

klare Lösung bildet. Aus der mit Kohle geklärten Lösung wird das *DL-threo-2-Amino-1-methyl-1.2-diphenyl-äthanol* mit Alkali ausgefällt. Schmp. 94–95° (aus Petroläther); Ausb. 56% d. Th.

Durch Umsetzung des Aminoalkohols mit Acetanhydrid erhält man das gut kristallisierende *DL-threo-2-Acetamino-1-methyl-1.2-diphenyl-äthanol* (II) vom Schmp. 186.5° (Ausb. 60% d. Th.). Der Misch-Schmelzpunkt mit dem aus I erhaltenen Produkt gleichen Schmelzpunkts war nicht erniedrigt.

## GÜNTHER DREFAHL und HEINZ CRAHMER

### Untersuchungen über Stilbene, XVI<sup>1)</sup>

### Addition von Acetylnitrat an substituierte Stilbene

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Jena  
(Eingegangen am 19. Oktober 1957)

Kernsubstituierte Stilbene geben bei der Einwirkung von Acetylnitrat *O*-Acetylnitroverbindungen, deren Konstitution und Konfiguration mit den Ergebnissen beim Stilben und  $\alpha$ -Methylstilben übereinstimmen.

Zur Sicherung der Befunde über die Addition von Acetylnitrat an *trans*-Stilben und das an der Doppelbindung substituierte  $\alpha$ -Methylstilben<sup>1)</sup> sowie zur Überprüfung der Ausweitungsmöglichkeit des Verfahrens auf andere Verbindungen, wurden im Kern substituierte Stilbenderivate der Reaktion unterworfen. Zugleich sollte der dirigierende Einfluß der Substituenten auf den Eintrittsort der Nitrogruppe und die sterische Einheitlichkeit der *O*-Acetylnitroverbindungen geprüft werden.

Das 4-Methylstilben addiert Acetylnitrat in Eisessig-Acetanhydrid mit 35-proz. Ausbeute unter Bildung einer Verbindung vom Schmp. 109–110°, deren Reduktion zum *DL-threo-2-Amino-1-acetoxy-1-[p-tolyl]-2-phenyl-äthanhydrochlorid* führt. Die Konfiguration ergibt sich aus der Leichtigkeit der *O*→*N*-Acylwanderung in alkalischem Milieu unter Bildung des *DL-threo-2-Acetamino-1-hydroxy-1-[p-tolyl]-2-phenyl-äthans* und läßt sich durch eine unabhängige Synthese der Verbindung beweisen. Hierzu wird 4'-Methyl-desoxybenzoin über das 4'-Methyl-desylbromid mit Urotropin in das 4'-Methyl-desylaminhydrochlorid übergeführt. Dessen Acetylverbindung gibt bei der Reduktion mit Aluminiumisopropylat das *DL-erythro-2-Acetamino-1-hydroxy-1-[p-tolyl]-2-phenyl-äthan* vom Schmp. 183°, für das auf Grund der sterischen Verhältnisse bei der Reaktion mit der *erythro*-Konfiguration zu rechnen ist und das mit dem Reduktionsprodukt des Anlagerungsversuches nicht identisch ist. Durch Einwirkung von Thionylchlorid wird die *erythro*-Form über das

<sup>1)</sup> XV. Mitteil.: G. DREFAHL und H. CRAHMER, Chem. Ber. 91, 745 [1958], vorstehend.

nicht isolierte Oxazolin in das *threo*-Derivat vom Schmp. 180° umgewandelt, das mit der aus der Anlagerungsreaktion erhältlichen Verbindung keine Schmelzpunktsdepression zeigt.

Der Eintrittsort der Substituenten stimmt überein mit der Elektronendichteverteilung im Ausgangsmolekül sowie den Stabilisierungsmöglichkeiten des Primäradduktes, einem typischen Benzylkation.

Bei der Einwirkung von Acetylnitrat auf 4-Methoxy-stilben wurden analoge Ergebnisse sowohl hinsichtlich der Konstitution wie auch der Konfiguration erhalten. Das in 40-proz. Ausbeute erhaltene Anlagerungsprodukt wird zum *DL-threo*-2-Amino-1-acetoxy-1-[*p*-methoxy-phenyl]-2-phenyl-äthan-hydrochlorid reduziert, das in alkalischer Lösung unter Acylwanderung in das *DL-threo*-2-Acetamino-1-hydroxy-1-[*p*-methoxy-phenyl]-2-phenyl-äthan übergeht. Die Verbindung ist nicht identisch mit einer von G. DREFAHL und M. HARTMANN<sup>2)</sup> beschriebenen Verbindung vom Schmp. 175°, für die auf Grund des Syntheseweges die *erythro*-Form angenommen werden kann. Die endgültige sterische Zuordnung erfolgt durch dessen Umlagerung mit Thionylchlorid über das nicht isolierte Oxazolin zum *DL-threo*-2-Amino-1-hydroxy-1-[*p*-methoxy-phenyl]-2-phenyl-äthan, dessen *N*-Acetylverbindung mit dem Reduktionsprodukt der Acetylnitrataddition keine Schmelzpunktsdepression zeigt.

Beim 4-Nitro-stilben muß mit einer entsprechenden Umkehr des dirigierenden Einflusses und auf Grund der Elektronenverarmung im Bereich der Äthylenbrücke auch mit einer gewissen Reaktionsträgheit gerechnet werden. Bei einer Erhöhung der Reaktionstemperatur von 0 auf 20° und der 10fachen Einwirkungsdauer gegenüber den übrigen Versuchen wurde schließlich mit 30-proz. Ausbeute ein Anlagerungsprodukt vom Schmp. 158° erhalten neben einem erheblichen Anteil von Nitrierungsprodukten. Die zu erwartende Struktur eines 1-Nitro-2-acetoxy-1-[*p*-nitro-phenyl]-2-phenyl-äthans wurde durch Säurespaltung dieses  $\alpha$ -Nitroesters bewiesen. Die Verseifung führt über den entsprechenden Nitroalkohol, der als labiles Zwischenprodukt in Umkehr einer KNOEVENAGEL-Synthese in Benzaldehyd und *p*-Nitrophenyl-nitromethan zerfällt; letzteres kann quantitativ isoliert werden. Eine sterische Zuordnung der Additionsverbindung wurde nicht vorgenommen.

Beim 4,4'-Dimethyl-stilben fand unter den üblichen Bedingungen keine Addition statt, sondern es wurde lediglich ein undefinierter polymerer Sirup erhalten. In Gegenwart polarisierender Metallsalze wie Aluminiumchlorid oder Zinkchlorid erhält man zwar mit Aluminiumchlorid noch polymere Anteile und halogenhaltige Verbindungen, mit Zinkchlorid jedoch in 45-proz. Ausbeute das *DL-threo*-2-Nitro-1-acetoxy-1,2-di-[*p*-tolyl]-äthan. Durch Reduktion und anschließende Acylwanderung erhält man *DL-threo*-2-Acetamino-1-hydroxy-1,2-di-[*p*-tolyl]-äthan. Zur Sicherung der angenommenen *threo*-Konfiguration wurde entsprechend den Untersuchungen von J. READ und I. G. N. CAMPBELL<sup>3)</sup> über den sterisch einheitlichen Verlauf der Darstellung symmetrisch substituierter Aminoäthanolderivate *p*-Tolylaldehyd mit Glykokoll in alkalischer Lösung zum *DL-threo*-2-Amino-1-hydroxy-1,2-di-[*p*-tolyl]-äthan umgesetzt, dessen *N*-Acetylverbindung mit dem Reduktionsprodukt der Acetylnitrataddition keine Schmelzpunktsdepression ergab.

<sup>2)</sup> Liebigs Ann. Chem. 589, 86 [1954].

<sup>3)</sup> J. chem. Soc. [London] 1930, 2674.

Die Reduktion der *O*-Acetyl-nitroverbindungen wurde wegen der Unregelmäßigkeiten bei der katalytischen Hydrierung kathodisch nach V. BRUCKNER und G. v. FODOR<sup>4)</sup> durchgeführt. Versuche, die Reaktion auf das  $\alpha$ - oder  $\gamma$ -Stilbazolssystem, das Phenanthren und das Tetraphenyl-äthylen zu übertragen, führten stets zur Verharzung; es konnten lediglich wechselnde Mengen kernsubstituierter Nitroverbindungen isoliert werden.

#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*DL-threo-2-Nitro-1-acetoxy-1-[p-tolyl]-2-phenyl-äthan*: 4 g *4-Methyl-stilben* werden in 40 ccm *Acetanhydrid* und 15 ccm Eisessig suspendiert und bei  $-2^{\circ}$  unter Rühren mit 2 g überschüss. Harnstoffnitrat enthaltender *Salpetersäure*, *d* 1.502, allmählich versetzt. Nach Ablauf von 2 Stdn. wird noch 30 Min. bei  $10^{\circ}$  weitergerührt und das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen. Sollte das Rohprodukt ölig bleiben, wird vom Eiswasser abdekantiert und mit wenig Alkohol aufgenommen. Aus Alkohol farblose Kristalle vom Schmp.  $109-110^{\circ}$ . Ausb. 35 % d. Th.

$C_{17}H_{17}NO_4$  (299.3) Ber. C 68.22 H 5.72 N 4.68 Gef. C 67.97 H 5.70 N 4.97

*DL-threo-2-Amino-1-acetoxy-1-[p-tolyl]-2-phenyl-äthan-hydrochlorid*: 2 g des *Nitroderivats* werden in 50 ccm Alkohol, 20 ccm Eisessig und 2 ccm Salzsäure bei einer Stromdichte von 0.07 Amp./cm<sup>2</sup> elektrolytisch reduziert. Nach Durchgang von  $\frac{4}{3}$  der berechneten Strommenge wird die Reduktion abgebrochen und das Lösungsmittel abdestilliert. Weiße Nadeln vom Schmp.  $188^{\circ}$  (Zers.). Ausb. 80 % d. Th.

$C_{17}H_{19}NO_2 \cdot HCl$  (305.7) Ber. C 66.76 H 6.59 N 4.58 Gef. C 66.67 H 6.61 N 4.55

*DL-threo-2-Acetamino-1-hydroxy-1-[p-tolyl]-2-phenyl-äthan*: Die Lösung von 2.1 g des *Amin-hydrochlorids* in 30 ccm Wasser wird mit Natriumcarbonatlösung alkalisch gemacht, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, mit wenig Wasser und Äther gewaschen. Aus Alkohol farblose Nadeln vom Schmp.  $179.5-180.5^{\circ}$ ; Ausb. 95 % d. Th.

$C_{17}H_{19}NO_2$  (269.3) Ber. C 75.97 H 7.11 N 5.20 Gef. C 75.70 H 7.09 N 5.42

*DL-erythro-2-Acetamino-1-hydroxy-1-[p-tolyl]-2-phenyl-äthan*

*4'-Methyl-desylbromid*: 30 g *4'-Methyl-desoxybenzoin* vom Schmp.  $109^{\circ}$  werden in 800 ccm Tetrachlorkohlenstoff mit 22.5 g *Brom* bei  $30^{\circ}$  unter Rühren versetzt. Nach beendeter Reaktion wird die mit Wasser ausgeschüttelte und mit  $Na_2SO_4$  getrocknete Lösung i. Vak. eingedampft. Aus Petroläther Nadeln vom Schmp.  $87-88^{\circ}$ ; Ausb. 75 % d. Th.

$C_{15}H_{13}BrO$  (289.1) Ber. Br 27.65 Gef. Br 27.96

*4'-Methyl-desylamin-hydrochlorid*: 27 g *4'-Methyl-desylbromid* werden in 90 ccm alkoholfreiem Chloroform unter Rühren bei Zimmertemperatur mit 13 g *Urotropin* umgesetzt. Nach zweitägigem Rühren kann das Urotropin-Addukt abgesaugt werden. In 300 ccm Äthanol und 38 ccm konz. Salzsäure werden 40 g des Adduktes 2 Tage bei Zimmertemperatur gerührt. Nach Absaugen vom Ammoniumchlorid wird mit der doppelten Menge Wasser verdünnt und natriumcarbonatalkalisch gemacht. Mit 500 ccm Chloroform kann das freie Aminoketon extrahiert werden. Aus der getrockneten Chloroformlösung wird durch Einleiten von HCl das *4'-Methyl-desylamin-hydrochlorid* ausgefällt. Aus Alkohol/Äther farblose Nadeln vom Schmp.  $250^{\circ}$  (Zers.).

$C_{15}H_{15}NO \cdot HCl$  (261.7) Ber. C 68.82 H 6.16 N 5.35 Gef. C 68.80 H 6.22 N 5.44

<sup>4)</sup> V. BRUCKNER und G. v. FODOR, Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 466 [1943]; G. v. FODOR, ebenda **76**, 1216 [1943].

*Acetylderivat:* Man versetzt die Lösung von 5 g 4'-Methyl-desylamin-hydrochlorid in 120 ccm Eiswasser mit 10 ccm Acetanhydrid, trägt unter kräftigem Rühren portionsweise  $\text{NaHCO}_3$  ein, saugt das flockige Produkt ab und wäscht mehrmals mit wenig Wasser aus. Aus verd. Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 113.5—114.5°. Ausb. 95 % d. Th.

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2$  (267.3) Ber. C 76.35 H 6.40 N 5.23 Gef. C 76.09 H 6.32 N 5.33

*Reduktion zum Aminoalkohol:* 4.3 g acetyliertes Aminoketon werden mit 6 g Aluminiumisopropylat in 75 ccm absol. Isopropylalkohol  $5\frac{1}{2}$  Stdn. reduziert. Das beim Versetzen mit 70-proz. Isopropylalkohol ausgefallene Aluminiumhydroxyd wird abgesaugt und mit heißem Isopropylalkohol mehrfach gewaschen. Aus den eingedampften Filtraten lassen sich farblose Kristalle vom Schmp. 182—183° isolieren. Ausb. 60 % d. Th.

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  (269.3) Ber. C 75.79 H 7.11 N 5.20 Gef. C 75.66 H 7.31 N 5.26

*Umlagerung der erythro- in die threo-Form:* 1.1 g DL-erythro-2-Acetamino-1-hydroxy-1-[p-tolyl]-2-phenyl-äthan werden mit 2.5 ccm Thionylchlorid 10 Min. bei 5° gehalten; dann läßt man das Gemisch sich bis auf Zimmertemperatur erwärmen. Die mit 30 g Eis versetzte Lösung wird zum Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen natriumcarbonatalkalisch gemacht. Aus Alkohol farblose Kristalle vom Schmp. 179.5—180.5°. Ausb. 55 % d. Th. Der Misch-Schmp. mit DL-threo-2-Acetamino-1-hydroxy-1-[p-tolyl]-2-phenyl-äthan ist ohne Depression.

*DL-threo-2-Nitro-1-acetoxy-1-[p-methoxy-phenyl]-2-phenyl-äthan:* Man versetzt eine Suspension von 4 g p-Methoxy-stilben vom Schmp. 136° in 40 ccm Acetanhydrid und 15 ccm Eisessig bei -2° unter Rühren allmählich mit 2 g überschüss. Harnstoffnitrat enthaltender Salpetersäure, d 1.502, rührt nach Ablauf von 2 Stdn. noch 30 Min. weiter, gießt das Reaktionsgemisch auf Eis und saugt die flockige Masse nach 12 Stdn. ab. Aus Alkohol farblose Kristalle vom Schmp. 121—122°. Ausb. 40 % d. Th.

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_5$  (315.3) Ber. C 64.75 H 5.43 N 4.44 Gef. C 64.73 H 5.62 N 4.64

*DL-threo-2-Amino-1-acetoxy-1-[p-methoxy-phenyl]-2-phenyl-äthan-hydrochlorid:* 4 g des Nitroderivats werden unter den angegebenen Bedingungen kathodisch reduziert und in der gleichen Weise aufgearbeitet. Aus Alkohol/Äther weiße Nadeln vom Schmp. 168—170° (Zers.). Ausb. 85 % d. Th.

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$  (321.8) Ber. C 63.45 H 6.26 N 4.35 Gef. C 63.00 H 6.24 N 4.38

*DL-threo-2-Acetamino-1-hydroxy-1-[p-methoxy-phenyl]-2-phenyl-äthan:* Man versetzt die Lösung von 3 g des Amin-hydrochlorids in 50 ccm Wasser mit konz. Natriumcarbonatlösung bis zur alkalischen Reaktion und wäscht den ausgefallenen Niederschlag mit wenig Wasser. Aus Alkohol weiße Kristalle vom Schmp. 169.5—170.5°. Ausb. 90 % d. Th.

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3$  (285.3) Ber. C 71.54 H 6.71 N 4.90 Gef. C 71.23 H 6.78 N 5.09

*Umlagerung der erythro- in die threo-Form:* 1.6 g der Acetaminoverbindung vom Schmp. 175<sup>(2)</sup> werden bei 0° mit 2.8 ccm Thionylchlorid versetzt. Nach 10 Min. läßt man das Gemisch weitere 15 Min. bei Zimmertemperatur stehen. Anschließend werden 30 g Eis hinzugegeben und 90 Min. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wird mit NaOH alkalisch gemacht, abfiltriert und der Niederschlag mit Wasser gewaschen. Aus Alkohol weiße Kristalle vom Schmp. 110—111°. Ausb. 90 % d. Th.

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$  (243.2) Ber. C 74.05 H 7.04 N 5.77 Gef. C 73.91 H 7.14 N 5.88

*Acetylderivat:* Durch Acetylierung vorstehender Verbindung mit Acetanhydrid. Aus Alkohol farblose Kristalle vom Schmp. 169.5—170.5°. Ausb. 80 % d. Th.

Der Misch-Schmp. mit DL-threo-2-Acetamino-1-hydroxy-1-[p-methoxy-phenyl]-2-phenyl-äthan ist ohne Depression.

*DL-1-Nitro-2-acetoxy-1-[p-nitro-phenyl]-2-phenyl-äthan*: 10 g fein gepulvertes 4-Nitro-stilben vom Schmp. 157° werden in 50 ccm Acetanhydrid und 20 ccm Eisessig mit einem Gemisch von 10 g *Salpetersäure*, *d* 1.502, 20 ccm *Acetanhydrid* und 0.5 g Harnstoffnitrat bei Zimmertemperatur versetzt. Der Ansatz wird 10 Stdn. bei 20° gerührt, vom ausgefallenen 4,4'-Dinitro-stilben abgesaugt und auf Eis gegossen. Nach 12 Stdn. kann die feste Masse abgesaugt, erst aus Eisessig und dann mehrfach fraktioniert aus Alkohol umkristallisiert werden. Fahlgelbe lange Spieße vom Schmp. 157—158°; Ausb. 32% d. Th.

$C_{16}H_{14}N_2O_6$  (330.2) Ber. C 58.19 H 4.27 N 8.47 Gef. C 58.25 H 4.36 N 8.64

*Strukturbeweis*: 2 g vom Schmp. 157—158° werden in 70 ccm Äthanol und 6 ccm konz. Salzsäure 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann wird i. Vak. bis zur beginnenden Kristallisation eingedampft. Durch starkes Abkühlen lassen sich 1.1 g = 100% *p-Nitrophenyl-nitromethan* vom Schmp. 92—93° isolieren. Die Kristallform ist mit der bereits beschriebenen Verbindung vom Schmp. 91°<sup>5)</sup> identisch.

$C_7H_6N_2O_4$  (182.1) Ber. C 46.17 H 3.32 N 15.39 Gef. C 46.22 H 3.12 N 15.73

*DL-threo-2-Nitro-1-acetoxy-1,2-di-[p-tolyl]-äthan*: Eine Suspension von 5 g 4,4'-Dimethylstilben vom Schmp. 180—181°, 50 ccm Acetanhydrid, 30 ccm Eisessig und 2 g  $ZnCl_2$  wird bei —5 bis 0° mit einer Mischung von 2.5 g *Salpetersäure*, *d* 1.502, in 10 ccm *Acetanhydrid* und 0.2 g Harnstoffnitrat tropfenweise versetzt. Unter kräftigem Rühren löst sich das Stilben allmählich auf. Das Reaktionsgemisch bleibt fast farblos. Nach 30 Min. wird noch 1 Stde. ohne Eisbad gerührt und dann auf Eis gegossen. Nach 12 Stdn. wird das Eiswasser abdekantiert, der Rückstand nochmals mit Wasser durchgerührt und die ölige Masse aus 40 ccm Alkohol kristallisiert. Mehrmaliges Umlösen aus Alkohol liefert farblose Kristalle vom Schmp. 120 bis 121°. Ausb. 45% d. Th.

$C_{18}H_{19}NO_4$  (313.3) Ber. C 69.00 H 6.11 N 4.47 Gef. C 68.98 H 5.88 N 4.88

*DL-threo-2-Acetamino-1-hydroxy-1,2-di-[p-tolyl]-äthan*: 4 g der Nitroverbindung werden unter den angegebenen Bedingungen kathodisch reduziert. Während der Reduktion auskristallisiertes 4,4'-Dimethylstilben (0.7 g) wird abfiltriert. Das i. Vak. eingedampfte Filtrat liefert eine weiße Substanz, die mit wenig Wasser aufgenommen wird. Durch Zugabe von Natriumcarbonatlösung fällt ein weißer Niederschlag, der, aus Alkohol umkristallisiert, bei 191.5—192.5° schmilzt. Ausb. 40% d. Th.

$C_{18}H_{21}NO_2$  (283.3) Ber. C 76.28 H 7.46 N 4.94 Gef. C 76.36 H 7.53 N 5.03

*DL-threo-2-Amino-1-hydroxy-1,2-di-[p-tolyl]-äthan*: 15 g *Glykokoll* in 90 ccm Wasser werden mit einer Mischung von 50 g *p-Tolylaldehyd* in 90 ccm Äthanol versetzt, 16 g NaOH in 90 ccm Wasser zugeben und das Gemisch 25 Stdn. auf 50° gehalten. Das ausgefallene Kristallisat wird 5 Stdn. mit 200 ccm 2*n* HCl erhitzt. Der abgeschiedene Tolylaldehyd läßt sich mit Äther entfernen. Die ausgeätherte Lösung wird mit einem Überschuß an Ammoniak versetzt, der ausgefallene Niederschlag aus verd. Alkohol und aus Benzol/Petroläther umkristallisiert. Weiße Kristalle vom Schmp. 141—142°.

$C_{16}H_{19}NO$  (241.3) Ber. C 79.61 H 7.93 N 5.80 Gef. C 79.49 H 7.92 N 5.89

*Acetylderivat*: 2.5 g des *Aminoalkohols* werden in 4 ccm *Acetanhydrid* unter gelindem Erwärmen gelöst. Anschließendes Zersetzen des überschüss. Anhydrids mit Eis liefert *DL-threo-2-Acetamino-1-hydroxy-1,2-di-[p-tolyl]-äthan* vom Schmp. 191.5—192.5°. Ausb. 55% d. Th.

$C_{18}H_{21}NO_2$  (283.3) Ber. C 76.28 H 7.64 N 4.94 Gef. C 76.02 H 7.63 N 5.09

Der Misch-Schmp. mit dem Reduktionsprodukt der Anlagerungsverbindung ist ohne Depression.

<sup>5)</sup> A. HANTZSCH und A. VEIT, Ber. dtsh. chem. Ges. 32, 621 [1899].