

1-Amino-1- $\alpha$ -pyridyl-2- $\beta$ -pyridyl-äthanol-(2) (IX): 1.0 g VIII wurde in 40 ccm Alkohol bei Zimmertemperatur unter Verwendung von 0.1 g Platinoxid hydriert. Nach dem Abdestillieren des Alkohols hinterblieb der Aminoalkohol als gelbes Öl.

1-Isopropylamino-1- $\alpha$ -pyridyl-2- $\beta$ -pyridyl-äthanol-(2) (X): 0.93 g IX wurden nach Zugabe von 3 ccm Aceton hydriert. Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wurde in 40 ccm eines Gemisches von Petroläther und Aceton (1:1) gelöst. Beim Eindunsten der Lösung erhielt man 0.15 g eines nicht definierten Nebenproduktes vom Schmp. 204° und als Hauptprodukt wieder ein Öl. Nach mehrwöchigem Stehenlassen kristallisierten aus diesem 0.3 g VII aus, das sich durch Hydraminspaltung gebildet hatte. Nach Entfernen dieses Nebenproduktes wurde das zurückgebliebene Öl nochmals durch Umlösen aus Petroläther und Aceton gereinigt. Es ist leicht löslich in organischen Lösungsmitteln außer Petroläther; Ausb. 0.75 g (66% d.Th.).

$C_{15}H_{19}ON_3$  (257.3) Ber. N 16.34 Gef. N 16.19

1- $\alpha$ -Pyridyl-2- $\beta$ -pyridyl-äthanol-(2) (XI): 2.0 g VII wurden in 40 ccm Alkohol katalytisch ( $PtO_2$ ) hydriert. Nach Aufnahme der ber. Menge Wasserstoff wurde die Reaktion unterbrochen. Der Alkohol wurde abdestilliert und der Rückstand aus Ligroin umkristallisiert; farblose Blättchen vom Schmp. 85–86°. Leicht löslich in Wasser, Äther und Alkohol; Ausb. 1.65 g (80% d.Th.).

$C_{12}H_{12}ON_2$  (200.2) Ber. C 72.00 H 6.00 N 14.00 Gef. C 71.95 H 6.03 N 14.19

Der Misch-Schmelzpunkt mit dem Ausgangsmaterial lag 10–20° tiefer.

1- $\alpha$ -Pyridyl-2- $\beta$ -pyridyl-äthylen (XIII): 2 g XI wurden mit 10 ccm Phosphortribromid 5 Stdn. auf 150–160° erhitzt. Nach dem Abdestillieren des überschüss. Phosphortribromids wurde aus dem braunen Rückstand (2-Brom-1- $\alpha$ -pyridyl-2- $\beta$ -pyridyl-äthan, XII) mit wäbr. Hydrogencarbonat-Lösung nur XI zurückerhalten. Ein rotes Öl (freie Base?), das zwischendurch auftrat, ließ sich auch beim Zersetzen unter Benzol nicht isolieren. Der fein zerriebene Rückstand (XII) wurde mit 10 ccm Cyclohexylamin mehrere Stunden verrührt, dann mit 25 g Natriumhydrogencarbonat in 50 ccm Wasser versetzt und das überschüss. Cyclohexylamin i. Vak. mit Wasserdampf abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Äther extrahiert, der Ätherauszug getrocknet, destilliert und der Rückstand aus Petroläther umkristallisiert. Rhombische Kristalle vom Schmp. 74°. Leicht löslich in Alkohol und Äther; Ausb. 0.4 g = 22%, bez. auf XI.

$C_{12}H_{10}N_2$  (182.1) Ber. C 79.08 H 5.53 N 15.38 Gef. C 79.05 H 5.49 N 15.22

## 24. Kurt Kraft: Über die Synthese einiger aromatischer Fluorverbindungen\*)

[Aus der Forschungsabteilung der Knoll A.-G., Ludwigshafen a. Rh.]

(Eingegangen am 3. September 1950)

Auf dem Wege über die Chlor- bzw. Brommethylierung geeigneter Fluorbenzole lassen sich physiologisch wirksame aromatische Fluorverbindungen gewinnen. Es wurden auf diese Weise fluorierte Derivate des Tyrosins und Tyramins dargestellt.

In einer früheren Mitteilung<sup>1)</sup> war u. a. über das von G. Schiemann<sup>2)</sup> erstmalig hergestellte 3-Fluor-tyrosin und seine hemmende Wirkung gegenüber

\*) Teilweise vorgetragen bei der Hauptversammlung Deutscher Chemiker in Wiesbaden am 22. 5. 1948.

<sup>1)</sup> K. Kraft, Beitr. z. Biochem. d. Fluors, I.: Über den Antagonismus zwischen Fluor und Tyrosin, Ztschr. physiol. Chem. **245**, 58 [1936].

<sup>2)</sup> G. Schiemann u. W. Winkel Müller, Journ. prakt. Chem. [2] **135**, 101 [1932].

Thyroxin berichtet worden. Im Einklang mit den in verschiedenen klinischen Arbeiten mitgeteilten guten Wirkungen dieser Substanz bei Hyperthyreosen hatte sich dabei gezeigt, daß Verbindungen mit organisch gebundenem Fluor wesentlich stärker wirken als das Fluor-Ion. Es schien deshalb von Interesse, die in obiger Arbeit mitgeteilten Versuche an 3-Fluor-tyrosin und *o*-Fluorbenzoesäure auf weitere Fluorverbindungen ähnlicher Art auszudehnen. Durch das von Schiemann ausgearbeitete elegante Diazonium-borfluorid-Verfahren bot die Einführung von Fluor in den aromatischen Kern keine besonderen Schwierigkeiten. Zur Darstellung von Fluorbenzolen mit verschiedenen Seitenketten schien es allerdings wünschenswert, eine reaktionsfähige Gruppierung einzuführen, die in besserer Ausbeute Verbindungen mit physiologisch interessant erscheinenden Seitenketten darzustellen gestattet. Zu diesem Zweck wurde das einfache Verfahren der Chlor- bzw. Brommethylierung auf geeignete Fluorbenzole angewandt.

Im Falle des Fluoranisols, das gemäß den Angaben von Schiemann<sup>3)</sup> leicht darstellbar ist (die von ihm angegebenen Ausbeuten konnten durch konzentrierteres Arbeiten bei der Ausfällung mit Borfluorwasserstoffsäure und durch Zersetzung in einem Eisenrohr noch verbessert werden), wurde bei Einwirkung von Formaldehyd und gasförmiger Salzsäure in über 90-proz. Ausbeute 3-Fluor-4-methoxy-benzylchlorid in farblosen, bei etwa 35° schmelzenden Kristallen erhalten. Eine wichtige Rolle spielt, wie wir bei dieser und anderen Chlormethylierungen immer wieder feststellen konnten, die dem jeweiligen Ausgangsmaterial genau angepaßte und im Einzelfall empirisch zu ermittelnde optimale Temperatur, die im vorliegenden Falle bei 20–25° lag.

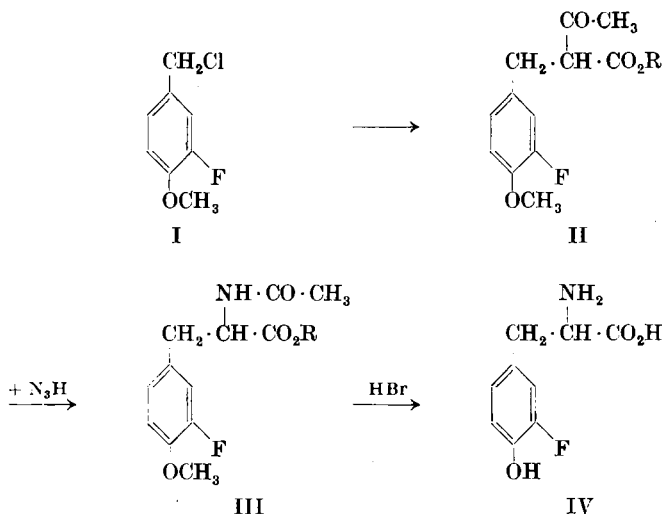
Noch besser gelingt der Umsatz mit gasförmigem Bromwasserstoff, wobei das 3-Fluor-4-methoxy-benzylbromid in schönen Blättchen vom Schmp. 42° und einer Ausbeute von 98% erhalten wird.

Die so dargestellten Fluor-benzylhalogenide erwiesen sich nun als sehr geeignet zu Umsetzungen, die unter Halogenwasserstoffabspaltungen erfolgen. So konnte von 3-Fluor-4-methoxy-benzylchlorid bzw. -bromid ausgehend zunächst zu Vergleichszwecken in wenigen Stufen mit sehr guter Ausbeute 3-Fluor-tyrosin erhalten werden. Man setzt zunächst 3-Fluor-4-methoxy-benzylchlorid (I) bzw. -bromid mit Natrium und Acetessigestern um und erhält so den  $\beta$ -[3-Fluor-4-methoxy-phenyl]- $\alpha$ -acetyl-propionsäure-äthylester (II, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), der als farbloses Öl zwischen 135 und 155° bei 0.1 Torr überdestilliert und in 70-proz. Ausbeute erhalten wurde. Nach dem eleganten Verfahren von K. F. Schmidt läßt sich zwischen die –CO·CH-Gruppierung mit Stickstoffwasserstoffsäure –NH– einschieben, wobei der  $\beta$ -[3-Fluor-4-methoxy-phenyl]- $\alpha$ -acetylamino-propionsäure-äthylester (III, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) vom Schmp. 92° in einer Ausbeute von 68% d. Th. entsteht.

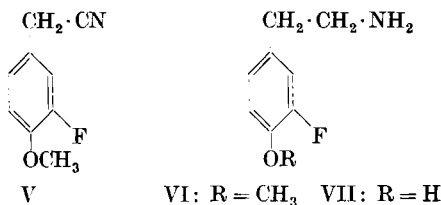
Durch Verseifung mit 48-proz. Bromwasserstoffsäure läßt sich in einem Arbeitsgang die Abspaltung der Acetylgruppe, die Verseifung des Äthylesters und die Aufspaltung der Methoxygruppe durchführen, so daß man unmittelbar in etwa 78-proz. Ausbeute zu 3-Fluor-tyrosin (IV) kommt.

<sup>3)</sup> G. Schiemann u. Kühne, *Ztschr. physik. Chem. A* **156**, 414 [1931].

Um bei den beabsichtigten pharmakologischen Versuchen auch das dem Dijodtyrosin analoge 3-Fluor-5-jod-tyrosin zu erhalten, wurde Fluortyrosin jodiert, wobei in glatter Reaktion die gewünschte Verbindung, die sich von 187° ab zersetzt, erhalten wird.



Weitere Synthesen, ausgehend von 3-Fluor-4-methoxy-benzylchlorid, wurden durch Umsetzung mit Kaliumcyanid durchgeführt. Dabei entsteht leicht das farblose, ölige 3-Fluor-4-methoxy-benzylcyanid (V) vom Sdp.<sub>10</sub> 158° in 82-proz. Ausbeute. Durch katalytische Hydrierung, wobei man zur Verbesserung der Ausbeute zweckmäßig unter Druck arbeitet und die Methanollösung des Nitrils vorher bei 0° mit gasförmigem Ammoniak sättigt, erhält man β-[3-Fluor-4-methoxy-phenyl]-äthyl-amin (VI) vom Sdp.<sub>12</sub> 143–148°. Bei Verseifung mit 40-proz. Bromwasserstoffsäure und anschließender Fällung mit konzentrierter Ammoniak-Lösung erhält man in farblosen Kristallen β-[3-Fluor-4-oxy-phenyl]-äthyl-amin (3-Fluor-tyramin, VII) in über 80-proz. Ausbeute mit dem Schmp. 165°.



In das β-[3-Fluor-4-methoxy-phenyl]-äthyl-amin (VI) läßt sich leicht Brom einführen, wobei ein β-[3-Fluor-5-brom-4-methoxy-phenyl]-äthyl-amin vom Schmp. 238° entsteht, das durch Verseifung mit 40-proz. Bromwasserstoffsäure in 3-Fluor-5-brom-tyramin übergeht, dessen Hydrobromid bei 285° unter Zersetzung schmilzt.

Die von mehreren Seiten durchgeführten Toxizitätsversuche mit Fluortyrosin<sup>4)</sup> hatten eine überraschend hohe Toxizität ergeben, die bei uns bestätigt wurde<sup>5)</sup>. Aus nachstehender Tafel gehen die Ergebnisse der mit wäßr. Lösungen durchgeführten Toxizitätsbestimmungen hervor:

Tafel I. Toxizitätsbestimmungen

Verbindung	Dos. let. sbc. mg Sbst./kg weiße Maus	Dos. let. sbc. ber. auf mg Fluor pro kg weiße Maus
3-Fluor-tyrosin.....	11	1.1
3-Fluor-5-jod-tyrosin .....	57	3.3
3-Fluor-5-brom-tyrosin .....	78	5
3-Fluor-tyramin-methyläther-hydrochlorid ....	300	27.8
3-Fluor-tyramin-hydrochlorid .....	1000	100
3-Fluor-5-brom-tyramin-hydrobromid .....	500	30.1

Es ergibt sich daraus, daß die Decarboxylierung des Fluortyrosins zum Fluortyramin eine außerordentlich starke Entgiftung – um 2 Zehnerpotenzen – mit sich bringt, die bei dem Methyläther des Fluortyramins bereits angedeutet ist. Auch die Einführung eines zusätzlichen Jod- bzw. Brom-Atoms in das Fluortyrosin entgiftet dieses, auch wenn man die Toxizität auf den Fluoranteil des jeweiligen Moleküls bezieht. Dagegen wirkt sich die Einführung von Brom in das Fluortyramin überraschenderweise toxisitätssteigernd aus. Interessante pharmakologische Versuche mit diesen Stoffen, insbesondere hinsichtlich der verschieden starken verkalkenden Wirkung auf Knochen und Zähne, haben bereits H. Euler, O. Eichler und H. Hindemith veröffentlicht<sup>6)</sup>. Zusätzliche pharmakologische und klinische Ergebnisse sollen an anderer Stelle im Zusammenhang mit weiteren Stoffen dieser Reihe, über die in den nächsten Arbeiten berichtet wird, mitgeteilt werden.

#### Beschreibung der Versuche

3-Fluor-4-methoxy-benzylchlorid (I): In einem Dreihalskolben, der KPG-Rührer<sup>7)</sup>, Gaseinleitungsrohr und Rückflußkühler trägt, werden 300 g Fluoranisol, 360 ccm etwa 35-proz. wäßr. Formaldehydlösung, 900 ccm Äther, 42 g Zinkchlorid und 4 g Natriumchlorid gegeben und das Reaktionsgemisch in einer Eis-Kochsalz-Mischung gekühlt. Unter starkem Rühren wird sodann ein kräftiger Chlorwasserstoff-Strom eingeleitet und so reguliert, daß die Innentemperatur bei 20–25° liegt (beim Arbeiten unter 20° wird die Chlormethylierung nur sehr langsam vollständig, oberhalb 25° treten Nebenreaktionen ein). Nach etwa 3 Stdn. ist die Mischung mit Salzsäure gesättigt, erkennbar am Entweichen dichter Salzsäure-Schwaden. Man läßt nun den Ansatz ohne Rühren einige Tage bei Zimmertemperatur stehen. Danach gießt man auf Eis und trennt die untere ölige Schicht ab; die obere wird zunächst erschöpfend mit Äther ausgezogen und die vereinigten Ätheranteile zur öligen Schicht gegeben. Man trocknet diese sorgfältig mit Calciumchlorid

<sup>4)</sup> G. Litzka, Arch. exper. Pathol. Pharm. 183, 427 [1936].

<sup>5)</sup> Den Herren Dr. med. et phil. habil. W. Biehler u. Dr. H. Wollschitt bin ich für die Durchföhrung toxiologischer und pharmakologischer Untersuchungen, die im Zusammenhang veröffentlicht werden sollen, zu großem Dank verpflichtet.

<sup>6)</sup> Arch. exper. Pathol. Pharm. 206, 75 [1949]. <sup>7)</sup> Schott, Jena.

und destilliert den Äther ab. Anschließend wird i. Vak. der Wasserstrahlpumpe fraktioniert destilliert, wobei die Hauptmenge bei 118°/13 Torr übergeht. Das entstandene 3-Fluor-4-methoxy-benzylchlorid erstarrt im Eisschrank vollständig zu farblosen Kristallen, die bei 35° schmelzen; Ausb. etwa 380 g = über 90% d. Theorie.

$C_8H_8OFCl$  (174.5) Ber. C 55.03 H 4.62 Cl 20.31 Gef. C 55.08 H 4.64 Cl 20.35

3-Fluor-4-methoxy-benzylbromid (I, Cl = Br): Der Ansatz erfolgt ähnlich wie bei der Chlormethylierung. 126 g Fluoranisol, 120 ccm etwa 35-proz. Formaldehydlösung, 120 ccm Äther, 12 g Zinkchlorid und etwas Natriumchlorid werden unter Rühren mit gasförmigem Bromwasserstoff gesättigt. Nach einigem Stehenlassen wird auf Eis gegossen, wobei sich sofort die Brommethyl-Verbindung in schönen Blättchen vom Schmp. 42° abscheidet; Ausb. 215 g = 98% d. Theorie.

$C_8H_8OFBr$  (219.1) Ber. C 43.86 H 3.68 Br 36.48 Gef. C 43.96 H 3.68 Br 36.66

$\beta$ -[3-Fluor-4-methoxy-phenyl]- $\alpha$ -acetyl-propionsäure-äthylester (II, R =  $C_2H_5$ ): 23 g Natrium werden in 30 ccm absol. Alkohol gelöst, dann 140 g Acetessigester zugegeben und schließlich mit 175 g 3-Fluor-4-methoxy-benzylchlorid (oder der entsprechenden Menge 3-Fluor-4-methoxy-benzylbromid) 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei sich schnell Natriumchlorid abscheidet. Man saugt hiervon ab und destilliert (nachdem der Filtrückstand in Wasser gelöst, die Lösung ausgeäthert und der nach dem Verdampfen des Äthers verbleibende Rückstand mit der Reaktionslösung vereinigt wurde) fraktioniert i. Vakuum. Die Hauptmenge geht bei 135–155°/0.1 Torr über; Ausb. an II 190 g (70% d. Th.).

$C_{14}H_{17}O_4F$  (268.3) Ber. C 62.68 H 6.35 Gef. C 62.57 H 6.56

$\beta$ -[3-Fluor-4-methoxy-phenyl]- $\alpha$ -acetylamino-propionsäure-äthylester (III, R =  $C_2H_5$ ): 35 g des Esters II (R =  $C_2H_5$ ) werden in 50 ccm Benzol gelöst und mit 160 ccm 1.5 mol. benzolischer Stickstoffwasserstoffsäure-Lösung in ein Rührgefäß mit Quecksilberverschluß gegeben, das 2 Tropftrichter, Thermometer und Gasableitungsrohr mit Vorrichtung zum Messen des entwickelten Stickstoffs trägt. Nach und nach werden 80 ccm konz. Schwefelsäure unter kräftigem Rühren zugegeben und durch Kühlen mit Eiswasser die Temperatur auf etwa 20° gehalten. Die Reaktion setzt sofort stürmisch ein und ist nach kurzem beendet. Es werden etwa 4 l Stickstoff entwickelt.

Man gießt die überstehende farblose Benzollösung ab, gibt in die zurückbleibende, dunkle Schwefelsäure-Lösung Eisstückchen und neutralisiert mit konz. Natronlauge. Dabei scheidet sich eine gelbliche, kristallisierte Verbindung ab, die man absaugt. Man erhält nach dem Trocknen und Umkristallisieren aus 70-proz. Alkohol 23.5 g farblose Nadeln vom Schmp. 92° (etwa 68% d. Th.).

$C_{14}H_{13}O_4NF$  (283.3) Ber. C 59.36 H 6.36 N 4.95 Gef. C 59.55 H 6.49 N 5.18

3-Fluor-tyrosin (IV): Zur Verseifung werden 40 g  $\beta$ -[3-Fluor-4-methoxy-phenyl]- $\alpha$ -acetylamino-propionsäure-äthylester (III, R =  $C_2H_5$ ) mit 200 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Zur Vertreibung der Bromwasserstoffsäure wird nach jedesmaligem Aufnehmen mit Wasser i. Vak. mehrmals eingengt, zum Schluß in wenig Wasser gelöst und mit verd. Ammoniaklösung genau neutralisiert. Dabei fallen farblose Kristalle aus, die nach dem Absaugen mehrmals aus Wasser und wenig Alkohol umkristallisiert werden. Man erhält etwa 22 g (78% d. Th.) reines Fluortyrosin vom Schmp. 278–280°.

$C_9H_{10}O_3NF$  (199.2) Ber. C 54.27 H 5.02 N 7.03 F 9.55  
Gef. C 54.38 H 5.19 N 7.09 F 9.68

3-Fluor-5-jod-tyrosin: 20 g 3-Fluor-tyrosin werden in einer Lösung von 88 g Natriumcarbonat in 150 ccm Wasser durch gelindes Erwärmen gelöst. Hierauf wird auf etwa 5° abgekühlt und unter Rühren tropfenweise eine Jod-Jodkalium-Lösung zugegeben, die 20 g Jod enthält. Die erste Hälfte der Jodlösung wird verhältnismäßig rasch entfärbt, die zweite dagegen nur noch langsam. Gegen Ende wird die ganze Lösung dunkelrot. Man läßt sie über Nacht im Eisschrank stehen und leitet dann unter Eiskühlung Schwefeldioxyd ein. Nach etwa 5 Min. ist der ganze Inhalt erstarrt. Man saugt die Kristalle ab und kristallisiert aus etwa 20-proz. Alkohol um. Zusammen mit den Kristallisationen aus den

Mutterlaugen erhält man etwa 19 g (etwa 60% d. Th.). Die Verbindung zersetzt sich unter Gasentwicklung bei 187–192°.

$C_9H_9O_3NFJ$  (325.1) Ber. C 33.25 H 2.77 N 4.30 F 5.85 J 39.05  
Gef. C 33.09 H 2.95 N 4.37 F 5.98 J 39.11

3-Fluor-5-brom-*d,l*-tyrosin: Durch eine Lösung von 50 g 3-Fluor-*d,l*-tyrosin in 300 ccm stabilisiertem Eisessig wurde ein Luftstrom geleitet, der vorher eine Waschflasche mit 48.3 g Brom (1.2fache Menge d. Th.) passiert und sich dabei mit Bromdämpfen beladen hatte. Reaktionsgefäß und Brom-Waschflasche wurden durch ein Wasserbad auf 45° gehalten. Nachdem das gesamte Brom in die Fluortyrosin-Lösung übergetrieben war, wurde diese noch 1 Stde. bei 60° gehalten, dann der Eisessig mit dem überschüss. Brom i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Wasser mit 5 g Adsorptionskohle umkristallisiert. Man erhielt 54.5 g 3-Fluor-5-brom-*d,l*-tyrosin = 78% d. Th. als weißes Kristallpulver vom Schmp. 226–227°. Löslich in Wasser, schwer löslich in Alkohol und unlöslich in Äther.

$C_9H_9O_3NFB$  (278.1) Ber. C 38.87 H 3.26 N 5.01 Br 28.74  
Gef. C 38.73 H 3.31 N 5.11 Br 28.52

3-Fluor-4-methoxy-benzylcyanid (V): 137 g 3-Fluor-4-methoxy-benzylchlorid (I) werden in 700 ccm Aceton gelöst und mit 100 g Natriumcyanid und 5 g Natriumjodid 20 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Man filtriert vom ausgeschiedenen Kochsalz ab, dampft die Acetonlösung auf dem Wasserbad ein und nimmt den Rückstand mit Äther auf. Die Ätherlösung wird mit 1/2n NaOH und anschließend mit Wasser ausgeschüttelt, getrocknet, dann der Äther abgedampft und das zurückbleibende Öl i. Vak. fraktioniert destilliert. Das Fluor-methoxy-benzylcyanid geht bei 158°/10 Torr über; das Destillat erstarrt in der Kälte zu Kristallen vom Schmp. 49–50°; Ausb. 118 g (91% d. Th.).

$C_9H_9ONF$  (165.2) Ber. C 65.50 H 4.85 N 8.48 Gef. C 65.38 H 4.81 N 8.69

$\beta$ -[3-Fluor-4-methoxy-phenyl]-äthyl-amin (VI): 44 g 3-Fluor-4-methoxy-benzylcyanid (V) werden in 600 ccm absol. Methanol gelöst und 70 g eines Nickel-Kobalt-Träger-Katalysators zugegeben, der etwa 10% Nickel und 0.5% Kobalt auf Kieselgur enthält. Man sättigt dann bei 0° mit gasförmigem Ammoniak und hydriert im Rührautoklaven bei 100° und 40 atü Wasserstoffdruck, bis keine Druckabnahme mehr erfolgt, was nach etwa 15 Min. der Fall ist. Dann filtriert man vom Katalysator ab, wäscht diesen mehrmals mit absol. Methanol und dampft die vereinigten Methanollösungen auf dem Wasserbad ein. Der Rückstand wird mit Äther aufgenommen und mit 150 ccm 2n HCl ausgeschüttelt. Die Salzsäurelösung wird alkalisch gemacht und erneut ausgeäthert. Man filtriert die Ätherlösung von bräunlichen Flocken ab, trocknet mit Kaliumhydroxyd und dampft ab. Der Rückstand wird i. Vak. destilliert, wobei das  $\beta$ -[3-Fluor-4-methoxy-phenyl]-äthyl-amin bei 143–148°/12 Torr in einer Menge von 37.7 g = 84% d. Th. übergeht. Aus heißem Alkohol mit der ber. Menge Salzsäure erhält man das Hydrochlorid, das, aus Alkohol umkristallisiert, bei 219° schmilzt.

$C_9H_{10}ONF \cdot HCl$  (205.5) Ber. C 52.70 H 6.36 N 6.83 Gef. C 52.76 H 6.40 N 6.89

3-Fluor-tyramin (VII): 36.5 g der Methoxyverbindung VI werden mit 250 ccm 40-proz. Bromwasserstoffsäure 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht und dann mit Eis gekühlt. Man fällt das Fluortyramin mit konz. Ammoniak-Lösung und saugt ab. Dabei erhält man in farblosen Kristallen das Fluortyramin vom Schmp. 165° in über 80-proz. Ausbeute.

$C_8H_{10}ONF$  (155.2) Ber. C 61.90 H 6.45 N 9.03 Gef. C 61.73 H 6.65 N 9.02

Das in Wasser gut lösliche Hydrochlorid wird am besten durch Umsetzen von Fluortyramin-Base mit alkohol. Salzsäure erhalten und läßt sich aus Alkohol umkristallisieren; Ausb. aus obigem Ansatz 42 g = 81% d. Theorie.

$\beta$ -[3-Fluor-5-brom-4-methoxy-phenyl]-äthyl-amin: 1 g der Verbindung VI wird mit wenig Alkohol gelöst und eine Lösung von Brom in Alkohol zugegeben. Dabei tritt sofort Entfärbung ein und man erhält weiße Blättchen, die abgesaugt und mit Alkohol nachgewaschen werden; Schmp. 238°.

3-Fluor-5-brom-tyramin: Ohne weitere Reinigung obiger Methoxyverbindung erhält man aus dieser durch Aufspaltung der Methoxygruppe das erwartete Endprodukt, oder man geht von der unbromierten Verbindung VI aus, die auf folgendem Wege in einem Arbeitsgange in 3-Fluor-5-brom-tyramin übergeführt werden kann.

25 g rohes  $\beta$ -[3-Fluor-4-methoxy-phenyl]-äthylamin werden mit 30 cm 40-proz. Bromwasserstoffsäure versetzt und dazu eine Lösung von 23.7 g Brom in 50 cm 40-proz. Bromwasserstoffsäure gegeben. Man erhitzt die Lösung, in der das Brom zunächst nicht ganz entfärbt ist, 6 Stdn. unter Rückfluß und kühlt dann mit Eis. Dabei werden nach dem Absaugen 30 g gelblicher Kristalle erhalten. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol unter Zusatz von Tierkohle erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 285° (Zers.); Ausb. nach dem Umkristallisieren etwa 50% d. Theorie.

$C_8H_9ONFBr \cdot HBr$  (315.0) Ber. C 30.50 H 3.17 Br 50.74 N 4.45  
Gef. C 30.49 H 3.24 Br 50.77 N 4.53

## 25. Bernd Eistert, Fritz Arndt, Lotte Loewe und Ertugrul Ayça: Zur Kenntnis der Enolformen von $\beta$ -Dicarbonylverbindungen und der Katalyse von Diazomethan-Methylierungen

[Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt und dem Institut für Allgemeine Chemie der Universität Istanbul]

(Eingegangen am 6. September 1950)

Ätherische Lösungen von Acetylaceton reagieren mit Diazomethan bei Abwesenheit von Hydroxylverbindungen nur sehr langsam und unvollständig unter Bildung von *cis*-Enoläther. Siedesteinchen oder Zusatz von wenig Methanol katalysieren die Umsetzung, wobei ebenfalls *cis*-Enoläther entsteht. Methanolische Lösungen von Acetylaceton verbrauchen Diazomethan rasch, wobei nebeneinander *cis*- und *trans*-Enoläther und „Polymethylene“ entstehen. Der Chemismus dieser Katalysen sowie die Beziehungen zwischen den verschiedenen Molekelarten  $\beta$ -Diketon, *cis*-Enol-Chelat, *cis*- und *trans*-Enol-Solvaten und Halbacetalen werden erörtert.

Die vorliegende Untersuchung schließt einerseits an experimentelle Beobachtungen an, die der eine von uns (B. E.) im vorigen Jahre im Laboratorium von Prof. von Euler in Stockholm gemacht hat<sup>1)</sup>, und andererseits an Istanbulen Arbeiten aus den Jahren 1938–1946. Es hatte sich u. a. gezeigt<sup>1)</sup>, daß Acetylaceton mit absol.-ätherischen Lösungen von Diazomethan nicht merklich reagiert, während nach Zugabe von Methanol lebhaftes  $N_2$ -Entwicklung einsetzte, wobei „Enoläther bzw. ein Gemisch von stereomeren Enoläthern“ entstand. Um die aus diesen und den früheren Istanbulen Befunden zu ziehenden Folgerungen zu stützen und zu ergänzen, wurden weitere Versuche vereinbart, die in Istanbul ausgeführt wurden. Über diese und über das Bild, das sich nun über den Zustand tautomeriefähiger  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen in verschiedenen Solvenzien und über ihre Umsetzung mit Diazomethan ergibt, wird im folgenden berichtet.

Jede Enolform einer offenkettigen  $\beta$ -Dicarbonylverbindung kann grundsätzlich in einer *cis*-Form (Ia) und einer *trans*-Form (Ib) auftreten, während bei solchen  $\beta$  Dicarbonylverbindungen, in denen die Gruppe  $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}-$  in einen nicht zu großen Ring eingebaut ist, nur *trans*-Enolformen möglich sind. Sind die Enolisierungstendenzen der beiden Carbonylgruppen von vergleichbarer Größenordnung und außerdem die Gruppen R und R' verschieden,

<sup>1)</sup> B. Eistert, Arkiv för Kemi [2] 6, 131 [1950].