgemisches gewonnen, in dem kaum Carbonylgruppen nachzuweisen waren. Schüttelte man dagegen nach dem Alkalisieren mit Äther aus, so fiel eine einheitliche Substanz (**7**) an. Die Summenformel wurde mit  $C_{16}H_{17}N$  bestimmt. Auffällig war das gegenüber der Ausgangssubstanz stark veränderte UV-Spektrum (Abb. 1).

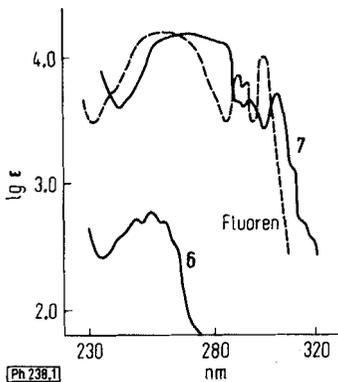
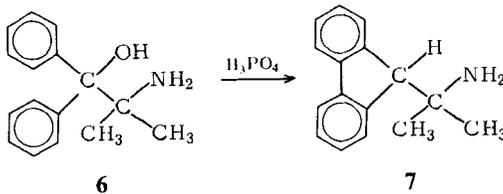


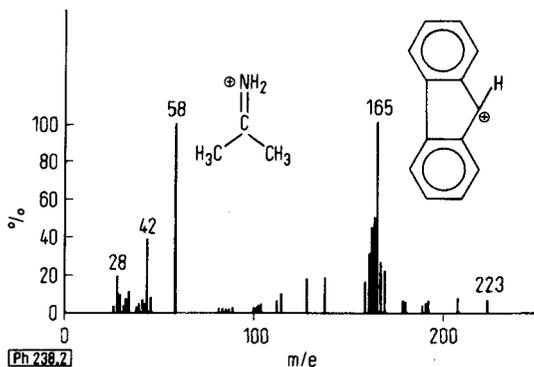
Abb. 1: UV-Spektren von 6, 7 und Fluoren in Methanol

Geklärt wurde die Struktur von **7** als Fluorenderivat durch das NMR-Spektrum. Mit den Molekülionen 58 und 165 spricht auch das Massenspektrum (Abb. 2) für diese Struktur.



NMR-Spektrum von 7. Lösungsmittel  $\text{CDCl}_3$ 

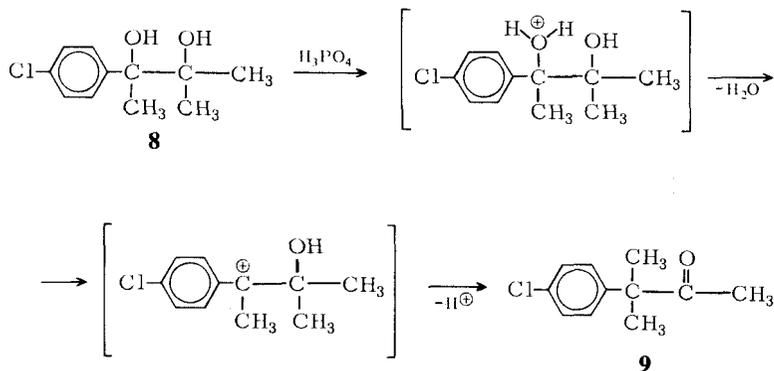
$\tau$ (ppm)	Zuordnung	Bemerkungen
2,5	8 Arom. H	
6,05	1 Methin-H	im Fluoren selbst liegt dieses Signal bei 6,18
8,55	2 H am N	durch $\text{D}_2\text{O}$ austauschbar
8,8	6 Methyl-H	Singulett

Abb. 2: Massenspektrum von 7. Ph 236,7

Obwohl Substanz 6 bei der Behandlung mit Phosphorsäure kein "normales" Verhalten zeigte, konnte doch auch aus diesem wie aus den vorhergehenden Versuchen mit Diphepanol und Pipradol geschlossen werden, daß die Hydraminspaltung zweiter Art durch eine Protonierung der Hydroxylgruppe am C-1 und Abspaltung von Wasser eingeleitet wird. Je nach der Struktur der Ausgangssubstanz stabilisiert sich das entstehende Carboniumion in verschiedener Weise. Auch beim häufig untersuchten Hydroxyamin *Ephedrin* konnte mit unserer Methode gezeigt werden, daß ein Zwischenprodukt-Perchlorat isolierbar ist. Der Hygroskopizität und Zersetzlichkeit wegen – es entsteht rasch Phenylaceton – eignet sich das Ephedrin-Zwischenprodukt nur nicht zur Untersuchung des Reaktionsmechanismus. Geeigneter schien uns hierzu *Phenaglykodol* (8), eine Verbindung, die im Ausland als Tranquilizer und Anti-epilepticum eine gewisse Rolle spielt. Daß 1,2-Diole sich analog 1,2-Hydroxyaminen verhalten, wurde verschiedentlich belegt<sup>5,6</sup>). Bei 8 war eventuell mit Methylgruppenwanderung und Entstehung von 9 zu rechnen:

5 L. I. Smith und H. H. Hoehn, J. Amer. chem. Soc. 63, 1177 (1941).

6 H. Möhrle und H. J. Roth, Arch. Pharmaz. 296, 811 (1963).



Setzt man 8 mit Phosphorsäure um und verdünnt mit Wasser, so scheidet sich ein gelbliches Öl ab, das mit Äther extrahierbar ist und im DC zwei Flecke zeigt, die im Verhältnis 10 : 1 vorliegen. Durch SC wurde die in größerer Menge gebildete Substanz rein gewonnen und als 9 identifiziert. Das UV-Absorptionsspektrum von 9 ähnelt dem von 8 bzw. Phenylacetone, womit ein Propiophenoncharakter ausgeschlossen wird. Im IR-Spektrum wird eine starke Carbonylabsorption bei 1710/cm gesehen. Elementaranalyse und ms ermitteltes Mol.-Gew. ergeben die Summenformel  $C_{11}H_{13}ClO$ . Bewiesen wird die Struktur 9 durch das NMR-Spektrum in  $CCl_4$  (Singulett für 3 Methyl-H bei  $\tau$  8,2 ppm, für 6 Methyl-H bei 8,55 ppm für 4 Aromaten-H bei 2,8 ppm). Auch das Massenspektrum widerspricht nicht der postulierten Struktur.

Um den Reaktionsmechanismus weiter zu beweisen, wurde Diphepanol mit *deutierterer* Phosphorsäure umgesetzt und das Zwischenstufenperchlorat gewonnen. Im NMR-Spektrum dieser Substanz zeigte sich deutlich das Signal des Methinprotons bei  $\tau$  4,1 ppm; bei einem Einbau von Deuterium aus der Phosphorsäure hätte das Signal nicht oder nur in geringerer Intensität erscheinen dürfen. Das Methinproton kann auch nicht aus der Perchlorsäure stammen, denn die Zwischenstufensubstanz entsteht auch ohne Zugabe von Perchlorsäure, was durch elektronenspektroskopische Messungen bewiesen wurde.

Zusammenfassend ist der Verlauf der Hydraminspaltung zweiter Art so zu deuten, daß primär eine Protonierung der Hydroxylgruppe am C-1 eintritt, dann Wasser abgespalten wird und sich ein Carboniumion bildet. Im Normalfall der gebräuchlichen Hydroxyamine der Phenyläthanolamin-Reihe reagiert dieses unter Aufnahme eines Wasserstoffs vom C-2. Mit Essigsäure an Stelle der Phosphorsäure tritt keine Spaltung ein, weil die Acidität der Säure für die Protonierung der Hydroxylgruppe nicht reicht. Chinoläthanolamin-Derivate reagieren nicht mit Phosphorsäure, da die Bildung eines C-1-Carboniumions durch das elektronenärmere Ringsystem verhindert wird. Eher wird ein am C-1 stehendes Proton unter Bildung eines Carbanions abge-

spalten, eine Reaktion, die bei Verwendung von Essigsäure durch die Acetationen gefördert wird, was zu Hydraminspaltungsprodukten erster Art führt<sup>3)</sup>.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung dieser Arbeit und für Überlassung von Substanzen der Firmen Hoechst, Frankfurt a. M./Hoechst, Lilly, Indianapolis, USA, Merrell, Groß-Gerau.

### Beschreibung der Versuche

UV-Spektren: Zeiss Spektralphotometer PQM II, Beckman DB-GT, wasserfreies Methanol. – IR-Spektren: Beckman IR 8. – NMR-Spektren: Varian A 60, Tetramethylsilan als Referenz. – Massenspektren: AEI-Gerät MS 9 i. Chem. Inst. d. Universität Tübingen. – Schmp.: Kofler-Heiztischmikroskop.

#### Spaltung von Diphepanol (1)

2 g  $1 \cdot \text{HCl}$  wurden mit 20 g krist.  $\text{H}_3\text{PO}_4$  3 Std. auf  $100^\circ$  erhitzt; nach dem Erkalten wurden 50 ml Wasser zugegeben, nach 12 Std. wurde mit Äther und Chloroform mehrfach extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, eingeengt und der Rückstand aus 70proz. Methanol kristallisiert. Ausbeute: 0,9 g 1,1-Diphenylaceton (3) (= 71 % d. Th.), Schmp.  $61^\circ$ .

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}$

Ber.: C 85,75 H 6,66 Mol.-Gew. 210,1

Gef.: C 85,75 H 6,71 Mol.-Gew. 208 (osm.)

#### Gewinnung von 2 · Perchlorat

a) 0,2 g  $1 \cdot \text{HCl}$  wurden mit 2 g krist.  $\text{H}_3\text{PO}_4$  3 Std. erhitzt und nach dem Erkalten mit 2 g wasserfreier  $\text{HClO}_4$  (50 g 72proz.  $\text{HClO}_4$  + 85 g Acetanhydrid) versetzt. Nach Zugabe von 2 ml Chloroform, 18 ml Aceton und 20 ml Äther wurde der Ansatz 24 Std. im Kühlschrank aufbewahrt und die ausgeschiedenen Kristalle aus Methanol kristallisiert. Ausbeute: 110 mg 2 · Perchlorat (= 48 % d. Th.), Schmp.  $181^\circ$ .

b) Nach Erkalten des Reaktionsgemisches aus 0,15 g  $1 \cdot \text{HCl}$  und 1,5 g krist.  $\text{H}_3\text{PO}_4$  wurden 1,5 g 72proz.  $\text{HClO}_4$  zugegeben und das Gemisch mehrmals mit Methylchlorid extrahiert. Die vereinigten Auszüge wurden auf 10 ml eingeengt und mit Äther bis zur Trübung versetzt. Nach 24 Std. im Kühlschrank wurden 150 mg 2 · Perchlorat (= 85 % d. Th.), Schmp.  $181^\circ$ , gewonnen.

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NClO}_4$  (377,9)

Ber.: C 63,55 H 6,35 N 3,69 Cl 9,34

a) Gef.: C 62,62 H 6,03 N 3,30 Cl 10,03

b) Gef.: C 63,63 H 6,16 N 3,23 Cl 9,78

Zum Vergleich wurde das Perchlorat von 1 dargestellt. Schmp.  $108^\circ$ .

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NOClO}_4$  (395,6)

Ber.: C 60,76 H 6,58 N 3,54 Cl 8,86

Gef.: C 60,50 H 6,22 N 3,37 Cl 8,86

DC zur Prüfung der Auszüge: Kieselgel F "Merck". Fließmittel:  $\text{Chlf./CH}_3\text{OH}$  1+1.

Rf: 1 · Base – 0,75; 2 – 0,80; 3 – 0,80; Piperidin – 0,05. Sichtbarmachen: Dragendorffs Reag., Dinitrophenylhydrazin für 3.

#### Reaktionen mit Pipradol (4)

a) 0,2 g  $4 \cdot \text{HCl}$  wurden wie beim 2 · Perchlorat unter b) behandelt. Ausbeute: 190 mg 5 · Perchlorat (= 82,5 % d. Th.), Schmp.  $172^\circ$ .

$C_{18}H_{20}NClO_4$ (349,7)	Ber.:	C 61,85	H 5,73	N 4,01	Cl 10,35
	Gef.:	C 61,32	H 5,70	N 4,65	Cl 12,53

b) 0,2 g 4 · HCl wurden mit 2 g krist.  $H_3PO_4$  3 Std. gespalten. Die Mischung wurde mit 20 ml Wasser verdünnt und sofort (in anderen Versuchen nach 24 Std.) mit 10 ml gesättigter Pikrinsäurelösung (1 g in 70 ml Wasser) versetzt. 220 mg Pikrat (= 75 % d. Th.), Schmp. 155°. Die Pikrate sind gleich, ob man mit oder ohne Wartezeit arbeitet.

#### Synthese von 1,1-Diphenyl-2-methyl-2-amino-propanol-(1) (6)

a) 10 g  $\alpha$ -Aminoisobuttersäure wurden mit Äthanol in Gegenwart von HCl verestert. Ausbeute: 3,6 g (= 28 % d. Th.), Sdp.<sub>20</sub> 53°.

b) in eine Grignard-Lösung aus 1,7 g Mg, 7 ml absol. Äther und 11 g Brombenzol wurden unter Rühren 3,6 g Aminoisobuttersäureäthylester gelöst in 4 ml Äther, getropft. Nach 2stdg. Erhitzen wurde mit Eis und 50proz. Ammoniumchloridlösung zerlegt und mit Äther extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung und Kristallisation aus n-Hexan wurden 1,9 g 6 (= 29 % d. Th. ber. auf Aminoisobuttersäureester) gewonnen, Schmp. 120°.

$C_{16}H_{19}NO$	Ber.:	C 79,80	H 7,89	N 5,81	Mol.-Gew. 241,3
	Gef.:	C 80,05	H 7,99	N 5,50	Mol.-Gew. 240 (osm) 243 (ms).

#### Reaktion von 6 in $H_3PO_4$

0,2 g 6 wurden mit 2 g krist.  $H_3PO_4$  3 Std. auf 100° erhitzt. Nach dem Abkühlen verdünnte man mit 20 ml Wasser, ließ einige Std. stehen und extrahierte mit Äther und Chloroform. Aus den organischen Phasen wurden 40 mg eines gelblichen Stoffgemisches gewonnen, aber nicht näher untersucht. Dann wurde mit Ammoniak alkalisieret und mit Äther und anschließend Chloroform extrahiert. Aus den vereinigten organischen Phasen wurden 150 mg 7 (= 81 % d. Th.), Schmp. 88°, gewonnen.

$C_{16}H_{17}N$	Ber.:	C 86,00	H 7,61	N 6,27	Mol.-Gew. 223,3
	Gef.:	C 85,46	H 7,59	N 5,86	Mol.-Gew. 223 (ms)

DC: Kieselgel F "Merck". Fließmittel: Aceton. Rf: 6 – 0,35; 7 – 0,20 (im UV gut sichtbar).

#### Reaktion von Phenaglykodol (8)

0,2 g 8 wurden mit 2 g krist.  $H_3PO_4$  3 Std. bei 100° umgesetzt, nach dem Erkalten mit 20 ml Wasser versetzt und mehrmals mit Äther extrahiert. Aus dem Äther wurden 170 mg rotbraunes Rohprodukt gewonnen. DC: Kieselgel G "Macherey-Nagel & Co.", Fließmittel: Benzol. Rf: 8 – 0,05; 9 (Hauptprodukt) – 0,20, Nebenprodukt – 0,60.

Das Rohprodukt wurde in wenig Benzol gelöst, auf eine Säule (Kieselgel 0,2 – 0,5, 1 = 40 cm,  $\phi$  2 cm) gegeben und mit Benzol eluiert. Man erhielt zuerst 10 mg Nebenprodukt und danach 110 mg (56 % d. Th.) der öligen Substanz 9.

$C_{11}H_{13}ClO$ (196,5)	Ber.:	C 67,1	H 6,61	Cl 18,05
	Gef.:	C 66,7	H 6,70	Cl 17,00

#### Deuterierte Phosphorsäure

0,2 g  $P_2O_5$  p. a. und 1 g  $D_2O$  wurden in getrennten offenen Gefäßen dicht nebeneinander in einem Vak. Exsikkator mehrere Tage stehen gelassen.