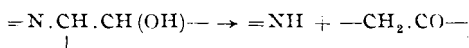


# 159. Fritz Kröhnke und Alfried Schulze: Hydraminspaltungen, I. (vorläufige) Mitteilung.

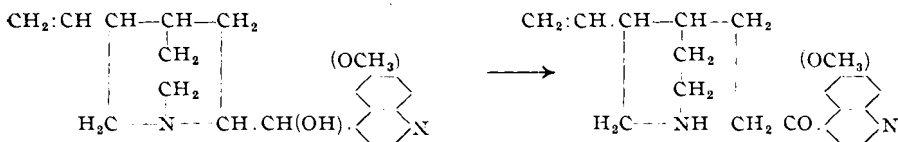
[Aus d. Chem. Institut d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 3. August 1942.)

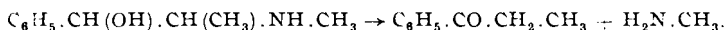
Viele wichtige Naturstoffe sind 1.2-Hydramine, so Cholin, Serin, Adrenalin, Ephedrin, Chinin; sie enthalten die Gruppe  $=N\cdot\underset{|}{CH}\cdot CH(OH)-$ . Die chemisch bemerkenswerteste Eigenschaft solcher Hydramine ist die Spaltung, die sie — meist unter dem Einfluß verdünnter Säuren — erleiden. Dabei tritt nach dem Schema:



eine Spaltung zwischen Kohlenstoff und Stickstoff ein und die Alkoholgruppe geht unter intramolekularer Disproportionierung in die Ketogruppe über. Hierher gehört die seit Pasteur<sup>1)</sup> bekannte Spaltung des Chinins durch verdünnte Säuren in Chinatoxin:



und die des Ephedrins<sup>2)</sup> durch die gleichen Mittel, die zu Phenyläthylketon und Methylanilin führt:



Diese Hydraminspaltung besaß Bedeutung bei der Konstitutionsaufklärung verschiedener Alkaloide; sie ist besonders von P. Rabe<sup>3)</sup> und seinen Schülern untersucht worden. Rabe hat, um Einblick in den Spaltungsmechanismus zu gewinnen, ein möglichst einfach gebautes Hydramin heranziehen wollen. Indessen bereitete ihm das leicht erhältliche 1-Phenyl-2-piperidino-äthanol-(1)-hydrobromid,  $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}(\text{OH})\cdot\text{CH}_2\cdot\text{NC}_5\text{H}_{10}\cdot\text{HBr}$  (I), eine Enttäuschung; denn nur sein Jodmethylat ließ sich in mäßiger Ausbeute in Acetophenon und Piperidin (Jodmethylat) spalten, nicht aber das Hydrobromid, so daß hier keine Aufklärung zu erwarten war.

Da Verbindungen des Typus I nach einem neuen Verfahren in großer Zahl leicht zugänglich geworden sind<sup>4)</sup>, und da ferner in der Bromwasserstoffsäure ein disproportionierendes Mittel gefunden war<sup>5)</sup>, so lag es nahe, von neuem das von Rabe angeschnittene Problem aufzunehmen.

<sup>1)</sup> Compt. rend. Acad. Sciences **37**, 110 [1853].

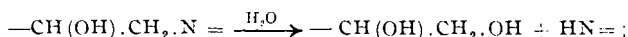
<sup>2)</sup> E. Schmidt, Arch. Pharmaz. **246**, 213 [1908]; **247**, 147 [1909]; P. Rabe, B. **44**, 894 [1910].

<sup>3)</sup> A. **350**, 180 [1906]; **364**, 330 [1909]; **365**, 353, 379 [1909]; **377**, 223 [1910] u. spätere Arbeiten; vergl. H. Emde, Arch. Pharmaz. **247** u. **249** [1909 u. 1911]; C. Mannich, Arch. Pharmaz. **248**, 129 [1910]. Theoret. Erörterungen vergl. v. Braun, B. **38**, 3094 [1905]; E. Mohr, Journ. prakt. Chem. [2] **75**, 549 [1907].

<sup>4)</sup> F. Kröhnke, B. **67**, 656 [1934]; B. **68**, 1351 [1935] u. spätere Arbeiten.

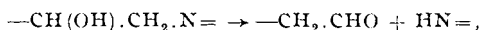
<sup>5)</sup> F. Kröhnke, B. **69**, 921 [1936]; F. Kröhnke u. H. Timmler, B. **69**, 1140 [1936].

Beim Erhitzen des Äthanols von Rabe (I) mit Eisessig-Bromwasserstoff, dem wir etwas Wasser zusetzten, auf 150° erhielten wir nach 2½ Stdn. fast die berechnete Menge Piperidin. Es war aber nicht möglich, das erwartete andere Spaltstück, nämlich Acetophenon, zu isolieren, obwohl es, wie ein Kontrollversuch zeigte, unter diesen Umständen keine beträchtliche Veränderung (Kondensation) erlitten haben würde. Auch bei ähnlichen und bei veränderten Versuchsbedingungen wurden zwar mehr oder weniger beträchtliche Mengen an Piperidin, aber niemals Acetophenon gefunden. Es tauchte daher die Vermutung auf, es könnte die Spaltung in anderer Weise verlaufen sein und zu Piperidin und Phenylglykol geführt haben:

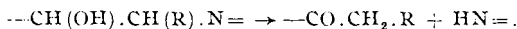


denn die so hydrolytisch gespaltene Bindung wird bekanntlich auch reduktiv leicht getrennt. Th. Zincke<sup>6)</sup> hat gezeigt, daß Phenylglykol mit konz. Mineralsäuren glatt in Phenylacetaldehyd übergeht. Die Fandung nach diesem Aldehyd bei dem Versuch mit Eisessig-Bromwasserstoff lieferte uns aber nur bis 2% davon, was jedoch bei seiner Empfindlichkeit verständlich war. Daher haben wir uns nach einem anderen Spaltungsmittel umgesehen und dieses in der konz. Phosphorsäure gefunden; damit erhielten wir bis zu 68% d. Th. an Phenylacetaldehyd als Semicarbazon neben Piperidin. Mit Herrn H. Krehl wurde später gefunden, daß sich die Ausbeute durch Abfangen des Aldehyds mit *p*-Nitro-phenylhydrazin während der Spaltung noch erheblich verbessern läßt. Eisessig allein, für die „Hydraminspaltung“ besonders geeignet, erwies sich als wirkungslos.

Der Versuch, die „Hydraminspaltung“ aufzuklären, hat also zunächst das Ergebnis gehabt, daß es noch eine zweite Spaltungsart gibt, die wir nun „Hydraminspaltung 2. Art“ nennen wollen, und die im Endeffekt nach folgender Gleichung verläuft:

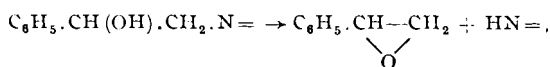


während für die Hydraminspaltung 1. Art das Schema gilt:



Die danach naheliegende Vermutung, daß Substitution der Methylengruppe die Spaltung 1. Art nach sich zieht, ist noch durch Versuche zu prüfen. Auch ist noch festzustellen, ob nicht die Spaltung 1. Art von einer solchen 2. Art begleitet sein kann.

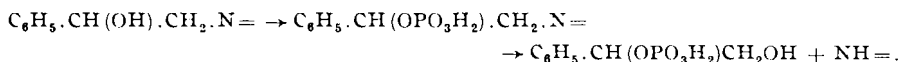
Wir konnten bisher nur wenige Versuche zur Aufklärung des Mechanismus der Hydraminspaltung 2. Art ausführen. Es hat sich dabei erwiesen, daß nicht etwa Phenyl-äthylenoxyd Zwischenprodukt sein kann:



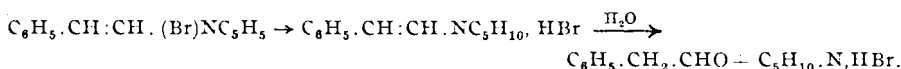
da es unter den Bedingungen unseres Versuches weitgehend verharzt wird, so daß nur verschwindende Mengen an Phenylacetaldehyd-semicarbazon zu

<sup>6)</sup> A. 216, 303 [1882].

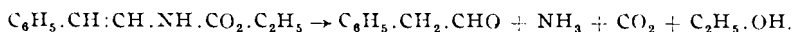
fassen sind. — Aus der Beobachtung, daß die Ansätze unmittelbar nach dem  $2\frac{1}{2}$ -stdg. Erhitzen nicht den charakteristischen Geruch nach Phenylacetaldehyd zeigen, sondern daß dieser erst einige Zeit nach dem Verdünnen mit Wasser auftritt, schließen wir, daß bei der Abspaltung vom N-Atom ein Mono- oder Diphosphorsäureester des Phenylglykols gebildet wird, da Phenylglykol, wie erwähnt, unter den Versuchsbedingungen sogleich in Phenylacetaldehyd übergehen würde:



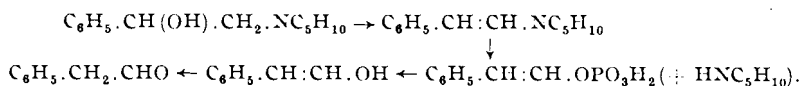
Eine zweite Annahme erscheint nach unserer Feststellung möglich, daß Styrylpyridiniumbromid bei der katalytischen Reduktion in wäßr. Lösung bei  $20^\circ$  eine Spaltung erleidet, die zu Phenylacetaldehyd führt; das zu erwartende andere Spaltstück, Styrylpiperidin, ließ sich dabei nicht fassen:



Bereits J. v. Braun<sup>7)</sup> hat geäußert, daß derartige Amine mit  $-\text{C}:\text{C}:\text{N}=\text{}$  unbeständig sein müßten, nachdem vorher Thiele und Richard<sup>8)</sup> aus Cinnamylcarbamidsäureester mit methylalkohol. Kalilauge schon in der Kälte unter Verseifung des Carboxyls Ammoniak und Phenylacetaldehyd erhalten hatten:

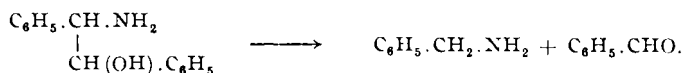


Die Annahme, daß der Bildung von Phenylacetaldehyd aus 1-Phenyl-2-piperidino-äthanol-(1) eine Dehydratisierung vorausgeht, wird auch durch Versuche nahegelegt, wonach das Erhitzen dieses Äthanol mit Entwässerungsmitteln (Kaliumbisulfat, Zinkchlorid oder Oxalsäure) ebenfalls Phenylacetaldehyd entstehen läßt. Auch beim trocknen Erhitzen des genannten Äthanol tritt starker Aldehydgeruch auf. Für den Versuch mit Eisessig-Phosphorsäure käme danach folgende Erklärung in Frage:



Wir hoffen, beide Hydraminspaltungen durch weitere Versuche aufklären zu können.

Außer den beiden hier besprochenen Zerfallsarten von Hydraminen kennt man noch die thermische Spaltung gewisser 1.2-Hydramine in Aldehyde und Amine; so die des Diphenyl-oxy-äthylamins in Benzaldehyd und Benzylamin<sup>9)</sup>:



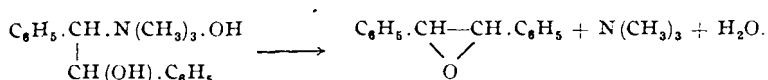
<sup>7)</sup> J. v. Braun u. A. Steindorff, B. **38**, 3106 [1905].

<sup>8)</sup> A. **309**, 197 [1899].

<sup>9)</sup> Erlenmeyer jr., A. **307**, 130 [1899]; Hunnius, Dissertat. Jena 1912, S. 11 (D 27).

Einen besonderen Fall bildet vielleicht die Spaltung des Narcotins in Cotarnin und Meconin<sup>10)</sup>, die in einer späteren Arbeit zu besprechen sein wird.

Es sei schon jetzt darauf hingewiesen, daß auch die quartären Basen aus Hydraminen (Hydrammoniumbasen) interessante, offenbar verschiedenartige Spaltungen erleiden können<sup>11)</sup>. So zerfällt die quartäre Base des [Diphenyl-oxy-äthyl]-dimethylamins nicht in Wasser, Trimethylamin und Desoxybenzoin, wie die Hydraminspaltung 1. Art erwarten ließe, sondern nach



Ähnlich verhält sich das Jodmethylat des Phenylmethyl-oxy-äthylamins nach Versetzen mit Silberoxyd, Filtrieren und Erhitzen, sowie die Ammoniumbase des Ephedrins<sup>12)</sup>. Erinnt sei auch an die thermische Spaltung gewisser „Pyridiniumäthanole“<sup>13)</sup>.

### Beschreibung der Versuche.

0.5 g 1-Phenyl-2-piperidino-äthanol-(1)-hydrobromid werden mit 7 ccm 90—95-proz. Phosphorsäure in der Druckflasche auf 100° 3½ Stdn. erhitzt. Danach verdünnt man mit dem 3-fachen Volumen Wasser, wobei zunächst kein Aldehydgeruch zu bemerken ist. Nach 48-stdg. Stehen bei 20° aber hat sich die Lösung getrübt und riecht stark nach Phenylacetaldehyd. Man äthert 3-mal aus und gewinnt nach Abdampfen des Äthers den Aldehyd als Semicarbazon. 208 mg = 67% d. Th.; Schmp. des gewonnenen Semicarbazons 152°, ebenso im Gemisch mit Phenylacetaldehyd-semicarbazon. — Aus der alkalisch gemachten phosphorsauren Lösung wird das Piperidin übergetrieben und durch Titration bestimmt. Ausbeute daran 90—98% d. Theorie.

Bei Verwendung von Bromwasserstoffsäure (d 1.49), konz. Salzsäure und Eisessig-Bromwasserstoffsäure geht die Spaltung ebenfalls vor sich; Piperidin wird zu 65—88% gewonnen. Aber die Ausbeute an Aldehyd ist äußerst gering (etwa 1—2%), da er, wie Kontrollversuche zeigten, unter diesen Umständen leicht verändert wird.

0.5 g 1-[3'.4'-Methylenedioxy-phenyl]-2-piperidino-äthanol-(1)-hydrobromid werden in 5 ccm 95-proz. Phosphorsäure 6 Stdn. auf 60° erwärmt. Aufarbeiten wie oben, jedoch wird 5-mal ausgeäthert. Ausb. an Semicarbazon des Piperonals 60% d. Th.; kurze, prismat. Nadeln aus Alkohol vom Schmp. 179°. Die gleiche Ausbeute wurde mit der 1-[3'-Chlor-phenyl]-Verbindung in 5 Stdn. bei 100° erhalten. — Wesentlich schwerer wurde die entsprechende 1-[2'-Chlor-phenyl]-Verbindung gespalten, was durch sterische Hinderung zu erklären sein dürfte. Die Ausbeute an Semicarbazon betrug nach 41-stdg. Erhitzen auf 100° nur 100 mg = 32% d. Th. an prismatischen (aus Alkohol) Nadeln vom Schmp. 192/194°.

<sup>10)</sup> P. Rabe, B. **40**, 3280 [1907]; A. **377**, 223 [1916].

<sup>11)</sup> Rabe u. Hallensleben, B. **43**, 884 [1910]; Erlenmeyer jr., A. **307**, 99 [1899]; Hallensleben, Dissertat. Jena 1912, S. 9 usw. (D 27).

<sup>12)</sup> Hallensleben, Dissertat. Jena 1912 (D 27).

<sup>13)</sup> F. Kröhnke, B. **67**, 656 [1934].