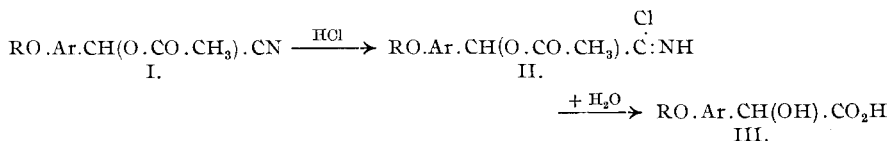


214. Georg Hahn, Karl Stiehl und Hans Joachim Schulz: Umwandlung von substituierten Acetyl-mandelsäurenitrilen in α -halogenierte Phenylacetamide.

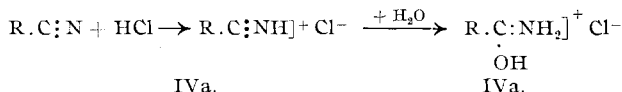
[Aus d. Institut für Organ. Chemie d. Universität Frankfurt a. M.]
(Eingegangen am 22. Mai 1939.)

Für Synthesen vieler Isochinolin-Alkaloide der Apomorphin-Berbin-, Kryptopin-Papaverin-Reihe u. a. benötigt man Alkoxy-phenylessigsäuren, für deren Gewinnung — wie in der folgenden Abhandlung näher ausgeführt wird — zwar eine ganze Anzahl von Verfahren veröffentlicht worden ist, deren Zugänglichkeit aber trotzdem noch vieles zu wünschens übrig läßt. Der von uns beschrittene Weg zu ihrer Darstellung, der — wie wir glauben — eine wesentliche Verbesserung darstellt, nahm seinen Ausgangspunkt in einer Beobachtung von Hahn und Stiehl¹⁾, wonach die Mandelsäure mit Palladium in Eisessig glatt zur Phenylessigsäure reduziert werden kann. Die Übertragung dieser Reaktion auf die Alkoxy-mandelsäuren mußte das Problem der Gewinnung der entsprechend substituierten Phenylessigsäuren wesentlich vereinfachen.

Zur Gewinnung der Alkoxy-mandelsäuren wurde so verfahren, daß man, ausgehend von den nach Albert²⁾ leicht zugängigen Alkoxy-mandelsäurenitrilen I, durch Einwirkung von trockenem Chlorwasserstoff über die hierbei erwarteten Imidchloride (II) die Alkoxy-mandelsäuren (III) gewann:



Beim Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff schied sich nun zunächst aus der Äther-Benzol-Lösung des 3.4-Dimethoxy-acetylmandelsäurenitrils ein sehr labiles Anlagerungsprodukt aus, das an der Luft zwar zerfließlich war, aber sich dabei nach kurzer Zeit in ein beständiges, krystallines Produkt umwandelte, dessen Schmelzpunkt und Chlorgehalt es deutlich vom Ausgangsmaterial unterschied. Es konnte sich somit nicht um das von Hantzsch³⁾ — wie weiter unten ausführlich erörtert wird — für analoge Fälle beschriebene Nitriliumhaloid IV handeln, das nach Hantzschs Erfahrungen mit Wasser das Ausgangsnitril zurückliefern müßte. Dieselbe Substanz wurde durch Abdampfen des mit Salzsäure gesättigten Äther-Benzol-Gemisches gewonnen. Dieser Körper, der mit über 90% Ausbeute erhalten wurde, erwies sich überraschenderweise als α -Chlor-[3.4-dimethoxy-phenyl]-acetamid (V).



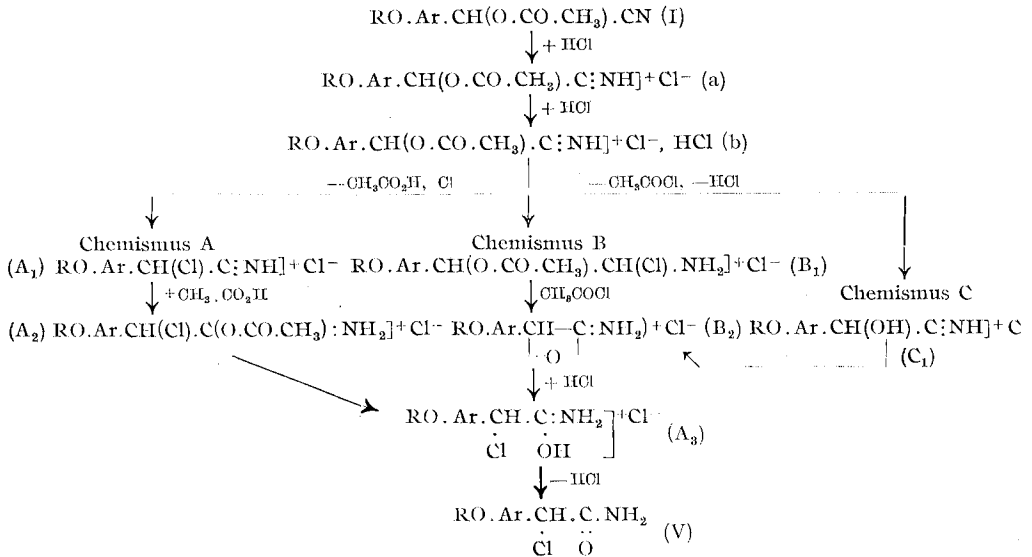
Zum Verständnis des Chemismus dieser Umwandlung ist es wichtig, daß sie sich unter Ausschluß von Feuchtigkeit vollzog, d. h., daß es sich nicht

¹⁾ Gg. Hahn u. Karl Stiehl, noch nicht veröffentlicht.

²⁾ B. 48, 471 [1915].

³⁾ B. 64, 671 [1931].

um eine Verseifung etwa gebildeten Imidchlorids oder Nitrilium-haloids durch Hinzutritt von Wasser handeln konnte. Der Sauerstoff der Acetamidgruppe konnte somit nur der Hydroxylsauerstoff des Ausgangs-Cyanhydrins sein. Für seine Wanderung an das Kohlenstoff-Atom der Cyangruppe kann man drei Möglichkeiten diskutieren:



Entsprechend den Untersuchungsergebnissen von Hantzsch³⁾ ist anzunehmen, daß die primäre Einwirkung von Chlorwasserstoff auf das Acetyl-cyanhydrin die Bildung des Nitriliumsalzes (a) bzw. des Doppelsalzes (b) zur Folge hat. Ob aber die von uns beobachteten, zuerst sich ausscheidenden zerfließlichen Krystalle mit diesen Nitriliumhaloiden identisch sind, konnten wir nicht mit Sicherheit entscheiden; denn an feuchter Luft bildete sich daraus, wie oben schon bemerkt, nicht das Ausgangsmaterial zurück, sondern es entstand das substituierte α -Chlor-acetamid (V). Demgegenüber liefern die von Hantzsch beschriebenen Nitriliumhaloide beim Eintragen in Wasser stets das Ausgangsmaterial zurück. Es muß somit angenommen werden, daß diese Primärprodukte im vorliegenden Fall äußerst leicht der Umwandlung in das substituierte α -Chlor-acetamid (V) anheimfallen. Dafür spricht auch der hin und wieder beobachtete Reaktionsverlauf, wonach sich bald nach dem Beginn des Einleitens von trockenem Chlorwasserstoff direkt das substituierte α -Chlor-acetamid ausscheidet.

Wir halten es für unwahrscheinlich, daß sich diese Umwandlung entspr. dem Chemismus A vollzieht. Die Umesterung zu A₁, als durchaus möglich anerkannt, bedingt die Annahmen, daß sich das zuerst abgespaltene Molekül Essigsäure quantitativ wieder an die Cyangruppe zu A₂ anlagert, um nach erneuter Umsetzung mit Chlorwasserstoff nochmals unter Bildung des Nitriliumhaloids A₃ als Acetylchlorid abgespalten zu werden. Analog A₃ gebaute Iminohydriniumsalze wurden von Hantzsch⁴⁾ durch Einwirkung von Chlor-

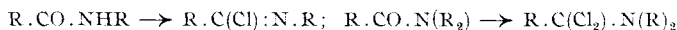
⁴⁾ B. 64, 661 [1931].

wasserstoff auf die Acetamide erhalten; es könnte sich daher auch bei dem gefaßten, unbeständigen Zwischenprodukt um ein derartiges Iminohydriniumhaloid handeln.

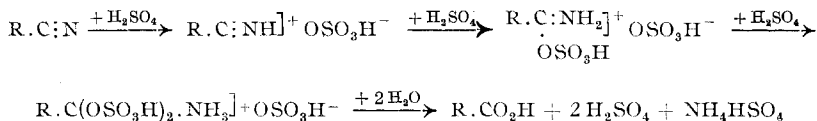
Sehr viel wahrscheinlicher als der Chemismus nach A wäre die Umsetzung nach C₁ und dessen Umlagerung zu dem Oxyd B₂, das dann unter Anlagerung von Chlorwasserstoff in A₃ überginge.

Außer diesen beiden Chemismen wäre dann noch möglich, daß sich Chlorwasserstoff unter Bildung des Imidchlorid-chlorhydrates B₁ an die Cyangruppe anlagert, aus dem dann unter Abspaltung von Acetylchlorid das Oxyd B₂ hervorgehen würde. Nach Hantzsch⁴⁾ sollen aber aus Nitrilen und Chlorwasserstoff überhaupt keine Imidchloride gebildet werden. Aus optischen, kryoskopischen und chemischen Befunden hat Hantzsch geschlossen, daß in allen diesen Fällen Nitriliumhaloide analog IV vorliegen, die erst sekundär durch Wasser in Iminohydriniumsalze (IVa) übergehen.

Während nach Untersuchungen, die hauptsächlich von J. v. Braun und A. Heymons⁵⁾ durchgeführt worden sind, aus substituierten Säureamiden entspr. folgenden Formeln:

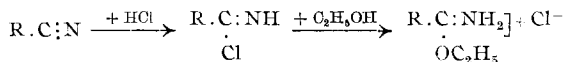


echte Imidchloride erhalten wurden, was auch Hantzsch³⁾ anerkennt, sind seiner Auffassung nach Imidchloride nicht existenzfähig, wenn die am Stickstoff sitzenden Reste durch Wasserstoff ersetzt sind. Wir sind dagegen der Ansicht, daß man die Imidchloride als zwar nicht sehr beständige, aber doch existierende Zwischenstufen bei der Reaktion von trockenem Chlorwasserstoff auf Nitrile und Cyanhydrine annehmen muß. Dafür sprechen folgende Tatsachen: 1) Hantzsch selbst hat gefunden, daß die Umwandlung der Nitrilium- in Iminohydriniumsalze sich um so leichter vollzieht, je konzentrierter die Säuren sind. Mit Pyroschwefelsäure formuliert Hantzsch die Umlagerung in die Iminohydriniumsalze so, daß er eine Anlagerung der Schwefelsäure im Sinne folgenden Reaktionsverlaufs annimmt:



Auf die Halogenwasserstoffsäuren übertragen, würde dies auf die Bildung der Imidchloride hinauslaufen.

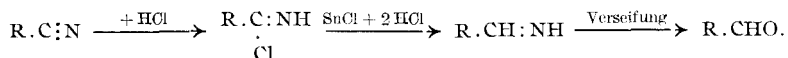
2) Es ist bekannt, daß beim Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in die mit einem Mol. Alkohol versetzte ätherische Lösung eines Nitrils das Iminoäther-chlorhydrat entsteht⁶⁾. Diese Reaktion ist nur schwer anders als über die Imidchloride als Zwischenprodukte zu deuten:



⁵⁾ B. **63**, 3191 [1930].

⁶⁾ Barger u. Evins, Journ. chem. Soc. London **95**, 554 [1909]; Stevens, ebenda **1927**, 178; Slotta u. Haberland, Journ. prakt. Chem. **139**, 211 [1934].

3) Stephen⁷⁾ hat durch Einwirkung von ätherischem ZinnII-chlorid auf die salzsäurehaltige, ätherische Lösung von Nitrilen in ausgezeichneter Ausbeute die Aldehyde erhalten; ein Vorgang, der ebenfalls nicht anders formuliert werden kann als über die Imidchloride als Zwischenprodukte:



Auch im vorliegenden Fall ist die Bildung des Oxyds B_2 nach Chemismus B der wahrscheinlichste Reaktionsverlauf und damit die Existenz des Imidchlorids B_1 die dazu nötige Voraussetzung.

Das in α -Stellung sitzende Chloratom der hier erhaltenen substituierten Acetamide erwies sich, wie auf Grund der zahlreichen Beispiele der unsubstituierten Chloressigsäure und ihrer Derivate zu erwarten war, als sehr reaktionsfähig. Durch Aufkochen mit Wasser wurden die entsprechenden Mandelsäureamide in kurzer Zeit erhalten, erst nach sehr viel längerem Kochen die zugehörige Mandelsäure. Auch bei der Einwirkung von warmem Methanol erwies sich das Chloratom als leicht austauschbar gegen Methoxyl, während zur Verseifung der Amidgruppe wieder mehrstündiges Kochen erforderlich war. Mit Ammoniak und Aminen reagierten die α -Chlor-aryl-acetamide mit befriedigenden Ausbeuten zu den entsprechenden α -Amino-aryl-acetamiden, wobei die Umsetzung mit Ammoniak am besten im Einschlußrohr vorgenommen wurde, während sich die anderen Amine in siedendem Benzol umsetzen ließen. In wäßrigem Medium reagieren die α -Chlor-aryl-acetamide mit Natriumazid und Cyankalium zu Azimido- bzw. α -Nitrilo-Verbindungen. Während die Ausbeuten an α -Azimido-aryl-acetamid fast theoretisch ist, wird mit Cyankalium nur bei kleinen Ansätzen eine befriedigende Ausbeute (70%) erzielt; bei größeren dagegen sinkt sie auf 30% ab, was wohl auf die alkalische Reaktion zurückzuführen sein wird. Durch katalytische Reduktion der durch Verseifung mit Wasser erhaltenen Alkyloxy-mandelsäure bzw. durch Ersatz des Chloratoms im α -Chlor-aryl-acetamid durch Wasserstoff und nachfolgende Verseifung der Amidgruppe wurden schließlich — wie in der folgenden Abhandlung näher ausgeführt werden wird — die Alkyloxy-phenylessigsäuren erhalten.

Wir haben nun weiter untersucht, ob diese bequeme Umwandlung von Acetyl-aryl-cyanhydrinen in die entspr. α -Chlor-acetamide allgemeinerer Anwendung fähig ist. Da wir die Gewinnung von Alkyloxy-phenylessigsäuren im Auge hatten, haben wir zunächst die Acetylcyanhydrine des Methylvanillins, Isovanillins, Piperonals und Vanillins herangezogen. Schon bei diesen nahe verwandten Stoffen ließen sich bereits beträchtliche Unterschiede feststellen. Sehr gute Ausbeuten lieferten Methylvanillin und Piperonal, bei denen also die phenolischen Hydroxylgruppen blockiert sind. Ein merklicher Ausbeute-Abfall, um etwa 20%, trat beim Isovanillin auf, dessen phenolische Hydroxylgruppe von der Acetylierung des Cyanhydrins her acetyliert war. Schließlich blieb die Reaktion beim diacetylierten Vanillin-Cyanhydrin völlig aus. Nach den Erfahrungen, die Remfry⁸⁾, Hahn und Stiehl⁹⁾ und andere Autoren beim Studium des Einflusses phenolischer

⁷⁾ Journ. chem. Soc. London **127**, 1874 [1925].

⁸⁾ Journ. chem. Soc. London **99** 1, 282 [1911].

⁹⁾ B. **71**, 2154 [1938].

Hydroxylgruppen auf die Bildung der ω -Nitro-styrole aus Oxybenzaldehyden gesammelt haben, muß es sich hier offenbar um einen Einfluß der *p*-ständigen Hydroxylgruppe handeln, der sich analog der dirigierenden Kraft der Substituenten I. und II. Ordnung durch das Molekül hindurch erstreckt. Interessanterweise bleibt die Reaktion auch beim Benzaldehyd selber aus, wie Hahn und Bütschli in noch unveröffentlichten Untersuchungen fanden. Dasselbe Ergebnis erhielten sie auch mit den Mono-oxy- und den Nitro-benzaldehyden. Hahn und Beysel haben schließlich die Acetylcyanhydrine von Aceton, Cyclohexanon und Methylheptonen in den Kreis der Untersuchungen einbezogen, um das Verhalten aliphatisch gesättigter, ungesättigter und alicyclisch gesättigter Ketone kennenzulernen. In allen Fällen führte die Einwirkung von trockenem Chlorwasserstoff auf die genannten Stoffe in der Hauptsache zu anderen Reaktionsprodukten. Für die Mitentstehung der erwünschten α -Chlor-acetamide ergab sich keinerlei Anhaltspunkt.

Es liegt somit in der Umwandlung der Acetylcyanhydrine in α -Chlor-aryl-acetamide eine Reaktion vor, die auf alkoxy- und einige alkoxy-oxy-substituierte Acetylmandelsäurenitrile beschränkt zu sein scheint.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für Überlassung von Mitteln zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche.

3-Oxy-4-methoxy-mandelsäurenitril.

90 g Isovanillin wurden in der Lösung von 63 g Natriumbisulfit in 600 ccm Wasser unter Erwärmen auf 50° gelöst; dann wurde das Ganze auf 0° abgekühlt und zu dem Brei der ausgeschiedenen Bisulfit-Verbindung unter starkem Rühren im Verlaufe von 1 Stde. die Lösung von 87 g Cyankalium in 105 ccm Wasser hinzutropfen gelassen, wobei die Temperatur 0° nicht überschritt. Danach wurde noch etwa $\frac{1}{2}$ Stde. weitergerührt, mit verd. Schwefelsäure neutralisiert und das ölig ausgeschiedene Cyanhydrin in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde mit wenig Wasser gewaschen und mit Calciumchlorid getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers hinterblieb ein öliger Rückstand, der bald zu einem schwach gelben Krystallbrei erstarrte. Ausb. 91 g (85% d. Th.). Schmp., aus Äther und Petroläther umgelöst: 99—100°.

3-Acetoxy-4-methoxy-acetylmandelsäurenitril.

91 g des rohen 3-Oxy-4-methoxy-mandelsäurenitrils wurden mit 500 ccm Essigsäure-anhydrid und 50 g geschmolzenem Natriumacetat 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde das überschüssige Essigsäure-anhydrid im Vak. auf dem Wasserbad abgedampft und der Rückstand zur Zerstörung der letzten Reste mit wenig Wasser einige Zeit stehen gelassen. Nach 1-maligem Erneuern des Wassers wurde die Acetylverbindung in Äther aufgenommen und dieser nach dem Trocknen mit Calciumchlorid abgedampft, wobei das Acetylprodukt als bräunliches Öl zurückblieb, das nach längerem Stehenlassen krystallisierte. Es wurde durch Umlösen aus Essigester und Petroläther gereinigt. Ausb. 108 g Rohprodukt, 81.7 g reines Produkt (61.5% d. Th.). Besonders rein wurde es durch Hochvakuumdestillation (Sdp._{0.5} 185—195°) und anschließendes Umfällen erhalten;

Schmp. 85°. Löslich in Aceton, Äther (etwas schwerer), Benzol, Chloroform, Essigester, Methanol, wäbr. Alkali (unter Gelbfärbung). Schwer bzw. unlöslich in Petroläther, Wasser, wäbr. Mineralsäuren.

3-Methoxy-4-oxy-mandelsäurenitril.

15.2 g Vanillin wurden in der Lösung von 11 g Natriumbisulfit in 100 ccm Wasser unter Erwärmen auf 50° gelöst; dann wurde das Ganze auf 0° abgekühlt und zu dem Brei der ausgeschiedenen Bisulfit-Verbindung unter starkem Rühren im Laufe von 1 Stde. die Lösung von 15 g Cyankalium in 18 ccm Wasser hinzutropfen gelassen, wobei die Temperatur 0° nicht überschritt. Danach wurde noch etwa 1/2 Stde. weitergerührt, die Lösung mit verd. Schwefelsäure neutralisiert und das ölig ausgeschiedene Cyanhydrin in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde mit wenig Wasser gewaschen und mit Calciumchlorid getrocknet. Als Ätherrest blieb ein Öl, das nach dem Erkalten zu einem schwach gelben Krystallbrei erstarrte. Ausb. 16 g (89% d. Th.). Schmp., aus Äther und Petroläther umgelöst: 83° (Lit. Buck¹⁰), Schmp. 83°).

3-Methoxy-4-acetoxy-acetylmandelsäurenitril.

Aus 16 g rohem 3-Methoxy-4-oxy-mandelsäurenitril, 80 ccm Essigsäure-anhydrid und 8 g geschmolzenem Natriumacetat wie beim 3-Acetoxy-4-methoxy-Derivat beschrieben. Aufarbeitung und Reinigung wie dort; auch die Löslichkeit ist dieselbe. Ausb. 19.5 g Rohprodukt, 15 g reines Produkt (62.2% d. Th.). Nach Hochvakuumdestillation (Sdp._{0,08} 165—175°, Sdp.₂ 180—190°) und anschließendem Umfällen: Schmp. 103—104°.

3.063 mg Sbst.: 0.140 ccm N₂ (24.5°, 763 mm).

C₁₃H₁₃O₅N (263.11). Ber. N 5.32. Gef. N 5.27.

3.4-Dimethoxy-acetylmandelsäurenitril und 3.4-Methylenedioxy-acetylmandelsäurenitril.

Diese beiden Verbindungen wurden entsprechend dem oben beschriebenen Verfahren zur Darstellung des 3-Acetoxy-4-methoxy- und 3-Methoxy-4-acetoxy-acetylmandelsäurenitrils gewonnen, wobei die als Zwischenstufe erhaltenen Cyanhydrine des Methyl-vanillins und Piperonals ebenfalls in rohem Zustande direkt der Acetylierung unterworfen wurden. In beiden Fällen wurden etwa 80% der theoretisch erwarteten Menge an rohem Acetylmandelsäurenitril erhalten. 3.4-Dimethoxy-acetylmandelsäurenitril: Schmp. 78° (korr.); Lit. Kindler¹¹). 3.4-Methylenedioxy-acetylmandelsäurenitril: Schmp. 71°; Lit. Albert²).

α-Chlor-[3-acetoxy-4-methoxy-phenyl]-acetamid.

Die Lösung von 10 g 3-Acetoxy-4-methoxy-acetylmandelsäurenitril in 50 ccm über Natrium getrocknetem Benzol wurde bei gewöhnlicher Temperatur mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt, wobei das Einleitungsgefäß nach außen durch ein Chlorcalcium-Röhrchen abgeschlossen war. Nach 3- bis 4-tägigem Stehenlassen wurde die bräunlich gefärbte Lösung auf

¹⁰) Buck, Journ. Amer. chem. Soc. **55**, 3388 [1933].

¹¹) Kindler, C. **1931** I, 2747.

dem Wasserbad vollkommen eingedampft; der entweichende Chlorwasserstoff wurde dabei in konz. Kalilauge aufgefangen. Der mit Krystallen durchsetzte Rückstand wurde nach 1-tägigem Aufbewahren im Vakuumexsiccator über Ätzkali in wenig warmem Essigester gelöst, aus dem das Produkt beim Erkalten allmählich in Drusen krystallisierte; es wurde durch Umkrystallisieren aus Benzol gereinigt. Ausb. 5.9 g (62.2% d. Th.). Drusen farbloser Nadeln vom Schmp. 135—136°. Löslich in Aceton, Benzol (heiß), Chloroform, Eisessig, Essigester (kalt weniger), Methanol, Wasser (heiß), wäbr. Alkalien und Mineralsäuren. Schwer bzw. unlöslich in: Äther, Benzol (kalt), Petroläther, Wasser (kalt).

4.543 mg Sbst.: 8.510 mg CO₂, 1.980 mg H₂O. — 12.055 mg Sbst.: 6.840 mg AgCl.
C₁₁H₁₂O₄NCl (257.56). Ber. C 51.25, H 4.70, Cl 13.77.
Gef. „, 51.08, „, 4.88, „, 14.04.

α -Chlor-[3.4-dimethoxy-phenyl]-acetamid.

Die Lösung von 30 g 3.4-Dimethoxy-acetylmandelsäurenitril in einem Gemisch von 150 ccm trockenem Benzol und 80 ccm absol. Äther wurde, wie voranstehend schon beschrieben, mit Chlorwasserstoff gesättigt. Sehr bald begann sich die Lösung braunrot zu färben, und es schieden sich Krystalle aus, die an der Luft zerfließlich waren und wahrscheinlich Nitriliumchlorid mit einem weiteren Molekül Chlorwasserstoff oder bereits das Iminohydriniumchlorid darstellten. Nach 3- bis 4-tägigem Stehenlassen wurde das Lösungsmittelgemisch auf dem Wasserbad bis auf einen kleinen Rest abgedampft, wobei der entweichende Chlorwasserstoff in konz. Kalilauge aufgefangen wurde. Hierbei gingen die ausgeschiedenen Krystalle in Lösung, und mit fortschreitendem Abdampfen begannen sich die feinen Nadeln des α -Chlor-[3.4-dimethoxy-phenyl]-acetamids auszuschcheiden. Nach guter Kühlung wurden diese mit wenig kaltem, absol. Benzol gewaschen und auf Ton über Ätzkali getrocknet. Das Produkt wurde durch Lösen in heißem, getrocknetem Chloroform und Fällen mit absol. Benzol gereinigt. Ausb. 27 g Rohprodukt, 22 g reines Produkt (73% d. Th.). Besonders rein wurde die Substanz durch Umkrystallisieren aus Benzol (1 g aus etwa 35 ccm) erhalten. Schmp. 145°. Löslich in: Aceton, Acetessigester, Benzol (heiß), Chloroform (kalt etwas schwerer). Eisessig, Essigester, Methanol, Wasser, wäbr. Alkali und Mineralsäuren (unter Verseifung). Schwer bzw. unlöslich in: Äther, Benzol (kalt), Ligroin, Petroläther.

3.825 mg Sbst.: 7.390 mg CO₂, 1.840 mg H₂O.
C₁₀H₁₂O₃NCl (229.56). Ber. C 52.28, H 5.27. Gef. C 52.69, H 5.38.

In wenigen Fällen nahm die Reaktion auch einen etwas anderen Verlauf: Aus noch nicht geklärten Gründen wurde verschiedentlich beim Einleiten von Chlorwasserstoff in die Lösung des Acetylmandelsäurenitrils nur leichte Verfärbung nach Gelb, verbunden mit sofortiger Ausscheidung des α -Chlor-[3.4-dimethoxy-phenyl]-acetamids, beobachtet. Allerdings war hierbei die Ausbeute meistens nicht so gut (etwa 50%).

Während das reine Produkt unbeschränkt haltbar ist, ist beim Rohprodukt etwa nach einem Monat — anscheinend bedingt durch die anhaftende Salzsäure — teilweise Zersetzung wahrzunehmen, die sich durch Verfärbung und gesunkenen Schmelzpunkt zu erkennen gibt.

α -Chlor-[3.4-methylenedioxy-phenyl]-acetamid.

Die Darstellung aus 25 g 3.4-Methylenedioxy-acetylmandelsäure-nitril in 125 ccm trockenem Benzol und 65 ccm absol. Äther mit Chlorwasserstoff erfolgte genau so wie beim entsprechenden Dimethoxy-Derivat. Es wurde in gleicher Weise aufgearbeitet und umkrystallisiert. Auch die Löslichkeit ist gleich. Ausb. 22.2 g Rohprodukt, 17.1 g reines Produkt (71% d. Th.). Besonders rein wurde die Substanz durch Umkrystallisieren aus Benzol (1 g aus etwa 40 ccm): Schmp. 107°.

4.892 mg Sbst.: 9.100 mg CO₂, 1.720 mg H₂O. — 9.720 mg Sbst.: 6.450 mg AgCl.
 C₉H₉O₃NCl (213.53). Ber. C 50.58, H 3.78, Cl 16.60.
 Gef. „ 50.73, „ 3.93, „ 16.42.

 α -Methoxy-[3.4-dimethoxy-phenyl]-acetamid.

Die Lösung von 0.3 g α -Chlor-[3.4-dimethoxy-phenyl]-acetamid in 10 ccm absol. Methanol wurde unter Rückfluß 1 Stde. auf dem Wasserbad gekocht. Dann wurde das überschüssige Methanol abgedampft, wobei das erhaltene Destillat salzsäurehaltig war. Der krystalline Rückstand wurde nach dem Trocknen im Vakuumexsiccator mehrmals mit warmem Essigester extrahiert.

Der kleine, in Essigester ungelöste Rückstand erwies sich als Ammoniumchlorid, das durch Verseifung des Säureamids bzw. Bildung des Esters entstanden sein dürfte. Bei Verwendung nicht wasserfreien Methanols wurde eine wesentlich größere Menge Ammoniumchlorid erhalten.

Die Essigesterauszüge wurden bis auf ein kleines Volumen eingeeengt und dann jeweils bis zur beginnenden Trübung mit Petroläther versetzt. Das in Drusen anfallende Produkt wurde durch Umlösen aus wenig Essigester und Petroläther gereinigt. Ausb. 0.16 g (53% d. Th.). Drusen farbloser Nadeln vom Schmp. 126°. Löslich in: Aceton, Chloroform, Essigester (kalt etwas schwerer), Methanol, Wasser (heiß), wäbr. Alkali und Mineralsäuren. Schwer bzw. unlöslich in: Äther, Benzol, Petroläther, Wasser (kalt).

2.659 mg Sbst.: 5.720 mg CO₂, 1.630 mg H₂O. — 3.218 mg Sbst.: 0.168 ccm N₂ (23.5°, 763 mm).

C₁₁H₁₅O₄N (225.12). Ber. C 58.63, H 6.72, N 6.22.
 Gef. „ 58.67, „ 6.86, „ 6.04.

 α -Amino-[3.4-dimethoxy-phenyl]-acetamid.

Die Lösung von 0.8 g α -Chlor-[3.4-dimethoxy-phenyl]-acetamid in 30 ccm mit Chlorcalcium getrocknetem Chloroform wurde unter Eiskühlung mit trockenem Ammoniak gesättigt und im Einschlußrohr 4 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurden die aus der nunmehr bräunlichen Lösung ausgeschiedenen Krystalle abfiltriert, die sich als 0.13 g (87% d. Th.) Ammoniumchlorid erwiesen. Das Filtrat wurde auf dem Wasserbad vollkommen eingedampft und der halb feste, mit Krystallen durchsetzte Rückstand im Vak. getrocknet. Dann wurde er mehrmals mit warmem, getrocknetem Essigester extrahiert, wobei noch eine kleine Menge Ammoniumchlorid ungelöst zurückblieb. Die Essigesterauszüge wurden stark eingeeengt und jeweils bis zur eintretenden Trübung mit trockenem Petroläther versetzt, wobei das Produkt langsam in großen Drusen auskrystallisierte. Ausb. 0.55 g (75% d. Th.). Durch Umlösen aus wenig Essigester und Petroläther ent-

standen dicke Drusen feiner Nadeln vom Schmp. 132—134° (nach Sintern). Löslich in: Aceton, Chloroform, Essigester (kalt etwas schwerer), Methanol, wäbr. Alkali, Ammoniak und Mineralsäuren. Schwer bzw. unlöslich in: Äther, Benzol, Petroläther.

5.231 mg Sbst.: 10.895 mg CO₂, 3.110 mg H₂O.

C₁₀H₁₄O₃N₂ (210.13). Ber. C 57.11, H 6.71. Gef. C 56.81, H 6.65.

Da das Produkt hygroskopisch und in Wasser spielend löslich ist, erwies es sich als unbedingt erforderlich, bei der Aufarbeitung nur gut getrocknete Lösungsmittel zu verwenden.

α-Diäthylamino-[3.4-dimethoxy-phenyl]-acetamid.

Die Lösung von 0.3 g α-Chlor-[3.4-dimethoxy-phenyl]-acetamid in 15 ccm heißem absol. Benzol wurde mit 2 ccm Diäthylamin (etwa 10 Mol.) versetzt und unter Rückfluß 5 Stdn. auf dem Wasserbad gekocht. Nach kurzer Zeit begann die Ausscheidung feiner Blättchen, die nach dem Erkalten nicht mehr zunahm. Die Blättchen erwiesen sich als das an der Luft zerfließende Diäthylamin-chlorhydrat vom Schmp. 215—217°.

Nun wurde das Benzol auf dem Wasserbad vollkommen abgedampft und der krystalline Rückstand zur Entfernung des Diäthylamins mit 2-n. Kalilauge und Petroläther geschüttelt. Das darin ungelöst gebliebene Rohprodukt wurde abfiltriert, mit etwas Wasser gewaschen und aus Essigester und Petroläther umgelöst. Ausb. 0.25 g (74% d. Th.). Drusen feiner, farbloser Nadeln vom Schmp. 133°, die an der Luft langsam in ein Hydrat übergehen; dieses wurde auch durch Umkrystallisieren aus heißem Wasser in Drusen feiner Nadeln erhalten, die um 100° ihr Krystallwasser verloren, um dann wieder bei 133° zu schmelzen. Löslich in: Aceton, Chloroform, Essigester (kalt etwas schwerer), Methanol, Wasser (heiß), konz. wäbr. Ammoniak, wäbr. Mineralsäuren. Schwer bzw. unlöslich in: Äther, Benzol, Ligroin, Petroläther, Wasser (kalt), wäbr. Lauge.

4.987 mg Sbst.: 11.485 mg CO₂, 3.800 mg H₂O. — 3.356 mg Sbst.: 0.305 ccm N₂ (19.5°, 757 mm).

C₁₄H₂₃O₄N₂ (266.19). Ber. C 63.11, H 8.33, N 10.52.

Gef. „ 62.81, „ 8.52, „ 10.56.

α-Anilino-[3.4-dimethoxy-phenyl]-acetamid.

Die Lösung von 0.5 g α-Chlor-[3.4-dimethoxy-phenyl]-acetamid in 15 ccm heißem absol. Benzol wurde mit 0.2 ccm frisch destilliertem Anilin (etwa 2 Mol.) versetzt und unter Rückfluß 1/2 Stde. auf dem Wasserbad gekocht. Schon bald begann die Ausscheidung schwach gelber Krystalle, die bei längerem Erhitzen nicht mehr zunahm. Nach dem Erkalten der Lösung wurde die aus Anilin-chlorhydrat und dem Reaktionsprodukt bestehende Krystallmasse abfiltriert, zur Entfernung des Anilins mit verd., wäbr. Ammoniak und Petroläther geschüttelt, das ungelöst gebliebene Reaktionsprodukt abgesaugt und auf Ton getrocknet. Ausb. 0.49 g (79% d. Th.); aus Essigester und Petroläther umgelöst: Drusen sehr feiner, farbloser Nadeln vom Schmp. 167—169°. Löslichkeit wie beim Diäthylaminderivat.

4.683 mg Sbst.: 11.485 mg CO₂, 2.700 mg H₂O. — 2.859 mg Sbst.: 0.244 ccm N₂ (22.5°, 750 mm).

C₁₆H₁₈O₃N₂ (286.16). Ber. C 67.10, H 6.34, N 9.79.

Gef. „ 66.89, „ 6.45, „ 9.73.

α -Homoveratrylamino-[3,4-dimethoxy-phenyl]-acetamid.

Die Lösung von 0.5 g α -Chlor-[3,4-dimethoxy-phenyl]-acetamid in 20 ccm heißem absol. Benzol wurde mit 0.36 g Homoveratrylamin (etwa 2 Mol.) versetzt und unter Rückfluß 5 Stdn. auf dem Wasserbad gekocht, wobei sich allmählich ein von Krystallen durchsetztes, zähes, gelbes Öl ausschied. Das Benzol wurde dann auf dem Wasserbad vollkommen abgedampft und der Rückstand zur Entfernung des überschüssigen Homoveratrylamins mit 2-n. Kalilauge und Ligroin einige Zeit geschüttelt; hierbei entstanden aus dem Öl dicke, klebrige Flocken, die, von den Flüssigkeiten abfiltriert, beim Verrühren mit wenig kaltem Essigester völlig fest wurden. Aus Essigester und Petroläther umgelöst: 0.25 g (31% d. Th.) Drusen sehr feiner, farbloser Nadeln vom Schmp. 146°. Die Löslichkeit ist ähnlich wie beim Diäthylamino-derivat.

5.109 mg Sbst.: 11.970 mg CO₂, 3.200 mg H₂O. — 2.891 mg Sbst.: 0.183 ccm N₂ (23°, 754 mm).

C₂₀H₂₆O₅N₂ (374.22). Ber. C 64.13, H 7.00, N 7.48.
Gef. „ 63.90, „ 7.01, „ 7.42.

 α -Azimino-[3-acetoxy-4-methoxy-phenyl]-acetamid.

0.5 g α -Chlor-[3-acetoxy-4-methoxy-phenyl]-acetamid wurden der Lösung von 0.65 g Natriumazid (etwa 5 Mol.) in 6 ccm Wasser zugesetzt und bei gewöhnlicher Temperatur unter öfterem Schütteln stehen gelassen. Während die Nadeln des Chlor-acetamids allmählich verschwanden, begann nach kurzer Zeit die Ausscheidung der Blättchen des Azimino-acetamids. Diese wurden nach 7 Stdn. von der roten Lösung abfiltriert, mit wenig Wasser gewaschen und aus einem Gemisch von Essigester und etwas weniger als der gleichen Menge Petroläther umkrystallisiert. Ausb. 0.45 g (88% d. Th.). Farblose, sternförmige Blättchen vom Schmp. 124°. Löslich in: Aceton, Benzol (heiß), Chloroform, Essigester (heiß), Methanol, Wasser (heiß). Schwer bzw. unlöslich in: Äther, Benzol (kalt), Essigester (kalt etwas löslich), Wasser (kalt).

4.546 mg Sbst.: 8.405 mg CO₂, 1.930 mg H₂O. — 2.216 mg Sbst.: 0.400 ccm N₂ 19.5°, 752 mm).

C₁₁H₁₂O₄N₄ (264.13). Ber. C 49.98, H 4.58, N 21.21.
Gef. „ 50.42, „ 4.75, „ 20.84.

 α -Azimino-[3,4-dimethoxy-phenyl]-acetamid.

Aus 1.3 g α -Chlor-[3,4-dimethoxy-phenyl]-acetamid und 1.4 g Natriumazid (etwa 4 Mol.) in 10 ccm Wasser, wie vorher beschrieben. Die Blättchen des Azimino-acetamids wurden nach 24 Stdn. abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und aus möglichst wenig siedendem Essigester umkrystallisiert. Ausb. 1.1 g Rohprodukt, 1.0 g reines Produkt (77% d. Th.). Farblose Blättchen vom Schmp. 145°. Löslichkeit wie bei der voranstehenden Verbindung.

5.114 mg Sbst.: 9.550 mg CO₂, 2.360 mg H₂O. — 2.232 mg Sbst.: 0.461 ccm N₂ (22.5°, 750 mm).

C₁₀H₁₂O₅N₄ (236.13). Ber. C 50.80, H 5.12, N 23.72.
Gef. „ 50.93, „ 5.16, „ 23.55.

Das Produkt löste sich in warmer verd. Natronlauge unter heftiger Stickstoffentwicklung. Die durch Verseifung der Säureamidgruppe hervorgerufene Ammoniakentwicklung setzte erst später ein. In 5-n. Salzsäure löste sich das Produkt in der Wärme ebenfalls unter starker Stickstoffentwicklung.

α -Azimino-[3.4-methyendioxy-phenyl]-acetamid.

Aus 6 g α -Chlor-[3.4-methyendioxy-phenyl]-acetamid und 7.2 g Natriumazid (etwa 4 Mol.) in 50 ccm Wasser wie beim Dimethoxyderivat umkrystallisiert. Drusen feiner, farbloser Nadeln aus siedendem Benzol vom Schmp. 95.5—96.5°. Ausb. 5.3 g (85% d. Th.). Löslichkeit wie bei den vorherbeschriebenen Produkten.

5.082 mg Sbst.: 9.170 mg CO₂, 1.690 mg H₂O. — 2.120 mg Sbst.: 0.472 ccm N₂ (22.5°, 750 mm).

C₉H₈O₃N₄ (220.09). Ber. C 49.07, H 3.66, N 25.45.

Gef. „ 49.21, „ 3.72, „ 25.38.

α -Nitrilo-[3.4-dimethoxy-phenyl]-acetamid.

0.45 g α -Chlor-[3.4-dimethoxy-phenyl]-acetamid wurden in die Lösung von 0.25 g Cyankalium (etwa 4 Mol.) in 7 ccm Wasser eingetragen. Nach kurzem Erwärmen, wobei sich die Nadeln des Acetamids lösten und sich die Lösung rötlich färbte, wurde das Ganze einige Stunden bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen; hierbei schied sich allmählich das Produkt in feinen Nadeln aus. Sie wurden nach dem Trocknen aus Essigester und Petroläther umgelöst. Ausb. 0.2 g (46.5% d. Th.). Drusen feiner, farbloser Nadeln vom Schmp. 151°. Löslich in: Aceton, Chloroform und Essigester (kalt etwas schwerer), Methanol, Wasser (heiß), wäbr. Alkali und Mineralsäuren. Schwer bzw. unlöslich in: Äther, Benzol, Petroläther, Wasser (kalt).

4.902 mg Sbst.: 10.765 mg CO₂, 2.450 mg H₂O. — 2.935 mg Sbst.: 0.312 ccm N₂ (21°, 757 mm).

C₁₁H₁₂O₃N₂ (220.11). Ber. C 59.97, H 5.50, N 12.72.

Gef. „ 59.91, „ 5.59, „ 12.29.

N-Phenyl-*N'*-homoveratroyl-harnstoff.

0.5 g 3.4-Dimethoxy-phenyl-acetamid wurden mit 1.5 g Phenylisocyanat (etwa 5 Mol.) 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten schieden sich aus der Lösung grobe Krystalle aus, die auf Ton getrocknet wurden. Zur Trennung von nebenher gebildetem *symm.* Diphenylharnstoff wurde das Produkt mehrmals mit kaltem Eisessig verrührt, wobei der Diphenylharnstoff ungelöst zurückblieb. Aus den filtrierten Eisessigauszügen wurde das Reaktionsprodukt durch Zugeben von Wasser ausgefällt und aus siedendem Benzol umkrystallisiert. Ausb. 0.45 g (56% d. Th.). Sehr lange, farblose Nadeln vom Schmp. 166°. Löslich in: Benzol (heiß), Chloroform, Eisessig, Essigester (heiß), Methanol (heiß). Schwer bzw. unlöslich in: Äther, Benzol (kalt), Essigester (kalt etwas löslich), Methanol (kalt etwas löslich), Petroläther, Wasser.

4.974 mg Sbst.: 11.860 mg CO₂, 2.590 mg H₂O. — 3.316 mg Sbst.: 0.266 ccm N₂ (19°, 737 mm).

C₁₇H₁₇O₄N₂ (313.15). Ber. C 65.15, H 5.60, N 8.95.

Gef. „ 65.39, „ 5.86, „ 9.09.