

Zur Kenntnis der Falicaine. IV<sup>1)</sup>

## Über 4-Alkoxyphenylvinylketone<sup>2)</sup>

Von E. PROFFT, F. RUNGE und A. JUMAR

Mit 1 Abbildung

### Inhaltsübersicht

Die Pyrolyse der 4-Alkoxy- $\beta$ -piperidinopropiophenone (Falicaine) führt zu para-alkoxylierten Phenylvinylketonen. Geschwindigkeitskonstanten und Aktivitätsenergie für den thermischen Zerfall des 4-Propoxy- $\beta$ -piperidinopropiophenon-hydrochlorids werden mitgeteilt. Die auf diese Weise erhaltenen Vinylverbindungen sind willkommene Ausgangsstoffe für die verschiedensten Anlagerungsreaktionen. Die vorliegende Arbeit schlägt einen anderen, experimentell bequemerem Weg ein, um zu ihnen zu gelangen: Abspaltung von Chlorwasserstoff aus 4-Alkoxy- $\beta$ -chlorpropioiphenonen, die sich ausgehend von Acrylnitril und Phenol einfach synthetisieren lassen.

Hydroxylamin und Phenylhydrazin reagieren mit den Vinylketonen unter Bildung von substituierten Isoxazolen bzw.  $\Delta^2$ -Pyrazolen; letztere besitzen deutliche fluoreszierende Eigenschaften. Bei der Addition von Stickstoffverbindungen an die  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten Ketone nehmen sekundäre aliphatische Amine eine bevorzugte Stellung ein; sie führen zu anästhetisch hochaktiven  $\beta$ -Ketobasen, die bisher nur auf andere Weise erhalten worden sind. Zur Klärung des Zusammenhanges zwischen Konstitution und Wirksamkeit werden mehrere Varianten und Abwandlungsprodukte dargestellt und untersucht. — Addukte mit Alkoholen, Mercaptanen, Karbonsäuren und Verbindungen mit reaktionsfähigem Wasserstoff am Kohlenstoff lassen sich glatt, bisweilen am einfachsten durch direkte Umsetzung der verätherten 4-Oxy- $\beta$ -chlorpropioiphenone, gewinnen. Die Anlagerungen erfolgen, zumindest im Endeffekt, an die C=C-Bindung, und zwar in  $\beta$ -Stellung.

Die thermische Spaltung von  $\beta$ -Ketobasen oder ihrer Salze vom Typ  $\text{RCOCH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \text{R}' \\ \text{R}'' \end{matrix}$  führt bekanntlich zu Alkyl- oder Arylvinylketonen<sup>3)</sup>. PROFFT hat diese Spaltung bei den Falicainen (4-Alkoxy- $\beta$ -piperidinopropiophenonen) untersucht<sup>1)</sup> und ist dabei zu höher verätherten Oxyphenylvinylketonen, neben Piperidinhydrochlorid, gelangt. Die Spaltung wurde entweder durch überhitzten Wasserdampf oder durch Trockendestillation vorgenommen, wobei Ausbeuten von 55–60 %

<sup>1)</sup> 3. Mitteilung: Chem. Techn. **5**, 13 (1953).

<sup>2)</sup> Auszug aus der Dissertation von A. JUMAR, Halle/Saale, 1953.

<sup>3)</sup> MANNICH u. HEILNER, Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 356 (1922).

der Theorie erhalten werden konnten. Später hat RAUDONAT<sup>4)</sup> die Größenordnung der Reaktionsgeschwindigkeiten bei der Zersetzungsdistillation der Stoffe vom Falicain-Typus an Hand des 4-n-Propoxy- $\beta$ -piperidino-propiofenon-hydrochlorids verfolgt. Durch polarographische Bestimmung der Zersetzungsprodukte wurde die Hitzeempfindlichkeit dieser Verbindung gemessen. Bei Zugrundelegung dieser Meßwerte und einer monomolekularen Zerfallsreaktion errechneten wir die Zerfallskonstanten bei 70°, 100° und 125° zu  $6,4 \cdot 10^{-4}$ ,  $3,9 \cdot 10^{-3}$  und  $1,7 \cdot 10^{-2}$ , ausgedrückt in Halbwertszeiten: 1080 min, 175 min und 41 min. Die mittlere Aktivitätsenergie für den Zerfall beträgt 16,2 kcal/Mol.

Die bisher in der Literatur nicht beschriebenen höheren Alkoxyphenylvinylketone boten infolge ihrer ungesättigten Natur vorzügliche Ausgangsstoffe zur Synthese einiger interessanter Verbindungen, die zudem ihrer chemischen Konstitution nach besondere pharmazeutische Eigenschaften erwarten ließen. Mit der Wahl des para-alkoxylierten Phenylvinylketons als Ausgangsstoff galt es zunächst, dieses Produkt auf möglichst einfache und leicht reproduzierbare Weise in genügender Menge bereitzustellen. Die thermische Spaltung der  $\beta$ -Ketobasen bot zwar die Möglichkeit hierzu, sie kann jedoch für dieses Vorhaben kaum als günstig angesprochen werden trotz der genannten ziemlich hohen Ausbeuten, die optimale Befunde sind. Die höher verätherten  $\beta$ -Piperidino-propiofenone geben schlechtere Ausbeuten. Die destillative Reinigung der Vinylketone ist außerdem von nicht unbeträchtlichen, durch Polymerisation hervorgerufenen Verlusten begleitet, und die isolierten Vinylketone sind nur beschränkt haltbar. Wir entschlossen uns daher zu einem anderen, bequemeren Weg der Darstellung.

Die Untersuchungen wurden auf verschiedene Äther ausgedehnt, vornehmlich solche mit Radikalen mittlerer Kettenlänge (Propyl bis Amyl). Die niederen (Methyl, Äthyl) und höheren Homologen (Dodecyl) wurden nur in den Fällen in die Untersuchungen einbezogen, in welchen es aus systematischen Gründen wünschenswert erschien, wenn z. B. Veränderungen in der physiologischen Wirksamkeit innerhalb der homologen Reihe zu studieren waren.

Das Phenylvinylketon selbst haben bereits VAN MARLE und TOLLENS 1903 beschrieben<sup>5)</sup>. Beiträge zur Chemie dieses Körpers stammen zu meist von C. F. H. ALLEN und Mitarb.<sup>6)</sup>. Das 4-Anisylvinylketon haben

<sup>4)</sup> Dissertation, Rostock, 1953.

<sup>5)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 1354 (1903).

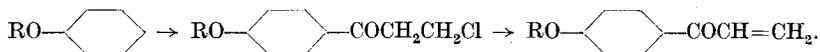
<sup>6)</sup> Vgl. ALLEN u. BARKER, J. Amer. chem. Soc. **54**, 736 (1932); ALLEN u. BELL, Canad. J. Res. **11**, 40 (1934); ALLEN u. BRIDGES, J. Amer. chem. Soc. **51**, 2151 (1929); ALLEN, CRESSMAN u. BELL, Canad. J. Res. **8**, 440 (1933).

MANNICH und LAMMERJNG<sup>7)</sup> in den Händen gehabt und das 4-Äthoxyphenylvinylketon ist in einer französischen Patentschrift<sup>8)</sup> vom Jahre 1937 ohne nähere Daten genannt. Diese Alkoxyderivate sind durch thermische Spaltung der entsprechenden  $\beta$ -Ketobasen hergestellt worden.

Wir beschritten zur Darstellung der para-substituierten Phenylvinylketone einen anderen Weg, der einerseits von dem von der chemischen Großindustrie erzeugten Acrylnitril<sup>9)</sup> und andererseits von Phenol ausgeht. Durch Anlagerung von Chlorwasserstoff an Acrylnitril wurde  $\beta$ -Chlorpropionitril und daraus durch Verseifung und Behandlung mit Thionylchlorid  $\beta$ -Chlorpropionylchlorid bereitet:



Das Säurechlorid wurde nach FRIEDEL-CRAFTS mit einem Alkylphenyläther kondensiert. Abspaltung von Chlorwasserstoff aus dem Kondensationsprodukt lieferte das gewünschte Alkoxyphenylvinylketon.



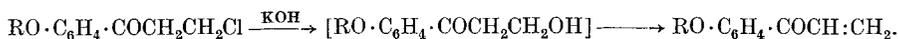
Die 4-Alkoxy- $\beta$ -chlorpropiofenone zeichnen sich im allgemeinen als recht beständige Substanzen aus. Die Propoxyverbindung kann bei kühler Lagerung mehrere Monate ohne Zersetzung aufbewahrt werden. Die höheren Homologen sind in dem Maße, in dem sich der aliphatische Ätherrest vergrößert, zunehmend beständiger. Beim Versuch, die  $\beta$ -Chlorpropiofenone zu destillieren, spalten sie sich unter gleichzeitiger Verharzung in Vinylketone und Chlorwasserstoff. Wichtig ist, daß bei in Alkohol gelösten 4-Alkoxy- $\beta$ -chlorpropiofenonen schon der Zusatz eines schwach basischen Stoffes genügt, um die 4-Alkoxyphenylvinylketone in Freiheit zu setzen. Meist konnte das ungesättigte Keton gleich als solches verarbeitet werden. Die Destillation i. V. gelingt nicht ohne Verluste durch Verharzung. Extraktion des Vinylketons mit Äther an Stelle von Chloroform war nur dann möglich, wenn der Äther zuvor sorgfältig von Peroxyden befreit worden war; anderenfalls polymerisierte die Vinylverbindung beim Versuch, sie zu isolieren. Es war jedoch in der überwiegenden Zahl der Fälle nicht nötig, das ungesättigte Keton zuvor zu isolieren. Vielmehr verhielt sich bei fast allen Umsetzungen die mit Kaliumacetat behandelte Lösung des para-substituierten  $\beta$ -Chlorpropiofenons genau so, als läge eine Lösung des para-substituierten Phenylvinylketons vor. Dieses Verfahren bewährte sich bei den niederen

<sup>7)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. **55**, 3512 (1922).

<sup>8)</sup> F. P. 813224.

<sup>9)</sup> Das Acrylnitril wurde uns freundlicherweise von den Buna-Werken in Schkopau zur Verfügung gestellt.

und mittleren Gliedern der homologen Reihe gut. Beim 4-Dodecyloxy- $\beta$ -chlorpropiofenon war Zusatz von Ätzalkali erforderlich. Unter bestimmten Bedingungen erfolgte hier jedoch Austausch des Chlors durch Hydroxyl, so daß an Stelle des Vinylketons das 4-Dodecyloxy- $\beta$ -oxypropiofenon entstand. In den anderen untersuchten Fällen konnte eine  $\beta$ -Oxyverbindung auch bei milden Bedingungen nicht gefaßt werden. Offensichtlich spaltet sich zu leicht Wasser ab, so daß letztlich immer das ungesättigte Keton entsteht:



Im Laufe der Umsetzungen mit den verätherten Oxyphenylvinylketonen erschien es interessant, auch die entsprechenden Merkaptoverbindungen in die Untersuchungen einzubeziehen. Zu diesem Zwecke war es nötig, die 4-Alkylmerkapto- $\beta$ -chlorpropiofenone  $p\text{-RS} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  herzustellen. Es ergab sich, daß die Darstellung mühelos nach der gleichen oben beschriebenen Methode gelang.  $\beta$ -Chlorpropionylchlorid wurde mit Alkylthiophenyläthern kondensiert. Die Ausbeuten lagen im allgemeinen sogar höher als bei den Sauerstoffverbindungen. Dank ihrer guten Kristallisationsfähigkeit waren sie leichter als ihre Sauerstoffanaloge in reiner Form darstellbar.

Die 4-Alkoxy- $\beta$ -chlorpropiofenone sind fast durchweg niedrigschmelzende Substanzen, deren Reinigung durch Umkristallisation wegen ihrer Wärmeempfindlichkeit einer gewissen Geschicklichkeit bedarf. Als geeignetes Umkristallisierungsmittel kommt fast ausschließlich Petroläther in Frage. — Der Beweis für die para-Substitution wurde durch oxydativen Abbau zu den entsprechend substituierten Benzoesäuren geführt. Bei den erhaltenen 4-Alkoxybenzoesäuren wurde im Falle der geradkettigen Alkoxyreste (angefangen von n-Propoxy-) die aus der Literatur<sup>10)</sup> bekannte Tatsache der Kristallinität von Flüssigkeiten bestätigt gefunden. — Für die Analyse der  $\beta$ -Chlorpropiofenone wurde eine Methode benutzt, die auf der Abspaltung vom Halogenwasserstoff durch Alkali und nachträglicher titrimetrischer Bestimmung des Chlors mit Chromat als Indikator beruht.

Die aus den verätherten 4-Oxy- $\beta$ -chlorpropiofenonen durch HCl-Abspaltung mittels Kaliumacetat leicht erhältlichen Vinylketone wurden in reiner Form nur in zwei Fällen isoliert, da das Destillieren der Öle zu großen Verlusten durch eintretende Polymerisation führt. Es genügte jedoch für die Umsetzungen das nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels (Chloroform) im Vakuum als gelbliches Öl zurückbleibende Roh-

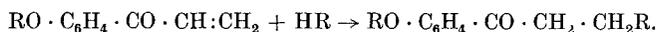
<sup>10)</sup> WEYGAND u. GABLER, Z. physik. Chem. (B) 46, 270 (1940).



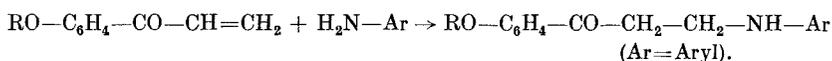


ist, daß die Einführung einer paraständigen Nitrogruppe in den aromatischen Ring in der Stellung 1 des Pyrazolinringsystems die Fluoreszenz im UV-Licht fast zum Verlöschen und der Eintritt einer zweiten Nitrogruppe in ortho-Stellung die Fluoreszenz völlig zum Verschwinden brachte. Dieses Verhalten ist vereinbar mit Vorstellungen, die kürzlich NEUNHÖFFER und ROSAHL<sup>13)</sup> im Zusammenhang mit dem Fluoreszenzverhalten von 1,3,5-Triphenylpyrazolinen zur Sprache brachten.

Die Vinylgruppe im verätherten 4-Oxyphenylvinylketon vermag vielfältige Anlagerungsreaktionen einzugehen. Von Interesse waren vornehmlich Anlagerungen von Stoffen der allgemeinen Zusammensetzung H—R, wobei der bewegliche Wasserstoff an Kohlenstoff oder Heteroatome gebunden war. Die Addition erfolgte, wie von anderen Vinylketonen bekannt, in  $\beta$ -Stellung:



Von pharmazeutischem Interesse waren vor allem Reaktionen mit Stickstoffverbindungen, insbesondere Aminen. Besonders glatt reagierten aromatische Amine. Während TAMBOR und WILDI<sup>14)</sup> fanden, daß das  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigte Keton Benzalacetophenon mit primären aromatischen Aminen zumeist unter Bildung „trimolekularer“ Verbindungen reagiert, daß also ein Molekül primäres Amin unter Inanspruchnahme beider H-Atome mit zwei Molekülen ungesättigten Ketons in Reaktion tritt, reagierten die Alkoxyphenylvinylketone durchweg nur mit einem Molekül aromatischen Amins:

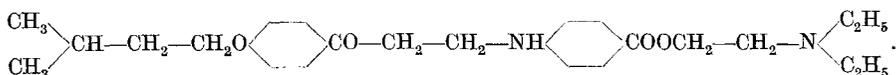


Die Anlagerung wird durch Alkali katalysiert. Da jedoch die Amine selbst Basen sind, konnte auf einen Zusatz von Alkali verzichtet werden, so daß die Umsetzung autokatalytisch erfolgte. — Mit dem Ziel, zu bakteriziden Substanzen zu gelangen, wurden unter anderen Anlagerungen mit Naphthylamin, Aminophenolen und mit verschiedenen Aminophenylalkyläthern durchgeführt. — In einer ganzen Reihe wirksamer Pharmaka steht eine primäre Aminogruppe am aromatischen Kern. Daher prüften wir die Anlagerungsfähigkeit solcher Stoffe, um die Wirksamkeit der Additionsprodukte zu untersuchen. Die Anlagerung von 4-Aminobenzoesäure-diäthylaminoäthylester (Novocain) führte zu einer, hinsichtlich der Oberflächenanästhesie allerdings nur recht schwach

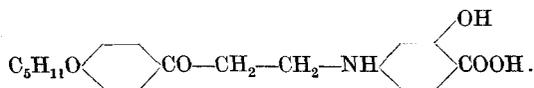
<sup>13)</sup> Chem. Ber. **86**, 226 (1953).

<sup>14)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. **31**, 349 (1898).

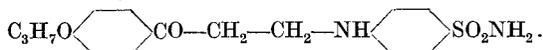
wirksamen Verbindung:



Die tuberkulostatisch wirkende p-Aminosalicylsäure (PAS) lieferte  $\beta$ -(3'-Oxy-4'-carboxy-anilino)-4-isoamylxypropioiphenon:

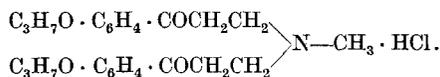


Ein Sulfonamid wurde durch Umsetzung mit Sulfanilamid erhalten:



Weit weniger einheitlich verliefen die Anlagerungsreaktionen mit aliphatischen Aminen. — Zunächst wurde versucht, ein 4-Alkoxyphenylvinylketon mit Ammoniak umzusetzen. Die Reaktion erfolgte erwartungsgemäß sehr uneinheitlich. Das sekundäre Amin  $(\text{C}_3\text{H}_7\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$  ließ sich besser, wenngleich in mäßiger Ausbeute, durch Kondensation von 4-Propoxyacetophenon, Formaldehyd und Ammonchlorid nach MANNICH gewinnen. Es ruft, auf die Zunge gebracht, schwache Anästhesie hervor. Das primäre Amin  $\text{C}_3\text{H}_7\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$  ließ sich ohne Nebenreaktionen aus 4-Propoxy- $\beta$ -chlorpropioiphenon über die Phthalimidoverbindung nach GABRIEL herstellen.

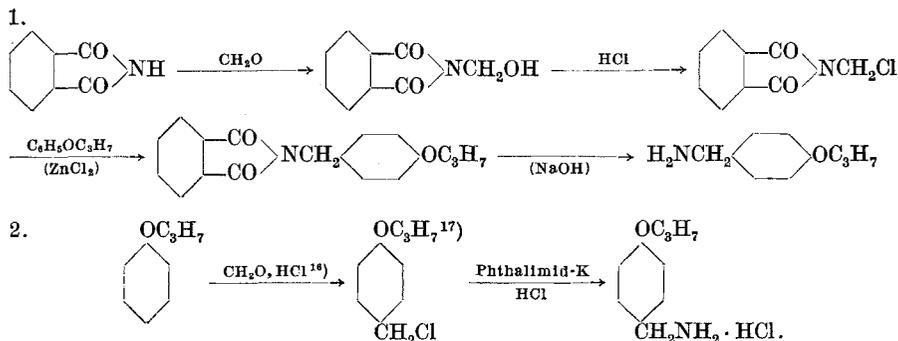
Bei den Anlagerungsversuchen mit primären aliphatischen Aminen entstanden sekundäre und tertiäre Amine nebeneinander, wobei die aus 2 Molekülen ungesättigtem Keton + 1 Molekül Amin entstehenden Produkte den Vorrang hatten. Das auf diese Weise aus Monomethylamin erhaltene Di-( $\beta$ -4-propoxybenzoyläthyl)-methylamin ist als Hydrochlorid ein schwaches, aber lange anhaltendes Anästhetikum:



Benzylamin hat in jüngster Zeit als Komponente des amerikanischen Antiepileptikums „Hibicon“<sup>15)</sup> Bedeutung erlangt. Wir stellten daher das 4-Propoxybenzylamin auf zwei verschiedenen Wegen dar in der Absicht, es an die Alkoxyphenylvinylketone anzulagern. Die Syn-

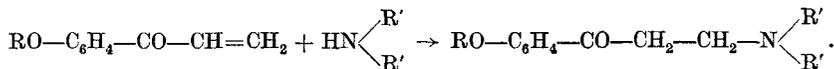
<sup>15)</sup> KUSHNER, CASSELL, MORTON, WILLIAMS, J. org. Chem. 16, 1283 (1951).

these erfolgte nach folgenden Schemata:



Während die Anlagerung des Propoxybenzylamins an das ungesättigte Keton wenig befriedigend verlief und zu keinem physiologisch wirksamen Endprodukt führte, zeigte das 4-Propoxybenzylamin selbst im Tierversuch auffallend gute analgetische Eigenschaften.

Mit sekundären aliphatischen Aminen verliefen die Umsetzungen von verätherten 4-Oxyphenylvinylketonen einheitlich und glatt:



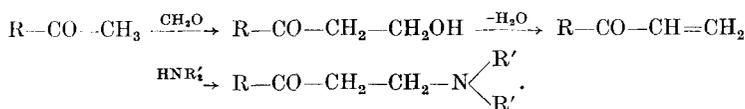
Dabei entstanden die gleichen, bereits beschriebenen  $\beta$ -Ketobasen<sup>18)</sup> von meist hoher anästhesierender Wirksamkeit (Falicaine), die auf dem Wege der MANNICH-Synthese schon früher gefunden worden waren. Es ist jedoch zu beachten, daß die Bereitung dieser pharmakologisch bedeutsamen Substanzen nunmehr auch nach einer grundsätzlich anderen Methode erfolgen kann. Vorteile dieser neuen Reaktion sind: praktisch augenblicklicher und fast quantitativer Verlauf sowie unmittelbare Gewinnung reiner Substanz nach zweckmäßiger Aufarbeitung. Von Wichtigkeit ist weiterhin, daß auch in denjenigen Fällen glatte Umsetzung erzielt werden konnte, in welchen die MANNICH-Reaktion nur zu unbe-

<sup>16)</sup> Vgl. DRUX, Diplomarbeit, Halle/S., 1952.

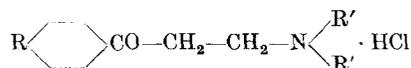
<sup>17)</sup> Ein Unfall, der sich mit 4-Propoxybenzylchlorid ereignete, gibt Anlaß zur Warnung. Ein Rest der bei 140°/12 mm siedenden Flüssigkeit wurde im Kühlschrank bei etwa -5° mehrere Wochen aufbewahrt. Dabei trat Erstarrung ein. Eines Tages explodierte die als Behältnis dienende Glasflasche ohne ersichtlichen Anlaß mit großer Heftigkeit, wobei erhebliche Verwüstungen angerichtet wurden. Es entwich dabei in Strömen Chlorwasserstoff. Aus dem 4-Propoxybenzylchlorid war eine spröde, klare Masse geworden, die bei etwa 100° plastisch wurde und in organischen Lösungsmitteln quoll, aber nicht in Lösung ging. Es wird angenommen, daß spontane Polykondensation eingetreten ist, wobei der Druck des entweichenden Chlorwasserstoffs die Explosion verursacht hat.

<sup>18)</sup> Vgl. E. PROFFT, Chem. Techn. 4, 241 (1952).

friedigenden Ergebnissen führte. Übrigens bekräftigen die vorliegenden Versuchsergebnisse die Auffassung, daß auch bei der MANNICH-Umsetzung mit Formaldehyd zunächst eine Methyololverbindung entsteht, die dank der Unbeständigkeit der  $\beta$ -Oxyketone Wasser abspaltet, so daß intermediär ein Vinylketon auftritt, welches dann das Amin anlagert:



Folgende sekundäre Amine ( $\text{HNR}'_2$ ) wurden an die 4-Alkoxyphenylvinylketone addiert: Piperidin, Pyrrolidin, Diäthylamin, Hexamethylenimin, Dimethylamin, Morpholin. Die drei letztgenannten Aminokomponenten führten dabei zu noch nicht beschriebenen Substanzen, während mit den drei erstgenannten Aminen bereits zahlreiche Vertreter von dem einen von uns sowie von BLANKE<sup>19)</sup> nach der MANNICH-Methode erhalten und beschrieben worden sind. Verbindungen folgender



Alkoxyreste wurden synthetisiert: R = Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, n-Butoxy, i-Butoxy, n-Amyloxy, i-Amyloxy, n-Dodecyloxy; außerdem R = Methyl, i-Propylmerkpto, n-Butylmerkpto, i-Amylmerkpto. Die mit den erhaltenen Substanzen durchgeführten Anästhesieteste ergänzen die bisherigen Befunde<sup>20)</sup> über den Zusammenhang zwischen anästhesierender Wirkung und Konstitution der Falicaine und runden sie ab. Bei gleichbleibender Aminokomponente nimmt die Anästhesiestärke von der Methoxy- bis zur n-Amyloxyverbindung zu. Zwischen n-Alkoxy- und i-Alkoxy- besteht kein festes Verhältnis bezüglich der Wirksamkeit. Ist der Alkoxyrest gegeben, z. B. n-Propoxy (vgl. Abb. 1) und wird die Aminokomponente variiert, so liegt das Wirkungsmaximum eindeutig beim Piperidin; Hexamethylenimin zeigt demgegenüber einen geringen Abfall, Pyrrolidin einen bedeutend stärkeren<sup>21)</sup>; es schließen sich in absteigender Folge Morpholin, Diäthylamin und Dimethylamin an. Die „Thiofalicaine“<sup>22)</sup>, in denen der Alkoxyrest durch Alkylmerkpto (RS-) ersetzt ist, zeigen durchweg eine beträchtliche Steigerung

<sup>19)</sup> Dissertation, Halle/S., 1953.

<sup>20)</sup> E. PROFFT, Die Falicaine, Chemie, Pharmakologie, Klinische Anwendung; Schriftenreihe des Verlags Technik, VEB Verlag Technik, Berlin. Bd. 168 (1954).

<sup>21)</sup> Vgl. H. J. BLANKE, Dissertation Halle/S., 1953.

<sup>22)</sup> E. PROFFT, Chem. Techn. 5, 239 (1953).

in der Anästhesiestärke und in der Wirkungsbreite. Durch Oxydation des Sulfidschwefels zur Sulfongruppe geht die Anästhesie verloren. Im Zusammenhang mit diesen Untersuchungen wurde auch gefunden, daß die „vinylogen“ Verbindungen<sup>23)</sup> A, B, C keineswegs in ihrer physiolo-

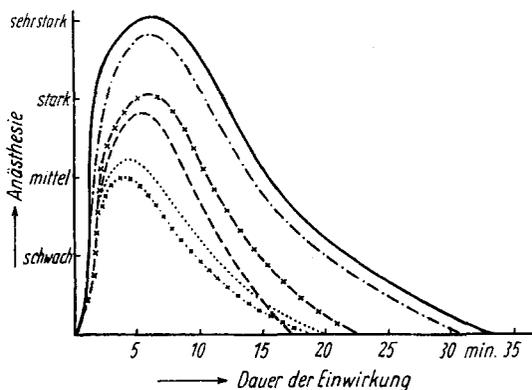
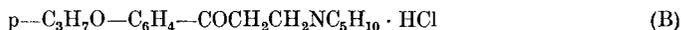


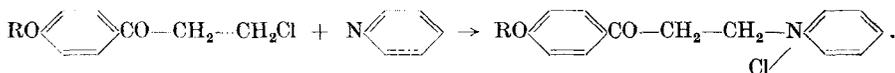
Abb. 1. Abhängigkeit der Anästhesie von der basischen Komponente

- p-n-Propoxy-β-piperidino-propiofenon-hydrochlorid
- · — · — p-n-Propoxy-β-hexamethylenimino-propiofenon-hydrochlorid
- × - × - × - p-n-Propoxy-β-pyrrolidino-propiofenon-hydrochlorid
- - - - - p-n-Propoxy-β-morpholino-propiofenon-hydrochlorid
- · · · · p-n-Propoxy-β-diäthylamino-propiofenon-hydrochlorid
- × · × · × · × p-n-Propoxy-β-dimethylamino-propiofenon-hydrochlorid

gischen Wirksamkeit vergleichbar sind. Die starke Wirksamkeit von B ist in C sehr abgeschwächt, in A völlig verschwunden.



Eine weitere Abwandlung der Aminofunktion bestand darin, daß der Piperidinring durch Pyridin ersetzt wurde. Zwangsläufig lag in diesem Fall ein Pyridiniumsalz vor. Die Darstellung gelang aus dem β-Halogenpropiofenon mit Pyridin:

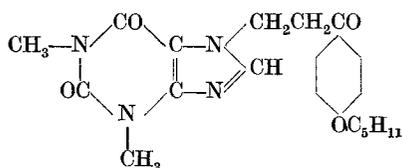


Auch diese Verbindungen erwiesen sich als starke Anästhetika; in ihrer Stärke kamen sie nahe an die entsprechenden Piperidinderivate heran, in ihrer Wirkungsdauer übertrafen sie sie zum Teil.

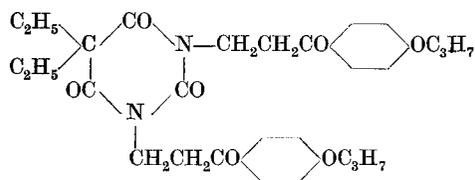
<sup>23)</sup> Vgl. Arzneimittel-Forschung 3, 57 (1953).

Bei der relativ einfachen Darstellungsmöglichkeit der verätherten  $\beta$ -substituierten 4-Oxypropioiphenone und ihrer hohen physiologischen Aktivität lag es nahe, einige Molekülveränderungen zu versuchen. In nahezu siedendem Eisessig gelang die Bromierung der Falicaine zu  $\alpha$ -Bromderivaten. — Unvorhergesehene Schwierigkeiten bereitete merkwürdigerweise die Reduktion der basischen Keton zu den entsprechenden sekundären Alkoholen. Sowohl bei der katalytischen Reduktion mit Raney-Nickel oder Palladium-Kohle in alkoholischer oder wäßriger Lösung als auch bei der Reduktion nach MEERWEIN-PONNDORF mit Aluminiumisopropylat konnte nach Aufarbeitung nur das Dehydratationsprodukt  $C_3H_7O-C_6H_4-CH=CH-CH_2NC_5H_{10}$  gefaßt werden. Es ging durch Hydrierung in 1-p-Propoxyphenyl-3-piperidinopropan über.

Durch Anlagerung an die alkoxylierten Phenylvinylketone oder auch durch direkte Kondensation mit den entsprechenden  $\beta$ -Chlorpropioiphenonen wurden des weiteren 1,3-Dimethyl-7-(4-isoamyloxybenzoyläthyl)-xanthin

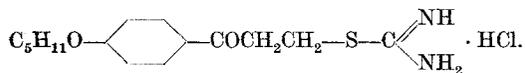


und 1,3-Di-(4-propoxybenzoyläthyl)-5,5-diäthylbarbitursäure



synthetisiert.

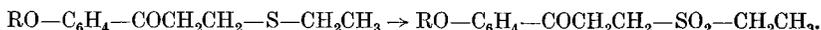
Als anwendungstechnisch interessante Verbindung erwies sich das Anlagerungsprodukt von Thioharnstoff an 4-Isoamyloxyphenylvinylketon



Es besitzt gute bakterizide Eigenschaften bei gleichzeitigem vorzüglichem Schaum- und Netzvermögen. Die Phenolkoeffizienten gegenüber *Staphylococcus aureus* und *Bacterium coli* betragen 61 bzw. 100.

Beim Erhitzen der verätherten 4-Oxy- $\beta$ -chlorpropioiphenone mit überschüssigem Alkohol entstanden glatt die entsprechenden  $\beta$ -Alkoxyderivate. Da die  $\beta$ -Chlorpropioiphenone beim Erhitzen HCl abspalten, ist anzunehmen, daß auch hier in Wirklichkeit Addition an das Vinyl-

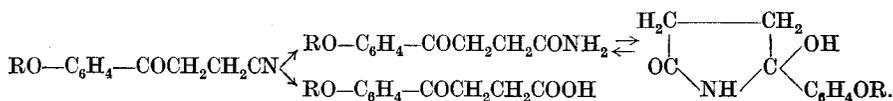
keton stattgefunden hat. — 4-Alkoxy- $\beta$ -alkylmerkaptopropiophenone ließen sich vorzugsweise im alkalischen Medium gewinnen und glatt zu Sulfonen oxydieren:



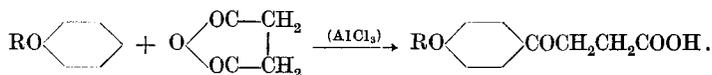
Zur Darstellung des 4-Alkoxy- $\beta$ -acetoxypropiophenons wurde 4-Alkoxy- $\beta$ -propiophenon in oder auch ohne Gegenwart von Kaliumacetat mit Eisessig behandelt. Beim Versuch, durch Verseifung zum  $\beta$ -Oxyderivat zu gelangen, entstand lediglich 4-Alkoxyphenylvinylketon. Die Beständigkeit der niederen Homologen in der 4-Alkoxy- $\beta$ -oxypropiophenonreihe ist augenscheinlich zu gering.

Das Dodecyloxyderivat ( $\text{R} = \text{C}_{12}\text{H}_{25}$ ) ist dagegen beständig.

Die Synthese von 4-Alkoxy- $\beta$ -cyanopropiophenon bereitete keine Schwierigkeiten, ebenso wie seine partielle und totale Verseifung.

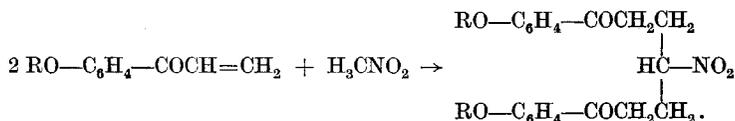


Das Säureamid kann auch als Pyrrolidon formuliert werden. Zu der gleichen  $\gamma$ -Ketocarbonsäure führte auch folgende einfachere Synthese mit Bernsteinsäureanhydrid:



Die Säure wurde mit Diäthylaminoäthanol verestert. Das Hydrochlorid des Aminoesters hat anästhesierende Eigenschaften.

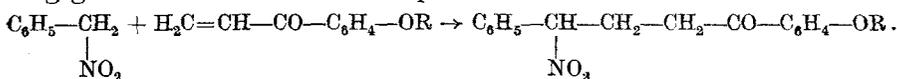
Ein gewisses Interesse hatten weiterhin Anlagerungen von Verbindungen mit reaktionsfähigem Wasserstoff am Kohlenstoff. Die Addition konnte allgemein durch basische Katalysatoren, z. B. Natriumalkoholat, Triton B (Benzyltrimethylammoniumhydroxyd) oder NaOH, bewirkt werden. Die Reaktionen gehören zum Typ der MICHAEL-Addition. Mit Nitromethan entstand — gleichgültig unter welchen Bedingungen und Konzentrationsverhältnissen gearbeitet wurde — in jedem Falle nur das Anlagerungsprodukt aus 2 Molekülen Keton und 1 Molekül Addend:



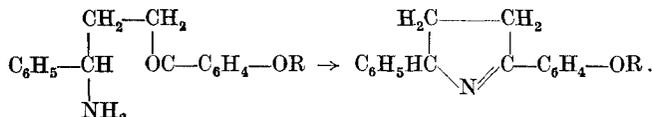
Die intermediär gebildete primäre, einfache Additionsverbindung muß demnach reaktionsfähiger sein als der ursprüngliche Addend. Das

Reaktionsprodukt bildet entsprechend seiner Konstitution ein lösliches Natriumsalz.

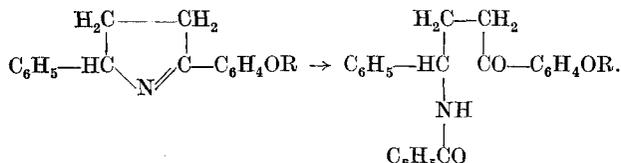
Die Umsetzung des Vinylketons mit Phenylnitromethan lieferte hingegen das einfache Additionsprodukt:



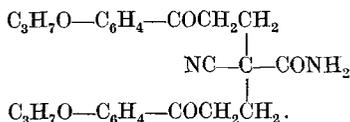
Das  $\gamma$ -Nitroketon wurde mit Raney-Nickel bei 20° hydriert, wobei das primär gebildete Amin mit der Ketogruppe innermolekular reagierte:



Den Beweis der Konstitution, insbesondere den Entscheid darüber, ob die Hydrierung nicht bis zum Pyrrolidinderivat weitergegangen war, brachte die Benzoylierung nach SCHOTTEN-BAUMANN; sie lieferte ein Benzamidoketon, das nur durch Ringaufspaltung und Anlagerung von 1 Molekül Wasser aus der Pyrrolinverbindung entstanden sein konnte<sup>24)</sup>:



Das Additionsprodukt von Cyanacetamid an Propoxyphenylvinylketon erwies sich als „trimolekular“:



Bei den Anlagerungen von Addenden mit mehr als einem beweglichen Wasserstoffatom konnte also die Anlagerung an mehrere Moleküle ungesättigtes Keton zugleich erfolgen; wie viele H-Atome reagierten, war von Fall zu Fall verschieden. Bei der Addition verhielt sich die C=C-Bindung wie eine isolierte Doppelbindung; das konjugierte System O=C-C=C trat — zumindest bei Betrachtung des Endproduktes — nicht in Funktion. Trotzdem kann die Reaktion sehr wohl über eine 1,4-Addition an das konjugierte System O=C-C=C verlaufen sein. Sicher ist dies der Fall bei den unter dem Einfluß von Alkali erfolgenden Additionen von Verbindungen mit reaktionsfähigem Wasserstoff am Kohlenstoff. Auch bei anderen Additionsreaktionen an das System O=C-C=C läßt sich wenigstens formal annehmen, daß primär die Addi-

<sup>24)</sup> Vgl. A. SONN, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 148 (1935).

tion an den Enden des konjugierten Systems stattfindet, nämlich immer dann, wenn mindestens an ein Ende Wasserstoff treten kann. Dann erhält man als primäre Reaktionsprodukte Enolformen, deren Umlagerung in die Ketoformen unter den Versuchsbedingungen leicht erfolgen kann.

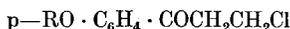
## Versuche

### $\beta$ -Chlorpropionylchlorid

106 g technisches Acrylnitril (2 Mol) wurden in einem mit Rückflußkühler versehenen Rundkolben (ohne vorherige Entfernung des Stabilisators) mit 600 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure vermischt. Dabei stieg die Temperatur im Kolben allmählich an. Durch Erhitzen auf dem Dampfbad wurde die Reaktion beschleunigt, so daß die Innentemperatur vorübergehend wenige Grade über 100° erreichte. Nach 2 Stunden wurde der Kolben vom Dampfbad entfernt. Nach Abkühlen und Absaugen der Hauptmenge Ammonchlorid wurde im Vakuum die Salzsäure abdestilliert und die als Rückstand im Kolben verbleibende  $\beta$ -Chlorpropionsäure zusammen mit neu abgetrenntem NH<sub>4</sub>Cl mit 560 g Thionylchlorid übergossen, 5 Stunden unter Rückfluß gekocht und das Reaktionsgemisch destilliert. Zum Schluß war Destillation über eine kurze Kolonne zweckmäßig (Sdp. 144—145°). Die Ausbeuten betragen 72—85%, bezogen auf Acrylnitril.

### 4-Alkoxy- $\beta$ -chlorpropiohenone

In einem 1 l-Dreihalskolben, der mit Rückflußkühler und KPG-Rührer versehen war, wurde ein Gemisch aus 32 g  $\beta$ -Chlorpropionylchlorid (0,25 Mol), 0,25 Mol Alkylphenyläther und 200 cm<sup>3</sup> Schwefelkohlenstoff unter Rühren portionsweise mit 37 g Aluminiumchlorid versetzt. Nach dem Abklingen der Reaktion wurde noch eine Stunde auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt, worauf die Lösung tief verfärbt und alles Aluminiumchlorid aufgelöst war. Anschließend wurde auf eine Mischung aus 500 g Eis und 75 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure gegossen, der Schwefelkohlenstoff im Scheidetrichter abgetrennt, über Kalziumchlorid getrocknet und auf dem nicht zu heißen Wasserbad abdestilliert. Der Rückstand erstarrte beim Kühlen, so daß er auf Ton abgedrückt werden konnte. Schließlich wurde unter Zusatz von A-Kohle aus Petroläther umkristallisiert. Die Substanzen sind in den üblichen organischen Lösungsmitteln sämtlich leicht löslich.



| R                                   | Bruttoformel                                      | Schmp. °C         | Ausbeute % | Mol.-Gew. | Analyse: Cl |        |
|-------------------------------------|---|-------------------|------------|-----------|-------------|--------|
|                                     |   |                   |            |           | ber. %      | gef. % |
| CH <sub>3</sub>                     | C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> Cl | 65 <sup>25)</sup> | 53—60      | 198,65    | 17,85       | 17,92  |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>       | C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> O <sub>2</sub> Cl | 45                | 42—46      | 212,63    | 16,68       | 16,63  |
| C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (n)   | C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> Cl | 52,5              | 77—84      | 226,69    | 15,64       | 15,63  |
| C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)   | C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> Cl | 53,5—54,5         | 83—90      | 240,72    | 14,73       | 14,85  |
| C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (i)   | C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> Cl | 56,5—57           | 45         | 240,72    | 14,73       | 14,73  |
| C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> (n)  | C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> Cl | 45                | (30)       | 254,75    | 13,92       | 14,34  |
| C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> (i)  | C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> Cl | 52,5              | 72—80      | 254,75    | 13,92       | 14,27  |
| C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> (n) | C <sub>21</sub> H <sub>33</sub> O <sub>2</sub> Cl | 69                | 70—72      | 352,93    | 10,05       | 10,22  |

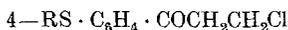
<sup>25)</sup> In der Literatur mit den Schmelzpunkten 55 bzw. 64° genannt. [ALLEN, CRESSMAN u. BELL, Canad. J. Res. 8, 440 (1933), bzw. DRP. 488608].

Analysenmethode (Chlorbestimmung). Etwa 150 mg Substanz wurden in einen 200 cm<sup>3</sup> Weithals-Erlenmeyer-Kolben genau eingewogen und mit 10 cm<sup>3</sup> einer 2proz. alkoholischen KOH-Lösung kurz aufgeköcht. Nach dem Erkalten wurde mit 20 cm<sup>3</sup> dest. Wasser und einem Tropfen Phenolphthalein-Lösung versetzt und mit etwa 1 n-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> bis zum Verschwinden der Rotfärbung vorsichtig neutralisiert. Dann wurden ohne Rücksicht auf ungelöste Substanzmengen 0,5 cm<sup>3</sup> Indikatorlösung (5proz. Kaliumchromat-Lösung) zugefügt und in üblicher Weise mit 0,1 n-AgNO<sub>3</sub> titriert.

Oxydativer Abbau zu den 4-Alkoxy-benzoensäuren. 2 g 4-Alkoxy-β-chlorpropio-phenon wurden mit 200 cm<sup>3</sup> Salpetersäure (1 Teil konz. + 1 Teil Wasser) einige Stunden am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt und aus wäßrigem Methanol, wenn nötig unter Zusatz von Kohle, bis zur Schmelzpunktskonstanz umkristallisiert. Bei der Methoxyverbindung führte dieses Verfahren unter Ätherspaltung zur 4-Oxybenzoensäure (Schmp. 215°). Dagegen entstand durch Kochen mit 2 n-HNO<sub>3</sub> die erwartete Anissäure (Schmp. 185°).

#### 4-Alkylmerkpto-β-chlorpropio-phenone

Die Darstellung erfolgte völlig analog den 4-Alkoxy-β-chlorpropio-phenonen mit 0,25 Mol Alkylthiophenyläther als Ätherkomponente. In einigen Fällen schied sich das Endprodukt bereits bei der Zersetzung des Reaktionsgemisches mit Eis-Salzsäure in fester Form ab. Es wurde in diesen Fällen abgesaugt und mit dem beim Abdestillieren des Schwefelkohlenstoffs hinterbleibenden Rückstand vereinigt.



| R                                  | Bruttoformel                         | Schmp.<br>°C | Ausbeute<br>% | Mol.-Gew. | Analyse: Cl |        |
|------------------------------------|--------------------------------------|--------------|---------------|-----------|-------------|--------|
|                                    |                                      |              |               |           | ber. %      | gef. % |
| C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (i)  | C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> OSCl | 59—59,5      | 68            | 242,75    | 14,61       | 14,63  |
| C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)  | C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> OSCl | 69           | 84            | 256,78    | 13,81       | 13,78  |
| C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> (i) | C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> OSCl | 56—56,5      | 81            | 270,81    | 13,09       | 13,40  |

#### 4-Alkoxyphenylvinylketone

0,1 Mol 4-Alkoxy-β-chlorpropio-phenon wurde in 50 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, mit 12 g pulverisiertem geschmolzenen Kaliumacetat versetzt und unter Rückfluß kurz aufgeköcht. Das so behandelte Reaktionsgemisch verhielt sich in allen Fällen wie eine methanolische Lösung von 4-Alkoxyphenylvinylketon und konnte als solches zu zahlreichen Umsetzungen verwendet werden. Zur Isolierung des Vinylketons wurde nach dem Abkühlen in etwa 70 cm<sup>3</sup> Chloroform aufgenommen, dreimal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem vorsichtigen Abdestillieren des Chloroforms (die letzten Reste wurden im Vakuum abgesaugt) hinterblieb das rohe Vinylketon als gelbliches Öl in quantitativer Ausbeute. Die Destillation im Vakuum, bei der Verharzungen in Kauf genommen werden mußten, lieferte farblose Öle von charakterisch süßlichem, etwas stechendem Geruch.

n-Propoxyverbindung: Sdp. 110—111°/0,9; n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,5427; d<sub>4</sub><sup>20</sup> 1,0450; 193—194°/20;

i-Amyloxyverbindung: Sdp. 122—123°/0,6; n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,5278; d<sub>4</sub><sup>20</sup> 1,0030.

**4-Dodecyloxy- $\beta$ -oxypropiofenon**

4,4 g 4-Dodecyloxy- $\beta$ -chlorpropiofenon (0,0125 Mol) wurden in der nötigen Menge warmen Methanols gelöst und mit einer konz. methanolischen Lösung von 0,8 g Ätzkali etwa 3 Minuten gelinde am Rückflußkühler gekocht. Das erkaltete und in Chloroform aufgenommene Reaktionsgemisch wurde dreimal mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und vom Chloroform befreit. Der Rückstand erstarrte im Kühlschrank und konnte aus Petroläther umkristallisiert werden. Feine farblose Nadelchen, Schmp. 59°.

$C_{21}H_{34}O_3$  Ber. C 75,41 H 10,25 M 334,48  
Gef. C 75,85 H 10,27 M 343,3.

**4-Propoxypropiofenon**

5,7 g 4-Propoxyphenylvinylketon (0,03 Mol), gelöst in 100 cm<sup>3</sup> Alkohol und versetzt mit 0,5 g Raney-Nickel, wurden im Schüttelkolben bei Zimmertemperatur hydriert. Nach 20 Stunden war die theoretische Menge Wasserstoff absorbiert. Von der vom Nickel abfiltrierten Lösung wurde der Alkohol abdestilliert, der Rückstand in Äther aufgenommen, mit Kalziumchlorid getrocknet und nach Verjagen des Äthers im Vakuum destilliert. Sdp. 157–160°/13 mm, Schmp. 31°;  $n_D^{25} = 1,5292$ . Farblose Flüssigkeit von angenehm blumigen Geruch, Ausbeute 4,7 g (82% d. Th.)

$C_{12}H_{16}O_2$  (192,25) Ber. N 6,75 Gef. N 6,76.

Oxim: Farblose Nadelchen aus Alkohol, Schmp. 129–130°.

**4-Propoxy- $\beta$ -chlorpropiofenon aus 4-Propoxyphenylvinylketon**

4-Propoxyphenylvinylketon wurde mit überschüssiger konz. Salzsäure wenige Minuten kräftig durchgeschüttelt. Das Öl erstarrte alsbald kristallin und konnte abgesaugt werden. Ausbeute fast quantitativ. Schmp. 52,5° (aus Petroläther).

**d,l-4-Propoxy- $\alpha,\beta$ -dibrompropiofenon**

9,5 g 4-Propoxyphenylvinylketon (0,05 Mol) wurden in chloroformischer Lösung (50 cm<sup>3</sup>) mit 8 g Brom (0,05 Mol Br<sub>2</sub>), gelöst in 40 cm<sup>3</sup> Chloroform, bromiert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels hinterblieb ein gelbrotes Öl, das nur sehr schwierig und in geringer Menge durch Behandeln mit Benzin kristallin erhalten werden konnte. Schmp. 58–59°.

$C_{12}H_{14}O_2Br_2$  (350,06) Ber. Br 45,66 Gef. Br 45,5.

**d,l-4-Propoxy- $\alpha,\beta$ -diaminopropiofenon-dihydrochlorid**

17,5 g des rohen, öligen 4-Propoxy- $\alpha,\beta$ -dibrompropiofenons (0,05 Mol) wurden in 50 cm<sup>3</sup> Chloroform gelöst und mit einer Lösung von 14 g Hexamethylentetramin (0,1 Mol) in 100 cm<sup>3</sup> Chloroform vermischt. Nach einigen Stunden gelinden Erhitzens auf dem Wasserbad ließ man eine Woche stehen und saugte das Kristallisat ab (17 g). Zur Spaltung wurde das Anlagerungsprodukt in ein Gemisch aus 140 cm<sup>3</sup> Alkohol und 18 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure eingetragen und mehrere Tage sich selbst überlassen. Danach wurde vom ausgefallenen Ammonchlorid und -bromid abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Durch Umkristallisieren des Rückstandes (verbunden mit Abfiltrieren vom Unlöslichen) aus Alkohol konnten 6 g Diamindihydrochlorid (41% d. Th.) gewonnen

werden. Schmp. 204–205°. Weiß kristallin, anästhesierend. Die freie Base zersetzt sich unter Rotfärbung.

$C_{12}H_{20}O_2N_2Cl_2$  (295,21) Ber. N 9,50 Cl 24,02  
Gef. N 9,56 Cl 24,53 (titr. n. MOHR).

### d,1-4-Propoxy- $\alpha,\beta$ -dioxypropiofenon

Eine Lösung von 9,5 g 4-Propoxyphenylvinylketon (0,05 Mol) in 85 cm<sup>3</sup> Methanol wurde allmählich mit 23 cm<sup>3</sup> 30proz. Wasserstoffperoxydlösung versetzt und anschließend unter Schütteln und Kühlung langsam mit 12,5 cm<sup>3</sup> 15proz. Natronlauge vermischt. Nach Stehen über Nacht bei Zimmertemperatur wurde in 500 cm<sup>3</sup> kaltes Wasser eingegossen und ausgeäthert. Der ätherische Auszug hinterließ nach dem Trocknen und dem Abdestillieren des Lösungsmittels 7 g eines gelben Öles (Epoxyd), welches nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Es wurde daher in rohem Zustand durch vierstündiges gelindes Kochen mit 140 cm<sup>3</sup> 0,1 n-Salzsäure der Hydrolyse unterworfen. Das nach dem Erkalten vorliegende Produkt wurde mit 0,1 n-HCl mehrmals bis zur Erschöpfung ausgekocht. Beim Kühlen der Salzsäure schieden sich jedesmal reine farblose Kristallflitter ab, die auf der Nutsche gesammelt wurden. Schmp. 122°; Ausbeute 3,7 g (33% d. Th.)

$C_{12}H_{16}O_4$  (224,25) Ber. C 64,26 H 7,19  
Gef. C 63,90 H 7,03.

### 3-(4-Propoxyphenyl)-isoxazolin

1. Aus 1,1 g 4-Propoxy- $\beta$ -chlorpropiofenon (0,005 Mol), gelöst in wenig Alkohol, und 0,7 g Hydroxylaminhydrochlorid (0,01 Mol) + 0,85 g Ätzkali (0,015 Mol), gelöst in wenig Wasser, wurde eine in der Hitze homogene Mischung bereitet und vier Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser versetzt: das sich abscheidende Öl erstarrte beim Kühlen kristallin und lieferte beim Umkristallisieren aus wenig Alkohol oder Aceton farblose, glänzende Blättchen vom Schmp. 73°. Ausbeute 0,5 g (49% d. Th.)

2. 5 g 4-Propoxy- $\beta$ -acetoxypiofenon (vgl. S. 84) (0,02 Mol) wurden in wenig Alkohol gelöst und mit einer konz. wäßrigen Lösung von 2,8 g Hydroxylaminhydrochlorid (0,04 Mol) und 6,7 g Ätzkali (0,12 Mol) versetzt. Nachdem noch so viel Alkohol zugegeben worden war, daß in der Wärme eine homogene Lösung vorlag, wurde 2 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Beim Abdestillieren des größten Teils Alkohol schied sich ein beim Kühlen erstarrendes Öl ab, das von der wäßrigen Lauge (F<sub>1</sub>) abgetrennt und mit verdünnter Natronlauge (F<sub>2</sub>) gewaschen wurde. Ausbeute 2,5 g (61% d. Th.), Schmp. 73° (aus Aceton).

$C_{12}H_{15}O_2N$  (205,25) Ber. N 6,82 Gef. N 6,82.

### N,N-Di-( $\beta$ -4-propoxybenzoyläthyl)-hydroxylamin

In die vereinigten alkalischen Filtrate F<sub>1</sub> und F<sub>2</sub> von der Isoxazolin-Gewinnung (s. vorst. Präp., Meth. 2) wurde nach einmaligem Waschen mit Äther Kohlendioxyd eingeleitet, wobei 0,6 g einer hellgelben Substanz ausfielen, welche das Dioxim des N,N-Di-( $\beta$ -4-propoxybenzoyläthyl)-hydroxylamins darstellte. Schmp. 148° (aus Methanol).

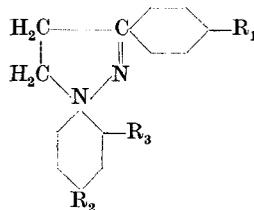
$C_{24}H_{33}O_5N_3$  (443,52) Ber. N 9,47 Gef. N 9,29  
(Dioxim)

Spaltung zum Diketon: 0,2 g des Dioxims wurden mit 20 cm<sup>3</sup> 20proz. Salzsäure 6 Stunden auf dem Dampfbad erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Gelbe Nadelchen, Schmp. 131–132° unter Gelbrotfärbung und Zersetzung.

C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>O<sub>5</sub>N (413,52) Ber. N 3,39 Gef. N 3,41.  
(Diketon)

**1-Phenyl-3-(4-alkoxyphenyl)-Δ<sup>2</sup>-pyrazoline**

| R <sub>1</sub>                                    | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub>  | Schmelzpunkt °C | Analyse |        |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|---------|--------|
|   |                 |                 |                 | Ber. N  | Gef. N |
| OCH <sub>3</sub>                                  | H               | H               | 142,5–143       | 11,10   | 11,21  |
| OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                    | H               | H               | 127             | 10,52   | 10,59  |
| OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (n)                | H               | H               | 137             | 9,99    | 10,00  |
| OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)                | H               | H               | 126,5–127       | 9,52    | 9,52   |
| OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (i)                | H               | H               | 143–144         | 9,52    | 9,85   |
| OC <sub>5</sub> H <sub>11</sub> (i)               | H               | H               | 122–123         | 9,09    | 9,23   |
| OC <sub>12</sub> H <sub>25</sub> (n)              | H               | H               | 111             | 6,89    | 7,01   |
| SC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)                | H               | H               | 127–128         | 9,02    | 9,04   |
| SO <sub>2</sub> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n) | H               | H               | 117             | 8,18    | 8,42   |
| CH <sub>3</sub>                                   | H               | H               | 128–129         | 11,86   | 11,79  |
| OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (n)                | NO <sub>2</sub> | H               | 132–133         | 12,92   | 12,96  |
| OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (n)                | NO <sub>2</sub> | NO <sub>2</sub> | 176             | 15,13   | 15,21  |



1. Äquivalente Mengen von 4-Alkoxyphenylvinylketon und Phenylhydrazin wurden in alkoholischer Lösung zur Reaktion gebracht. Gewöhnlich genügte bloßes Stehen bei Zimmertemperatur. Nach kurzer Zeit bildete sich eine reichliche Kristallisation, die nach einigen Stunden durch Kühlung vervollständigt wurde. Umkristallisation erfolgte aus Alkohol. Die Ausbeuten waren sehr gut.

2. 0,02 Mol 4-Alkoxy-β-chlorpropiophenon wurden mit etwa 10 cm<sup>3</sup> warmem Alkohol zur Lösung gebracht und mit 4,3 g Phenylhydrazin (0,04 Mol) versetzt. In der Regel erfolgte im Zeitraum von wenigen Sekunden bis einigen Minuten die Reaktion unter Selbsterwärmung und Bildung eines Kristallbreies. Nach Stehen über Nacht wurde gekühlt, abgesaugt, das Kristallisat auf der Nutsche zur Entfernung von Phenylhydrazinhydrochlorid dreimal mit Wasser gewaschen und schließlich aus Alkohol umkristallisiert. Die Ausbeuten lagen zwischen 80 und 95%.

1-Phenyl-3-(4-n-butylphenylsulfon)-Δ<sup>2</sup>-pyrazolin: (s. S. 62 Anm. 12) 3,4 g n-Butyl-4-β-piperidinopropionylphenylsulfon (0,01 Mol) (Darstellung s. S. 79), gelöst in 10 cm<sup>3</sup> Alkohol, wurden mit 1,1 g Phenylhydrazin (0,01 Mol) eine Stunde am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Beim Kühlen kristallisierte das Pyrazolin in 60proz. Ausbeute aus; Schmp. 117°.

1-(4-Nitrophenyl)-3-(4-propoxyphenyl)-Δ<sup>2</sup>-pyrazolin: Es wurde nach Methode 2 mit 4-Nitrophenylhydrazin gearbeitet, wobei gelindes Kochen der Reaktionslösung nötig war. Ausbeute 63%, Schmp. 132–133°.

1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-(4-propoxyphenyl)-Δ<sup>2</sup>-pyrazolin: 2,3 g 4-Propoxy-β-chlorpropiophenon (0,01 Mol) wurden in 10 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und mit 1,2 g

wasserfreiem Kaliumacetat aufgeköcht. Es wurde filtriert und das Filtrat mit einer Lösung von 2 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin (0,01 Mol) in 15 cm<sup>3</sup> Eisessig vermischt. Nach längerem Stehen schieden sich orangefarbene Kristalle ab, die aus Methanol-Pyridin umkristallisiert wurden. Schmp. 176°.

### $\beta$ -( $\alpha$ -Naphthylamino)-4-propoxypropiofenon

Eine Lösung von 11,3 g 4-Propoxy- $\beta$ -chlorpropiofenon (0,05 Mol) in 25 cm<sup>3</sup> Methanol wurde mit 6 g pulverisiertem geschmolzenen Kaliumacetat (0,06 Mol) aufgeköcht und von allein erkalten gelassen. Zu der so gewonnenen methanolischen Lösung von 4-Propoxyphenylvinylketon wurden 7,15 g  $\alpha$ -Naphthylamin in alkoholischer Lösung (130 cm<sup>3</sup>) zugesetzt. Nach kurzer Zeit begann die Abscheidung farbloser Nadelkristalle. Nach Stehen über Nacht wurde gekühlt und abgesaugt, auf der Nutsche zur Entfernung anorganischer Salze mit Wasser gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 101,5°; Ausbeute 15,3 g (92% d. Th.).

C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>N (333,41) Ber. N 4,20 Gef. N 4,39.

### Darstellung der $\beta$ -(4-Alkoxyanilino)-4-propoxypropiofenone

p-RO · C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> · NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO · C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> · OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (R = n-Alkyl)

| R                               | Schmelzpunkt | Ausbeute % | Mol.-Gew. | Analyse |         |
|---------------------------------|--------------|------------|-----------|---------|---------|
|                                 |              |            |           | Ber. N% | Gef. N% |
| H                               | 156,5–157°   | 94         | 299,36    | 4,68    | 4,68    |
| CH <sub>3</sub>                 | 142,5°       | 96         | 313,38    | 4,47    | 4,69    |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | 149°         | 93,5       | 327,41    | 4,28    | 4,51    |
| C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>   | 143,5°       | 94         | 341,44    | 4,10    | 4,13    |
| C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>   | 134°         | 98         | 355,46    | 3,94    | 3,99    |
| C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>  | 134–135°     | 90         | 369,49    | 3,79    | 4,03    |
| C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> | 118°         | 98         | 467,67    | 2,99    | 2,74    |

Jeweils 0,05 Mol 4-Aminophenylalkyläther wurden in alkoholischer Verdünnung mit der durch Aufkochen von 11,3 g 4-Propoxy- $\beta$ -chlorpropiofenon mit 6 g Kaliumacetat in 25 cm<sup>3</sup> Methanol erhaltenen Reaktionslösung vermischt. Dabei reagierten die Komponenten meist im Zeitraum von wenigen Sekunden unter Selbsterwärmung miteinander. Nach Stehen über Nacht wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert.

Die Darstellung der Aminophenylalkyläther erfolgte durch Acetylierung des 4-Aminophenols, Alkylierung des Acetylaminophenols mit Alkylbromid und nachheriger Abspaltung des Acetyls (vgl. dazu H. J. BLANKE, Dissertation, Halle/S., 1953). Die höheren Äther wurden analog hergestellt:

|                              |                     |
|------------------------------|---------------------|
| 4-Aminophenyl-n-propyläther  | Sdp. 137°/11 mm,    |
| 4-Aminophenyl-n-butyläther   | Sdp. 155–157°/23 mm |
| 4-Aminophenyl-n-amyläther    | Sdp. 180°/24 mm,    |
| 4-Aminophenyl-n-dodecyläther | Schmp. 96–96,5°.    |

#### 4-(4-Propoxyphenyl-1<sup>1</sup>-oxopropyl)-aminobenzoessäure- $\beta$ -diäthylamino- äthylester

In der oben beschriebenen Weise wurde die aus 13,7 g 4-Aminobenzoessäure- $\beta$ -diäthylaminoäthylester-hydrochlorid (Novocain) (0,05 Mol) mit Alkali freigesetzte Base, verdünnt mit 80 cm<sup>3</sup> Alkohol, umgesetzt. Ausbeute 13,9 g (65% d. Th.). Farblose Blätter aus Alkohol, Schmp. 141,5–142°. Das Hydrochlorid bildet mit Wasser eine opalisierende Gallerte, die, auf die Zunge gebracht, etwas anästhesiert.

C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> (426,48) Ber. N 6,57 Gef. 6,53 N.

Isoamyloxyderivat: Darstellung analog. Ausbeute 62%, Schmp. 144°.

C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> (454,53) Ber. N 6,16 Gef. N 6,20.

#### $\beta$ -(3-Oxy-4-carboxy-anilino)-4-isoamyloxypropiofenon

2,64 g PAS-Natrium (+ 2 Mol Kristallwasser) (0,0125 Mol) wurden in 60 cm<sup>3</sup> Alkohol suspendiert und mit 12,5 cm<sup>3</sup> 2 n-HCl versetzt, wobei Auflösung erfolgte. Diese Lösung wurde zu dem durch Aufkochen von 6,35 g p-Isoamyloxy- $\beta$ -chlorpropiofenon (0,0125 Mol) mit 3 g Kaliumacetat in 15 cm<sup>3</sup> Methanol erhaltenen Reaktionsgemisch gegossen, worauf nach etwa 15 Minuten spontane Kristallisation erfolgte. Nach Stehen über Nacht wurde gekühlt und abgesaugt, mit Wasser gewaschen und vorsichtig (Decarboxylierungsgefahr!) aus Alkohol + wenig Aceton umkristallisiert. Das weiße Kristallpulver hat einen Zersetzungspunkt, der zwischen 175 und 181° schwankt. Ausbeute 4,5 g (97% d. Th.).

C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>N (371,42) Ber. C 67,90 H 6,78  
Gef. C 67,43 H 6,75.

#### $\beta$ -(4-Amidosulfonyl-anilino)-4-propoxypropiofenon

Zu der nach der Vorschrift auf Seite 76 oben bereiteten Lösung des Vinylketons wurde eine heiße alkoholische Lösung (70 cm<sup>3</sup>) von 8,6 g Sulfanilamid (0,05 Mol) gegeben. Nach wenigen Minuten kristallisierte die Anlagerungsverbindung in 96proz. Ausbeute aus. Schmp. 204° (aus Alkohol).

C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S (362,44) Ber. N 7,72 Gef. N 7,68.

#### Di-( $\beta$ -4-propoxybenzoyläthyl)-amin-hydrochlorid

5,35 g Ammonchlorid (0,1 Mol) wurden in der dazu nötigen Menge heißen Wassers gelöst und mit einer Lösung von 13,5 g Paraformaldehyd in 135 cm<sup>3</sup> Alkohol versetzt. In die unter Rückfluß siedende Lösung wurden sodann 53,5 g 4-Propoxyacetophenon (0,3 Mol) langsam eingetropfelt. Nach 8stündigem Kochen wurden 9 g Paraformaldehyd zugesetzt, und es wurde 22 Stunden weiter zum Sieden erhitzt. Der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels zurückbleibende Kristallbrei konnte nach dem Verreiben mit Äther und nachfolgendem Absaugen<sup>26)</sup> aus Alkohol, dem ein Tropfen konz. Salzsäure zugesetzt worden war, umkristallisiert werden. Schmp. 184°, Ausbeute 10,4 g (24% d. Th.).

C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>NCl (433,97) Ber. N 3,23 Gef. N 3,21.

<sup>26)</sup> Aus dem Filtrat wurden 40 g 4-Propoxyacetophenon zurückgewonnen.

### 4-Propoxy- $\beta$ -amino-propiofenon-hydrochlorid

Darstellung der Phthalimidoverbindung ( $C_{20}H_{19}O_4N$ ): In eine Lösung von 4,5 g 4-Propoxy- $\beta$ -chlorpropiofenon (0,02 Mol) in 20 cm<sup>3</sup> Dimethylformamid wurden unter ständigem mechanischem Rühren 3,8 g Phthalimidkalium (0,02 Mol + 3%) eingetragen. Dabei stieg die Temperatur gegen 40° an. Dann wurde auf etwa 60° Innentemperatur erwärmt und eine Stunde bei dieser Temperatur und anschließend bis zum Erkalten weitergerührt. Nach Zusatz von 30 cm<sup>3</sup> Chloroform wurde in 100 cm<sup>3</sup> Wasser eingegossen, das Wasser abgetrennt und noch zweimal mit je 10 cm<sup>3</sup> Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformanteile wurden erst mit 20 cm<sup>3</sup> 0,2 n-Sodalösung, dann mit 20 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms hinterblieb ein beim Abkühlen erstarrender weißer Rückstand, der nach dem Verreiben mit Äther bei 136–137° schmolz. Ausbeute 6 g (90% d. Th.).

Spaltung: 12,5 g der Phthalimidoverbindung (0,033 Mol) wurden in einem Gemisch aus 32 g konz. Salzsäure und 42 g Eisessig 60 Stunden gekocht. Nach Verdünnen mit 50 cm<sup>3</sup> Wasser folgte halbstündiges Kochen mit A-Kohle und Filtration. Das Filtrat wurde im Vakuum etwa zur Hälfte eingedampft und die abgeschiedene Phthalsäure abgesaugt. Bei weiterem Einengen schied sich das Aminhydrochlorid ab; es wurde mit Aceton gewaschen und aus Alkohol-Aceton umkristallisiert. Schmp. 167–168°. Ausbeute: 4,9 g (61% d. Th.).

$C_{12}H_{18}O_2NCl$  (243,73) Ber. Cl 14,55 Gef. Cl 14,63 (titr. n. MOHR).

Acetylderivat: Darstellung aus Aminhydrochlorid und der gleichen Menge Essigsäureanhydrid durch gelindes Erwärmen bis zur Lösung und anschließende Fällung mit Wasser. Schmp. 100,5–101°. Ausbeute 80%

$C_{14}H_{19}O_3$  (235,29) Ber. N 5,95 Gef. N 5,92.

### 4-Isoamylxy- $\beta$ -aminopropiofenon-hydrochlorid

Die Darstellung erfolgte analog.

$C_{14}H_{22}O_2NCl$  (272,79) Ber. N 5,15 Gef. N 5,20.

Acetylderivat: Schmp. 93°.

### Di-( $\beta$ -4-propoxybenzoyläthyl)-methylamin-hydrochlorid

Eine durch Aufkochen von 11,3 g 4-Propoxy- $\beta$ -chlorpropiofenon (0,05 Mol) mit 6 g Kaliumacetat in 25 cm<sup>3</sup> Methanol bereitete Mischung wurde mit 4,6 g einer 33proz. alkoholischen Methylaminlösung (0,05 Mol) versetzt, wobei unter Selbsterwärmung Reaktion erfolgte. Nach dreitägigem Stehen wurde mit 20 cm<sup>3</sup> Wasser verdünnt, mit konz. Salzsäure kongosauer gemacht und ausgeäthert. Der salzsaure Anteil wurde alkaliert, die Base in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das beim Einleiten von Chlorwasserstoff anfallende Öl verfestigte sich nach mehrtägigem Stehen im Vakuumexsikkator. Nach Verreiben mit Aceton lagen 2,8 g (entsprechend 25% d. Th.) eines bei 163° schmelzenden Pulvers vor, das sich aus Aceton umkristallisieren ließ. (Schmp. der freien Base 117°).

$C_{25}H_{34}O_4NCl$  (447,99) Ber. N 3,13 Gef. N 3,15.

Der gleiche Stoff konnte auch durch Kondensation von 4-Propoxyacetophenon, Formaldehyd und Monomethylammoniumchlorid gewonnen werden.

### 4-Propoxybenzylamin-hydrochlorid

1. 300 g Chlormethylphthalimid (dargestellt nach GABRIEL, Ber. dtsh. chem. Ges. 41, 242; vgl. Frdl. 15, 1701) wurden mit 630 g Propylphenyläther und 15 g geschmolzenem, pulverisiertem Zinkchlorid unter mechanischem Rühren erhitzt. Bei 70° trat Lösung ein, und es begann, HCl zu entweichen. Nach Steigerung der Innentemperatur auf 120° wurde das Ende der HCl-Entwicklung abgewartet, noch kurz auf 150° erhitzt und erkalten gelassen. Der überschüssige Phenylpropyläther wurde sodann aus dem Reaktionskolben mit Wasserdampf abgeblasen. Der Kolbenrückstand erstarrte (550 g); er ließ sich durch Umlösen aus viel Alkohol reinigen. Schmp. 90–91°. 100 g der Phthalimidoverbindung wurden mit 120 cm<sup>3</sup> Alkohol, 200 g 35proz. Natronlauge und 400 cm<sup>3</sup> Wasser unter Stickstoffatmosphäre gerührt, bis die Feststoffe praktisch verschwunden waren. Nach Filtration, Ansäuern mit 19proz. Salzsäure und Verjagen des Alkohols wurde durch mehrmaliges Ansäuern die Phthalsäure entfernt und die salzsaure Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit heißem Alkohol erschöpfend ausgezogen. Nach dem Abdampfen des Alkohols hinterblieben 30 g Propoxybenzylaminhydrochlorid; es ließ sich aus Alkohol-Aceton (1:1) umkristallisieren. Farblose blättrige Kristalle von salzig-bitterem Geschmack, Schmp. 258–259°. Die freie Base ist eine farblose Flüssigkeit von schwachem Amingeruch, Sdp. 95°/1,4 mm; beim Stehen an der Luft bildet sich Carbonat vom Schmp. 102–102,5°.

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>ONCl (201,70) Ber. N 6,94 Gef. N 6,89.

Acetylderivat: Schmp. 96–96,5°.

2. 4-Propoxybenzylchlorid wurde mit Phthalimidkalium im molaren Verhältnis vermengt und auf 170–180° (Badtemperatur) erhitzt, oder die beiden Komponenten wurden in heißem Xylol, besser jedoch in Dimethylformamid bei niederer Temperatur, zur Reaktion gebracht. Die Weiterverarbeitung der Phthalimidoverbindung geschah wie unter 1.

### Darstellung der in $\beta$ -Stellung durch sekundäre Amine substituierten 4-Alkoxypropio-phenone und 4-Alkylmerkaptopropio-phenone

0,05 Mol 4-Alkoxy- $\beta$ -chlorpropio-phenon bzw. 4-Alkylmerkpto- $\beta$ -chlorpropio-phenon wurden in 25 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und mit 6 g geschmolzenem, wasserfreien Kaliumacetat<sup>27)</sup> eben bis zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde eine Lösung von 0,05 Mol des sekundären Amins in 20 cm<sup>3</sup> Alkohol zugesetzt, wobei in der Regel Selbsterwärmung eintrat. Nach Stehen über Nacht wurde das Reaktionsgemisch mit 25 cm<sup>3</sup> Wasser in einen Schütteltrichter gespült, mit 15 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure kongosauer gemacht<sup>28)</sup> und nach Verdünnen mit 25–30 cm<sup>3</sup> Wasser ausgeäthert. Die salzsaure Schicht wurde mit starker Natronlauge alkalisch gestellt, die abgeschiedene Base in Äther aufgenommen, dann mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Beim Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff – wenn nötig, unter striktem Ausschluß von Luftfeuchtigkeit – fiel das Hydrochlorid der  $\beta$ -Ketobase in großer Reinheit aus. Es ließ sich aus Alkohol, Aceton oder einem Gemisch aus beiden umkristallisieren.

n-Butyl-4- $\beta$ -piperidinopropionylphenylsulfon:

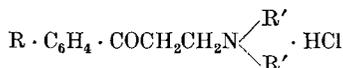
C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> · SO<sub>2</sub> · C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> · COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub> 1,7 g 4-n-Butylmerkpto- $\beta$ -piperidinopropio-phenon-hydrochlorid (0,005 Mol) wurden in 10 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst. Nach Zugabe von

<sup>27)</sup> Bei der Dodecyloxyverbindung wurden an Stelle dessen 3,2 g KOH eingesetzt.

<sup>28)</sup> Bei einigen wenigen Substanzen fiel schwerlösliches Ketobasenhydrochlorid zum Teil bereits hier aus und konnte abfiltriert werden.

2,75 cm<sup>3</sup> 30proz. Wasserstoffperoxyd-Lösung ließ man 6 Stunden bei 40–50° (Innentemperatur) stehen. Am anderen Tage wurde mit Wasser verdünnt und alkalisch gemacht, wobei das Oxydationsprodukt ausfiel. Ausbeute 1,1 g (65% d. Th.). Hellgelbe Kristalle aus Benzin. Schmp. 97–97,5°. Hydrochlorid: Schmp. 172–173° (aus Alkohol), nicht anästhesierend.

C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>SN (337,47) Ber. N 4,15 Gef. N 4,15.



| R                                   | -N $\begin{matrix} \nearrow R' \\ \searrow R' \end{matrix}$ <sup>29)</sup> | F°        | Mol.-Gew. | Analyse <sup>30)</sup> |         | Ausbeute % | Freie Base | Lit. <sup>31)</sup> |
|-------------------------------------|--|-----------|-----------|------------------------|---------|------------|------------|---------------------|
|                                     |  |           |           | ber. Cl                | gef. Cl |            |            |                     |
| n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O   | -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>  | 141–143   | 271,78    |                        |         | 85         | Öl         | <sup>32)</sup>      |
| n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O   | -N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>                            | 123–124   | 299,83    |                        |         | 50         | Öl         | <sup>33)</sup>      |
| n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O   | -NC <sub>5</sub> H <sub>10</sub>   | 164–165   | 311,85    |                        |         | 88         | Öl         | <sup>33)</sup>      |
| i-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> O  | -NC <sub>5</sub> H <sub>10</sub>   | 172,5–173 | 339,90    |                        |         | 85         | F.71,5     | <sup>33)</sup>      |
| CH <sub>3</sub>                     | -NC <sub>5</sub> H <sub>10</sub>   | 176       | 267,80    | 13,24                  | 13,25   | 89         | F.49°      | —                   |
| CH <sub>3</sub> O                   | -NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O  | 207,5     | 285,76    | 12,41                  | 12,45   | 85         | Öl         | —                   |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O     | -NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O  | 193       | 299,79    | 11,83                  | 11,95   | 82         | Öl         | —                   |
| n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O   | -NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O  | 176–177   | 313,82    | 11,30                  | 11,20   | 87         | Öl         | —                   |
| n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O   | -NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O  | 171       | 327,84    | 10,82                  | 10,93   | 78         | Öl         | —                   |
| i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O   | -NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O  | 190       | 327,84    | 10,82                  | 10,95   | 95         | Öl         | —                   |
| n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> O  | -NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O  | 159       | 341,87    | 10,37                  | 10,60   | 83         |            | —                   |
| i-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> O  | -NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O  | 178       | 341,87    | 10,37                  | 10,52   | 81         | F.55°      | —                   |
| n-C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> O | -NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O  | 151,5     | 440,06    | 8,06                   | 7,92    | 56         | F.39°      | —                   |
| i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O   | -NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub>  | 153       | 311,84    |                        |         | 32         |            | <sup>34)</sup>      |
| i-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> O  | -NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub>  | 137–138   | 325,87    |                        |         | 80         |            | <sup>34)</sup>      |
| n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O   | -NC <sub>6</sub> H <sub>12</sub>   | 156       | 325,87    | 10,88                  | 10,89   | 65         | Öl         | —                   |
| i-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> O  | -NC <sub>6</sub> H <sub>12</sub>   | 154–155   | 353,93    | 10,02                  | 10,07   | 75         | F.52°      | —                   |
| n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> S   | -N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>                            | 126–127   | 329,92    | 10,75                  | 10,7    | 61         | Öl         | —                   |
| i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> S   | -NC <sub>5</sub> H <sub>10</sub>   | 174–175   | 327,91    |                        |         | 60         |            | <sup>35)</sup>      |
| n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> S   | -NC <sub>5</sub> H <sub>10</sub>   | 150       | 342,00    |                        |         | 80         | F.48°      | <sup>35)</sup>      |
| i-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> S  | -NC <sub>5</sub> H <sub>10</sub>   | 153       | 355,96    |                        |         | 45         | F.46°      | <sup>35)</sup>      |
| n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> S   | -NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O  | 167,5–168 | 343,91    | 10,31                  | 10,1    | 70         | Öl         | —                   |
| i-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> S  | -NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O  | 178       | 357,93    | 9,91                   | 10,0    | 79         | Öl         | —                   |

<sup>29)</sup> -NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub> = Piperidino; -NC<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O = Morpholino; -NC<sub>4</sub>H<sub>8</sub> = Pyrrolidino; -NC<sub>6</sub>H<sub>12</sub> = Hexamethylenimino.

<sup>30)</sup> Durch Titration der wäßrigen Lösungen nach MOHR; bei den Thioverbindungen nach CARIUS.

<sup>31)</sup> Die in der Literatur bereits beschriebenen Verbindungen sind durchweg MANNICH-Kondensate.

<sup>32)</sup> H. KNÖCHEL, Dissertation, Halle/S., 1952.

<sup>33)</sup> E. PROFFT, Chem. Techn. 4, 241 (1952).

<sup>34)</sup> H. J. BLANKE, Dissertation, Halle/S., 1953.

<sup>35)</sup> E. PROFFT, Chem. Techn. 5, 239 (1953).

**$\beta$ -Piperidino-propionsäure-n-propylester-hydrochlorid**

Zu 15 g n-Propanol (0,25 Mol) wurden unter Rühren im Laufe einer Viertelstunde 32 g  $\beta$ -Chlorpropionylechlorid eingetrofft. Nach Beendigung der Reaktion wurde 1 Stunde auf 70° erhitzt, nach Abkühlung durch Hindurchleiten von Luft der größte Teil HCl vertrieben, dann mit Wasser versetzt, der Ester abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Ausbeute 30 g. 7,5 g des Esters (0,05 Mol) wurden in alkoholischer Lösung (20 cm<sup>3</sup>) mit 8,6 g Piperidin (0,1 Mol) versetzt. Nach Abklingen der Reaktion wurde mit 50 cm<sup>3</sup> Wasser und 15 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure versetzt, ausgeäthert, die wäßrige Schicht alkalisch gemacht und die Esterbase in Äther aufgenommen. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen wurden durch Einleiten von Chlorwasserstoff 10 g (entsprechend 86% d. Th.) Hydrochlorid gefällt. Nach Umkristallisation aus Aceton Schmp. 130—131°.

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>NCl (235,76) Ber. Cl 15,04 Gef. Cl 15,12 (titr. n. MOHR).

Isoamylester-hydrochlorid: Ausbeute 84%, Schmp. 165—166°.

C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>NCl (263,81) Ber. Cl 13,44 Gef. Cl 13,38.

**4-n-Propoxystyryl- $\beta$ -piperidinoäthyl-ke-ton-hydrochlorid**

4-Propoxybenzalacetone: Zu einer Mischung von 20 g 4-Propoxybenzaldehyd, 40 g Aceton, 800 cm<sup>3</sup> Alkohol und 1 Liter Wasser wurden 20 g 10proz. Natronlauge zugetropft. Nach dreitägigem Stehen wurde die Abscheidung in Äther aufgenommen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand (15,2 g) wurde auf Ton abgedrückt (Schmp. 56°) und als solcher zur weiteren Umsetzung verwendet.

15,3 g Propoxybenzalacetone (0,075 Mol) wurden in 36 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst, mit 9,7 g Piperidinhydrochlorid und 3,4 g Paraformaldehyd versetzt und 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Stunden am Rückflußkühler gekocht. Nach Zugabe von weiteren 2,2 g Paraformaldehyd wurde das Kochen noch 2 Stunden fortgesetzt. Nach Stehen über Nacht und Kühlung 16,7 g Kristallisat (66% Ausbeute). Schmp. 197,5° nach Auflösen in Chloroform und Fällen mit Äther oder Umkristallisieren aus Alkohol.

C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>NCl (337,8) Ber. Cl 10,49 Gef. Cl 10,34.

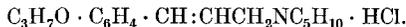
**N-(4-Alkoxybenzoyläthyl)-pyridiniumchloride**

R · C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> · COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> · NC<sub>5</sub>H<sub>5</sub>Cl

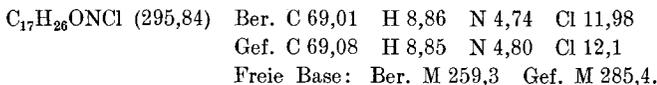
| R                                  | Bruttoformel                                       | Schmp. ° | Ausbeute % | Mol.-Gew. | Analyse |        |
|------------------------------------|--|----------|------------|-----------|---------|--------|
|                                    |  |          |            |           | Ber.Cl  | Gef.Cl |
| H                                  | C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> ONCl               | 195—196  | 70         | 247,72    | 14,31   | 14,20  |
| n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O  | C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub> NCl | 165—166  | 82         | 305,80    | 11,59   | 11,37  |
| i-C <sub>3</sub> H <sub>11</sub> O | C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub> NCl | 174      | 84         | 333,85    | 10,62   | 10,74  |

0,1 Mol 4-Alkoxy- $\beta$ -chlorpropio-phenon wurden mit 96 cm<sup>3</sup> Pyridin übergossen, wobei unter Selbsterwärmung Lösung eintrat. Nach viertelstündigem Nacherwärmen auf dem Wasserbad ließ man über Nacht stehen, stellte kalt und saugte den Kristallbrei ab. Aus der Mutterlauge ließen sich durch Fällen mit Äther weitere Mengen isolieren. Umkristallisation erfolgte aus wenig Alkohol oder Alkohol-Aceton.

### 1-p-Propoxyphenyl-2-piperidinomethyl-äthylen-hydrochlorid



1. 15,6 g 4-Propoxy- $\beta$ -piperidinopropiophenon-hydrochlorid (0,05 Mol) wurden unter Zusatz von 5 Tropfen konz. Salzsäure in 200 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst und in Gegenwart von 1 g Palladium-Kohle im Schüttelkolben bei einer Temperatur von 25–30° hydriert. Nach 200 cm<sup>3</sup> Wasserstoffaufnahme stagnierte die Absorption, konnte jedoch durch Zusatz von etwas Palladiumchlorür-Lösung wieder in Gang gebracht werden. Nach 29 Stunden waren 1,230 l H<sub>2</sub> absorbiert. Die filtrierte Lösung wurde alkalisiert, die abgeschiedene Base in Äther aufgenommen und über Natriumsulfat getrocknet. Trotz sorgfältigen Feuchtigkeitsausschlusses ließ sich beim Behandeln mit ätherischem Chlorwasserstoff kein kristallisierbares Hydrochlorid gewinnen. Die Base wurde daher im Vakuum destilliert: 1. Fraktion Sdp. 137–143°/0,5 mm (4,2 g), 2. Fraktion Sdp. 144–148°/0,3 mm (5,0 g). Die zweite Fraktion ergab ein Hydrochlorid vom Schmp. 223–224°. Ausbeute 38% d. Th. Glänzende Blätterkristalle aus Aceton oder Essigester. Freie Base Schmp. 30,5°.



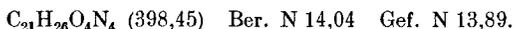
2. In einem 500-cm<sup>3</sup>-Rundkolben, der mit einem 30 cm langen Kugelrückflußkühler ohne Wasserkühlung versehen war, auf dem sich ein absteigender Kühler mit angeschlossener Vorlage befand, wurde eine Lösung von 27,5 g 4-Propoxy- $\beta$ -piperidinopropiophenon (0,1 Mol) in 300 cm<sup>3</sup> absol. Isopropylalkohol mit 50 g Aluminiumisopropylat (0,25 Mol, das ist ein Überschuß von 650%) so stark erhitzt, daß die Destillationsgeschwindigkeit des übergelenden Isopropanol-Aceton-Gemisches 4–8 Tropfen/min betrug. Nach 7 Stunden war die Reduktion beendet (Acetonprobe im Destillat negativ).

Das Reaktionsgut wurde nach dem Abkühlen auf eine Mischung aus 200 g Eis und 85 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure gegossen, von Unlöslichem durch Ausäthern befreit und alkalisch gemacht. Die in Äther aufgenommene Base wurde getrocknet und der fraktionierten Vakuumdestillation unterworfen, da sie in rohem Zustand mit Chlorwasserstoff kein kristallisierendes Hydrochlorid bildete. Aus den bei 163–173°/0,8 mm und 175–190°/0,9 mm siedenden Fraktionen wurden mit ätherischer Salzsäure Hydrochloride gewonnen (7,3 g), die nach langwierigem Umkristallisieren die Verbindung C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>ONCl vom Schmp. 223 bis 224° ergaben.

Hydrierung zu 1-p-Propoxyphenyl-3-piperidinopropan-hydrochlorid: (C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>ONCl) 300 mg der vorstehenden Verbindung (0,001 Mol) wurden in 50 cm<sup>3</sup> Alkohol i. Ggw. von Raney-Nickel bei Zimmertemperatur hydriert. Nach dem Abdestillieren des Alkohols im Vakuum und dem Abpressen des Rückstandes auf Ton hinterblieben 200 mg Hydrierungsprodukt, welches sich aus Alkohol umkristallisieren ließ. Schmp. 175–177°.

### 1,3-Dimethyl-7-(4-i-amyloxybenzoyläthyl)-xanthin

In einem mit Rührer und Rückflußkühler versehenen Rundkolben wurden 2,2 g feinpulverisiertes Theophyllin-Natrium (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>Na · H<sub>2</sub>O; 0,01 Mol) in einer Lösung von 2,55 g 4-Isoamyloxy- $\beta$ -chlorpropiophenon (0,01 Mol) in 40 cm<sup>3</sup> Alkohol suspendiert und 10 Stunden zum Sieden erhitzt. Es wurde heiß abgesaugt und der Filtrerrückstand noch dreimal mit siedendem Alkohol ausgezogen. Beim Abkühlen fielen 3,7 g (93% d. Th.) pulveriges Kristallinat an. Schmp. 171°.



**1,3-Di-(4-propoxybenzoyläthyl)-5,5-diäthylbarbitursäure**

In eine mechanisch gerührte und zum Sieden erhitzte Lösung von 2,3 g 4-Propoxy- $\beta$ -chlorpropiophenon (0,01 Mol) in 40 cm<sup>3</sup> Alkohol wurde eine Lösung von 2,1 g Veronal-Natrium (0,01 Mol) in 8,5 cm<sup>3</sup> Wasser eingetropt und noch 5 Stunden im Sieden gehalten. Aus der heiß filtrierten Lösung kristallisierten beim Kühlen 1,8 g des Barbitursäurederivates (entsprechend 65% d. Th.), Schmp. 112° (aus Alkohol).

C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>O<sub>7</sub>N<sub>2</sub> (564,66) Ber. N 4,96 Gef. N 5,00.

**4-i-Amyloxybenzoyläthyl-isothioharnstoff-hydrochlorid**

5,1 g 4-i-Amyloxy- $\beta$ -chlorpropiophenon (0,02 Mol) wurden in der nötigen Menge warmen Alkohols gelöst und mit einer heiß konzentrierten alkoholischen Lösung von 1,5 g Thioharnstoff (0,02 Mol) versetzt. Nach 4<sup>1</sup>/<sub>2</sub>stündigem Kochen unter Rückfluß setzte man vor dem völligen Erkalten der Lösung 10–20 cm<sup>3</sup> Wasser zu und fällte durch reichliches Eingießen von konz. Salzsäure das Hydrochlorid des Isothioharnstoffderivates. Durch längeres Stehen in der Kälte wurde die Fällung vervollständigt. Nach dem Absaugen wurde mit Äther gewaschen und luftgetrocknet. Das Produkt war bereits schmelzpunktrein. Ausbeute 6,3 g (96% d. Th.). Schmp. 151–151,5° (aus Alkohol).

C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>SN<sub>2</sub>Cl (329,86) Ber. N 8,49 Gef. N 8,47.

**4-Propoxy- $\beta$ -äthoxypropiophenon**

2,3 g 4-Propoxy- $\beta$ -chlorpropiophenon (0,01 Mol) wurden mit 5 cm<sup>3</sup> absol. Alkohol 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Der beim Abkühlen anfallende Kristallbrei wurde unter Zusatz von A-Kohle aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 58,5–59°. Ausbeute 2,2 g (93%).

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> (236,30) Ber. C 71,15 H 8,52  
Gef. C 70,88 H 8,62.

$\beta$ -Methoxyderivat: Schmp. 44° C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> (222,27).

Ber. C 70,24 H 8,16 M 222,27  
Gef. C 70,31 H 8,03 M 232,4.

**4-Propoxy- $\beta$ -äthylmerkaptopropiophenon**

Eine Lösung von 11,3 g 4-Propoxy- $\beta$ -chlorpropiophenon (0,05 Mol) und 50 cm<sup>3</sup> Alkohol wurde mit einer Lösung von 6,2 g Äthylmerkaptan (0,1 Mol) in wäßriger Kalilauge (3 g KOH in 10 cm<sup>3</sup> Wasser) vermischt und 4 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Die vom Kaliumchlorid heiß abgesaugte Lösung schied beim Kühlen 11,9 g (94% d. Th.) lange weiße Faserkristalle aus, die sich aus Alkohol umkristallisieren ließen, Schmp. 40–40,5°.

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>S (252,36) Ber. S 12,70 Gef. S 12,3.  
4-i-Amyloxy-Verbindung: Schmp. 36–37°.  
C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>S (280,41) Ber. S 11,43 Gef. S 10,9.

 **$\beta$ -4-Propoxybenzoyläthyl-äthylsulfon**

Eine Lösung von 3,8 g 4-Propoxy- $\beta$ -äthylmerkaptopropiophenon (0,015 Mol) in 30 cm<sup>3</sup> Eisessig wurde mit 5 cm<sup>3</sup> 30proz. Wasserstoffperoxyd-Lösung versetzt. Nach

Stehen über Nacht wurde mit Wasser versetzt und die weiße Fällung abgesaugt. Schmp. 95° (aus Alkohol). Ausbeute 2 g (47% d. Th.).

$C_{14}H_{20}O_4S$  (284,36) Ber. C 59,12 H 7,08  
Gef. C 58,76 H 7,07.

#### 4-Propoxy- $\beta$ -acetoxy-propiofenon

In eine Lösung von 11,3 g 4-Propoxy- $\beta$ -chlorpropiofenon (0,05 Mol) in 30 cm<sup>3</sup> Eisessig wurden 6,5 g Kaliumacetat eingerührt. Dabei erfolgte Selbsterwärmung. Nach dem Erkalten wurde noch eine halbe Stunde zum Sieden erhitzt, und dann das erkaltete Reaktionsgemisch in 250 cm<sup>3</sup> Wasser eingegossen. Die abgesaugte Fällung wog 11,5 g. (92% d. Th.) und kristallisierte aus Methanol in derben, farblosen Platten. Schmp. 80,5°.

$C_{14}H_{18}O_4$  Ber. C 67,18 H 7,25 M 250,28  
Gef. C 67,17 H 7,28 M 255,1.

#### 4-i-Amyloxy- $\beta$ -cyano-propiofenon

12,7 g 4-i-Amyloxy- $\beta$ -chlorpropiofenon (0,05 Mol) wurden in 150 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst und unter Rühren mit 3,35 g Kaliumcyanid, gelöst in 7 cm<sup>3</sup> Wasser, tropfenweise versetzt. Nach 5stündigem Sieden am Rückflußkühler wurde heiß filtriert und kalt gestellt. 10,1 g Kristallisat (82% d. Th.). Farblose Nadelchen aus Alkohol. Schmp. 71,5°.

$C_{15}H_{19}O_2N$  (245,31) Ber. N 5,71 Gef. N 5,69.

#### $\beta$ -(i-Amyloxybenzoyl)-propionamid

2,45 g 4-i-Amyloxy- $\beta$ -cyano-propiofenon (0,01 Mol) wurden mit 16 cm<sup>3</sup> 90proz. Schwefelsäure verrührt und nach einstündigem Stehen auf Eis gegossen. Die aus Alkohol umkristallisierte Fällung wog 2,2 g (84% d. Th.) und schmolz bei 139–140° unter Blaufärbung.

$C_{15}H_{21}O_3N$  (263,33) Ber. C 68,41 H 8,04 N 5,32  
Gef. C 68,57 H 7,98 N 5,17.

#### $\beta$ -(4-i-Amyloxybenzoyl)-propionsäure

1. 2,45 g 4-i-Amyloxy- $\beta$ -cyanopropiofenon (0,01 Mol) wurden mit 35 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das in der Kälte erstarrende Öl ließ sich aus Alkohol umkristallisieren. Ausbeute 2,25 g (85% d. Th.) Schmp. 120°.

$C_{15}H_{20}O_4$  (264,31) Ber. C 68,16 H 7,63  
Gef. C 68,07 H 7,49.

2. In einem Gemisch aus 50 cm<sup>3</sup> sym.-Tetrachloräthan und 12,5 cm<sup>3</sup> Nitrobenzol wurden 8,3 g i-Amylphenyläther (0,05 Mol) und 5,25 g Bernsteinsäureanhydrid (0,025 Mol) in Lösung gebracht und unter Eiskühlung im Laufe von 2 Stunden mit 14 g AlCl<sub>3</sub> (0,105 Mol) versetzt. Die tiefrote, klare Lösung blieb 3 Tage bei 0–5° stehen, wurde dann auf 100 g Eis + 15 g konz. HCl gegossen und durch Wasserdampfdestillation vom Lösungsmittel befreit. Der erstarrende Rückstand wurde in 15proz. Sodalösung gelöst, mit Kohle aufgekocht und nach dem Filtrieren durch Ansäuern mit Schwefelsäure wieder gefällt. Ausbeute 12 g (91% d. Th.).

$\beta$ -(4-Propoxybenzoyl)-propionsäure: Darstellung nach Methode 2. Ausbeute 90%, farblose Nadeln vom Schmp. 114–115°.

$C_{13}H_{16}O_4$  (236,26) Ber. C 66,08 H 6,83  
Gef. C 65,94 H 6,93.

### $\beta$ -(4-i-Amyloxybenzoyl)-propionsäure-diäthylaminoäthylester

Darstellung des Silbersalzes: Die  $\beta$ -(4-i-Amyloxybenzoyl)-propionsäure wurde in dest. Wasser suspendiert, durch Zusatz der äquivalenten Menge NaOH in Lösung gebracht und mit der äquivalenten Menge Silbernitratlösung versetzt. Die weiße Fällung wurde durch mehrtägiges Stehen über Phosphorpentoxyd im dunklen Exsikkator getrocknet.

Darstellung des Esters: Aus 3,4 g Diäthylaminoäthylchlorid-hydrochlorid (0,02 Mol) wurde mit KOH die Base freigesetzt, in Benzol aufgenommen und mit Natriumsulfat getrocknet. Zu der in einem mit Rührer und Rückflußkühler versehenen Dreihalskolben vorgelegten benzolischen Lösung trug man portionsweise 7,4 g des feingepulverten Silbersalzes (0,02 Mol) ein und erhitze danach unter fortgesetztem Rühren 7 Stunden zum Sieden. Nach dem Filtrieren und Abdestillieren des Benzols hinterblieb ein gelbes Öl, das bei 178–182°/0,6 mm siedete. Ausbeute 3,2 g (44% d. Th.).

Hydrochlorid: Schmp. 114,5–115° (aus Aceton), bitter und anästhesierend.

$C_{21}H_{38}O_4N$  (363,48) Ber. N 3,85 Gef. N 3,40.

### 4-Nitro-1,7-di-(propoxyphenyl)-heptandion-(1,7)

3 g Nitromethan (0,05 Mol) wurden unter Kühlung in eine Lösung von 0,8 g Ätznatron (0,02 Mol) in 30 cm<sup>3</sup> Methanol eingetroppt. Anschließend wurde eine Lösung von 4,5 g 4-Propoxy- $\beta$ -chlorpropiofenon (0,02 Mol) in 25 cm<sup>3</sup> Alkohol eingegossen, wobei starke Selbsterwärmung erfolgte. Nach wenigen Minuten lag ein weißer Kristallbrei vor, der am anderen Tag abgesaugt und aus heißem Methanol unter Abfiltrieren von ungelöstem NaCl umkristallisiert wurde. Schmp. 99–100°. Ausbeute 3,2 g (73% d. Th.).

$C_{25}H_{31}O_6N$  (441,51) Ber. N 3,17 Gef. N 3,11.

### d,l- $\gamma$ -Nitro- $\gamma$ -phenyl-4-propoxybutyrophenon

Eine durch Aufkochen von 11,3 g 4-Propoxy- $\beta$ -chlorpropiofenon (0,05 Mol) mit 6,5 g wasserfreiem Kaliumacetat in 40 cm<sup>3</sup> Methanol erhaltene Lösung von 4-Propoxyphenylvinylketon wurde mit einer Mischung aus 6,85 g Phenylnitromethan (0,05 Mol) und 10 cm<sup>3</sup> Alkohol versetzt. Anschließend wurde 5proz. Natriummethylatlösung zugetropft, bis die Lösung schwach lackmusalkalisch war. Dann wurde 40 Minuten unter Rückfluß gekocht, mit konz. Essigsäure angesäuert und in kaltes Wasser gegossen. Das dabei ausfallende Produkt wog nach dem Abpressen auf Ton 11,6 g (71% d. Th.) und kristallisierte aus Methanol in farblosen Nadelbüscheln. Schmp. 82,5°.

$C_{19}H_{21}O_4N$  (327,37) Ber. N 4,28 Gef. N 4,33.

### d,l-2-(4-Propoxyphenyl)-5-phenyl- $\Delta^1$ -pyrrolin

Eine Lösung von 16,4 g  $\gamma$ -Nitro- $\gamma$ -phenyl-4-propoxybutyrophenon (0,05 Mol) in 250 cm<sup>3</sup> Alkohol wurde mit 2 g Raney-Nickel versetzt und im Schüttelkolben bei Zimmertemperatur der Hydrierung unterworfen. Nach 27 Stunden hörte die H<sub>2</sub>-Absorption, die zuletzt nur noch sehr träge verlaufen war, ganz auf (3,4 l Absorption). Nach dem Ab-

destillieren des Alkohols von der filtrierten Lösung hinterblieb ein weißer Kristallbrei, der durch häufiges Umkristallisieren aus Alkohol oder Aceton auf einen Schmp. von 102–103° gebracht wurde. Ausbeute 11 g (79% d. Th.).

$C_{19}H_{21}ON$  Ber. C 81,68 H 7,57 N 5,03 M 279,37  
Gef. C 81,63 H 7,50 N 5,59 M 304,5.

Pikrat: Schmp. 174,5°,  $C_{25}H_{25}O_5N_4$  (508,48) Ber. N 11,02  
Gef. N 10,91.

Benzoylierung nach SCHOTTEN-BAUMANN: Farbloses Kristallisat aus Aceton, Schmp. 168°.

$C_{28}H_{27}O_5N$  (401,49) Ber. C 77,73 H 6,78  
Gef. C 77,46 H 6,45.

### $\alpha$ -Cyan- $\alpha,\alpha$ -di-(4-propoxybenzoyläthyl)-acetamid

22,7 g 4-Propoxy- $\beta$ -chlorpropioiphenon (0,1 Mol) wurden in 80 cm<sup>3</sup> Methanol mit 12 g wasserfreiem Kaliumacetat aufgeköcht. Zu der filtrierten Lösung wurden 5 g Cyanacetamid hinzugefügt und anschließend so viel 20proz. Natriummethylatlösung, daß die Lösung gegen feuchtes Lackmuspapier alkalisch reagierte. Nach 2stündigem Kochen unter Rückfluß ließ man abkühlen, säuerte mit halbkonz. Essigsäure an und saugte die Festabscheidung ab. Ausbeute 19,2 g (83% d. Th.). Schmp. 238–240° (aus Alkohol).

$C_{27}H_{32}O_5N_2$  (464,54) Ber. N 6,03 Gef. N 5,90.

*Magdeburg, Wissenschaftliche Abteilung des VEB Fahlberg-List und Halle-Wittenberg, Institut für technische Chemie der Universität.*

Bei der Redaktion eingegangen am 8. Juni 1954.