

## $\omega$ -Azidoacetophenone und ihre katalytische Reduktion\*.

(Über Azidoverbindungen, I. Mitteilung.)

Von

H. Bretschneider und H. Hörmann.

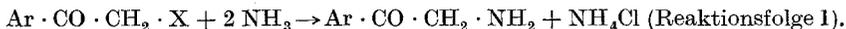
Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck.

(Eingelangt am 9. Juli 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 8. Oktober 1953.)

Es wird die Herstellung verschiedener  $\omega$ -Azidoacetophenone und ihre Überführung durch ein- oder zweistufige katalytische Reduktion in die entsprechenden Phenylalkanon- und Phenylalkanolamine beschrieben.

$\omega$ -Aminoacetophenone mit primärer Aminogruppe,  $\text{Ar} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$  und vornehmlich ihre Reduktionsprodukte, die ihnen entsprechenden Carbinole  $\text{Ar} \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ , sind neuerdings von größerem Interesse geworden, da ein körpereigener Vasopressor, das Arterenol<sup>1</sup>, und ein Antibiotikum, das Chloramphenicol<sup>2</sup>, zu dieser Klasse von Carbinolen gehören.

Die formal kürzeste Synthese dieser Verbindungen besteht im Umsatz von  $\omega$ -Halogenacetophenonen mit Ammoniak:



Die Anwendbarkeit dieser Reaktion ist durch konstitutionelle Vorbedingungen aber insofern eingeschränkt, als *im allgemeinen*  $\omega$ -Aminoacetophenone mit primärer (aber auch sekundärer) Aminogruppe nur als

\* Auszugsweise vorgetragen anlässlich des Chemikertreffens in Innsbruck, 31. 3. 1953.

<sup>1</sup> a: *Z. M. Bacq*, *Ann. Physiol.* **10**, 467 (1934). — b: *Z. M. Bacq* und *H. Fredericq*, *Arch. intern. Physiol.* **40**, 454 (1935). — c: *J. M. Crismon* und *M. L. Tainter*, *J. Pharmacol.* **64**, 190 (1938). — d: *C. M. Greer* al., *ibid.* **62**, 189 (1938). — e: *R. L. Stehle* und *H. C. Ellsworth*, *ibid.* **59**, 114 (1937). — f: *U. S. von Euler*, *Acta Physiol. Scand.* **12**, 73 (1946).

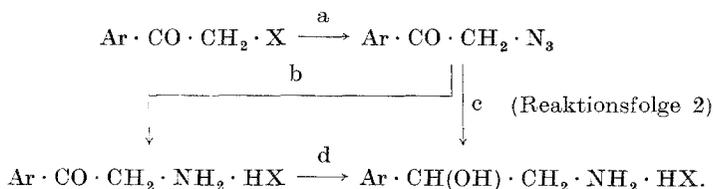
<sup>2</sup> *M. C. Rebstock*, *H. M. Crooks jr.*, *J. Controulis* und *Qu. R. Bartz*, *J. Amer. Chem. Soc.* **71**, 2458 (1949).

Salze beständig sind, als Basen jedoch sehr leicht in bimolekularer Reaktion Ringschluß zu Dihydropyrazinen erleiden, die selbst (im Falle der primären Aminoketone) durch Luftsauerstoff weiter zu Pyrazinen oxydiert werden<sup>3</sup>. Von diesen Sekundärprodukten sind nur die instabilen Dihydropyrazine durch starke Säuren in die Aminoketonchlorhydrate rückzuspalten.

Stabilisierend wirkt auf Aminoketonbasen mit primärer Aminogruppe unter anderem die Substitution im Benzolkern durch Hydroxylgruppen in 4- oder 3,4-Stellung, 2-Oxy- $\omega$ -aminoacetophenon wird hingegen als nicht stabil beschrieben<sup>4</sup>. *A. Gero*<sup>5</sup> bringt in einer jüngst erschienenen Arbeit, in welcher weitere Literatur zur Dihydropyrazinbildung zu finden ist, eine ansprechende elektronentheoretische Erklärung über die stabilisierende Wirkung der 4-ständigen Hydroxylgruppe im 4-Oxy- und 3,4-Dioxyaminoacetophenon. Nach Reaktionsfolge 1 ist demnach z. B.  $\omega$ -Aminoacetophenon nicht darstellbar, wohl aber 3,4-Dioxy- $\omega$ -aminoacetophenon<sup>6</sup>.

An Stelle des direkten Ersatzes von Halogen in  $\omega$ -Halogenacetophenonen durch die Aminogruppe mit Ammoniak wurden folgende Substitutionsprodukte des Ammoniaks zum Umsatz gebracht und in den Reaktionsprodukten die Erzeugung der primären Aminogruppe in einer zweiten Reaktion durch Hydrolyse (a, c) bzw. Hydrogenolyse (b) vorgenommen: a) Phthalimid<sup>3, 7</sup>, b) Dibenzylamin<sup>8</sup>, c) Urotropin<sup>9</sup>. Die letztgenannte Methode (c) scheint bisher die größte Verbreitung gefunden zu haben. Die Reindarstellung der Aminoketonhydrochloride ist durch Arbeiten *Reicherts*<sup>10, 11</sup> verbessert worden, doch muß dies durch Einfügen einer weiteren Zwischenstufe erkauft werden.

In vorliegender Arbeit sollte orientierend untersucht werden, ob man durch Umsatz verschiedener  $\omega$ -Halogenacetophenonderivate mit Natriumazid zu den  $\omega$ -Azidoverbindungen (a) und durch deren katalytische Reduktion zu den reinen, nicht durch sekundäre oder tertiäre Aminoderivate verunreinigten Phenylalkanonaminen (b) oder direkt zu den Phenylalkanolaminen (c) gelangen kann. [Die Reduktion der Phenylalkanon- zu den Phenylalkanolaminen (d) ist wiederholt beschrieben und daher von geringem Interesse.]



<sup>3</sup> *S. Gabriel*, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 1132 (1908).

<sup>4</sup> *F. Tutin*, J. Chem. Soc. London **97**, 2495 (1910).

<sup>5</sup> *A. Gero*, J. Org. Chem. **16**, 1222 (1951).

<sup>6</sup> *F. Stolz*, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 4154 (1904).

<sup>7</sup> *C. Goedeckemeyer*, Ber. dtsch. chem. Ges. **21**, 2685 (1888).

<sup>8</sup> *R. Simonoff* und *W. H. Hartung*, J. Amer. Pharmaceut. Assoc. **35**, 306 (1946).

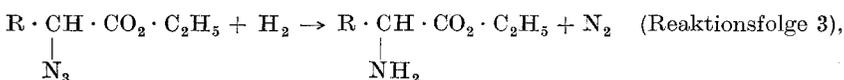
<sup>9</sup> *C. Mannich* und *F. Hahn*, Ber. dtsch. chem. Ges. **44**, 1546 (1911).

<sup>10</sup> *B. Reichert* und *H. Baege*, Pharmazie **2**, 451 (1947).

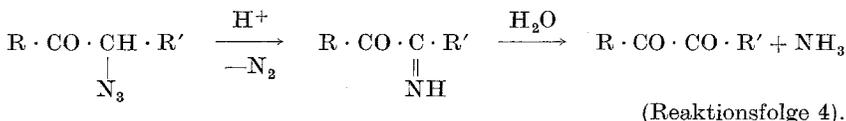
<sup>11</sup> *B. Reichert* und *H. Baege*, Pharmazie **3**, 209 (1948).

Die Frage kann eindeutig, besonders hinsichtlich der Allgemeingültigkeit der Methode bejaht werden; es ist anzunehmen, daß sich bei genauerer Bearbeitung der gewählten Beispiele die Ausbeuten noch weiter verbessern lassen, so daß der Methodik zumindest für Einzelfälle eine Überlegenheit vor anderen Verfahren zugesprochen werden dürfte. Die breite Anwendbarkeit der Reaktion ist vornehmlich durch den völlig indifferenten Charakter des Austausches von Halogen gegen den Azidrest gegeben.

Die  $\omega$ -Azidoacetophenone, deren einfachster Vertreter, das  $\omega$ -Azidoacetophenon (II) selbst<sup>12</sup>, schon lange bekannt ist, lassen sich durch Umsatz der Halogenketone mit Natriumazid (mit einer einzigen Ausnahme stets in molarer Menge eingesetzt) in mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmitteln, wie Alkohol (Versuche I, 4) oder Aceton (Versuch 12) oder rein wäßr. Lösung und kontinuierlicher Chloroformextraktion (Versuch 8), in guter Ausbeute (70 bis 90%) gewinnen. Mit Ausnahme des bei 17° schmelzenden und nicht gut lagerfähigen Azidoacetophenons zeigten die anderen dargestellten Azidoverbindungen Schmelz- bzw. Zersetzungspunkte, die über 100° liegen und erwiesen sich als gut haltbar. Es wurde sogar ein unzersetzt bei 115° schmelzendes Azid beobachtet (Versuch 4). Während die katalytische Reduktion von  $\alpha$ -Azidocarbonsäureestern zu  $\alpha$ -Aminosäureestern in neutraler Lösung schon vor längerer Zeit untersucht wurde und präparative Bedeutung erlangt hat<sup>13, 14, 15</sup>,



ist unseres Wissens in der wissenschaftlichen Literatur über die Reduktion von Azidoacetophenonderivaten noch nichts veröffentlicht. Infolge der nach oben Gesagtem zu erwartenden Unbeständigkeit der meisten freien Basen der angestrebten Aminoacetophenonderivate wurde die Hydrierung der Azidoketone in *saurer* Lösung vorgenommen. Es mußte daher mit dem eventuellen Eintritt einer in einem Patent der Knoll A. G.<sup>16</sup> erwähnten säurekatalysierten Spaltreaktion der Azidoketone gerechnet werden, wobei — allerdings erst beim Kochen — 1,2-Dicarbonylverbindungen in sehr guter Ausbeute entstehen:



<sup>12</sup> M. Forster und R. Müller, J. Chem. Soc. London 97, 140 (1908).

<sup>13</sup> A. Bertho und J. Maier, Ann. Chem. 498, 50 (1932).

<sup>14</sup> K. Freudenberg, H. Eichel und F. Leutert, Ber. dtsh. chem. Ges. 65, 1183 (1932).

<sup>15</sup> Über eine Anwendung zur Synthese des Serins soll demnächst berichtet werden.

<sup>16</sup> Knoll A. G., D. R. P. 573722; Frdl. 19, 1475.

Unser präparativer Befund, daß die Darstellung der Aminoacetophenone in guter Ausbeute nur bei Anwendung relativ größerer Katalysatormengen (5% Pd-Metall auf Azidoketon in Form von Pd-Kohle) verläuft, könnte vielleicht auf die infolge zu geringer Hydriereschwindigkeit in Konkurrenz tretende säurekatalysierte Zersetzung der Aminoketone hinweisen. Diese Annahme bedarf jedoch der experimentellen Bestätigung, weil als Nebenreaktion auch die Hydrogenolyse des Azidorestes in Betracht zu ziehen ist, analog der sehr leicht erfolgenden Hydrogenolyse des  $\omega$ -Chloracetophenon<sup>17</sup>, und ferner manchmal auch



Hydrogenolysen von Phenacylaminen beobachtet wurden (*Baltzly*)<sup>18</sup>.

Bei der katalytischen Hydrierung der Azidogruppe wird pro Mol aufgenommenen Wasserstoff ein Mol Stickstoff frei, so daß zunächst keine Volumsänderung feststellbar ist, und das Ende der Reaktion empirisch oder an der beginnenden Wasserstoffabsorption, die anscheinend stets *nach* der Umwandlung der Azidogruppe einsetzt, erkannt werden muß. Die Stufe des Aminoketons kann beim Arbeiten in Eisessiglösung gut festgehalten werden (Versuche 2, 5 und 13), da in diesem Medium auch auf Zusatz von Perchlorsäure (Versuch 2b) keine Hydrierung erfolgt. Wird in alkoholisch mineralsaurer Lösung gearbeitet, setzt nach etwa zweistündigem Schütteln bei Zimmertemperatur weitere Reduktion zum Carbinol, kenntlich an der Wasserstoffaufnahme, ein, die aber meist langsamer ist (Versuch 3, 10) als beim Einsatz der rein isolierten Aminoketonchlorhydrate.

Der Reaktionsfolge 2 wurden  $\omega$ -Bromacetophenon (I) (Versuch 1), 3-Benzoxy- $\omega$ -bromacetophenon (V) (Versuch 4), 3,4-Dioxy- $\omega$ -chloracetophenon (X) (Versuch 8) und 4-Acetylamino- $\omega$ -chloracetophenon (XV) (Versuch 12) unterworfen und die entsprechenden, mit Ausnahme des ersten, unbekanntes Azide in Ausbeuten von 83, 95, 80 und 83% erhalten. Bezüglich der Reduktion der einzelnen Verbindungen bzw. der weiteren Umformungen vergleiche die Formelübersicht der Versuchsreihen 1 bis 4 bzw. den exper. Teil. In der Versuchsreihe 1 sind alle Verbindungen bekannt<sup>12, 3, 19</sup>; die aus Azidoacetophenon (I) erhaltenen Substanzen wurden durch Mischproben mit auf anderen Wegen erhaltenen Verbindungen identifiziert (Versuche 1, 2, 3). In der Reihe 2 sind außer

<sup>17</sup> *R. Baltzly* und *A. P. Phillips*, *J. Amer. Chem. Soc.* **68**, 261 (1946).

<sup>18</sup> *R. Baltzly* und *A. P. Phillips*, *J. Amer. Chem. Soc.* **71**, 3419 (1949).

<sup>19</sup> *C. Mannich* und *E. Thiele*, *Arch. Pharmaz.* **253**, 181 (1915).

<sup>20</sup> Vgl. z. B. *R. Sachs*, *F. P.* 851 296, 866 570; *Chem. Zbl.* **1940 II**, 1077; **1942 II**, 1967.

<sup>21</sup> *H. Legerlotz*, *Schwed. P.* 99 623; *Chem. Zbl.* **1941 I**, 668.

<sup>22</sup> *R. Sachs*, *F. P.* 866 569; *Chem. Zbl.* **1942 II**, 1036.

dem Azid (VI) und der Benzoybase (VII) alle Verbindungen dargestellt worden<sup>20, 21, 22</sup>. Durch vorsichtiges Alkalisieren des Hydrochlorids (VIII) kann eine sehr instabile Base isoliert werden, die vielleicht monomerer Natur ist, da sie sich beim Eindampfen ihrer mit verd. HCl erhaltenen Lösung wieder in das Chlorhydrat rückverwandeln läßt (Versuch 6a). Immerhin könnte auch ein sehr leicht rückhydrolysierbares Dihydropyrazin vorliegen. Wegen der Schwerlöslichkeit des Azides (VI) in Alkohol und Wasser wurde die Hydrierung zum Aminoketon (VII) in Eisessig bei Normaldruck (Versuch 5), die direkte Überführung in das Carbinol (IX) in Alkohol, versetzt mit 1,5 Mol absol. alkohol. Salzsäure, bei 80° und 50 Atm. Druck vorgenommen (Versuch 7). Die Abspaltung des Benzoylrestes war dabei eine weitgehende, aber keine vollständige, so daß eine anschließende Hydrolyse noch notwendig war. Das Carbinolhydrochlorid (IX) zeigte den in der Literatur<sup>21, 22</sup> angegebenen Schmp. und gab den verlangten N-Wert.

In der Versuchsreihe 3 wurde das erhaltene, bekannte Arteronhydrochlorid (XII)<sup>6, 23, 9</sup> durch den N-Wert näher charakterisiert. Die Reduktion führte, trotzdem in saurer, rein alkohol. Lösung gearbeitet wurde, nicht über die Aminoketonstufe hinaus, da sich das schwerlösliche Hydrochlorid von (XII) kristallin abschied (Versuch 9). Zur Beschleunigung der unter Normaldruck langsam verlaufenden direkten Reduktion des Azides zum Carbinol wurde in wäbr. alkohol. Lösung bei 5 Atm. Überdruck gearbeitet und das Arteronol (XIII) in 80%iger Ausbeute an Rohprodukt (Base) erhalten (Versuch 10). Die Base wurde durch Umfällen aus CO<sub>2</sub>-gesättigtem Wasser gereinigt und durch ihr neutrales Oxalat (Versuch 10a)<sup>23</sup> und Überführung in das 3,4-Dimethylderivat (XIV) sicher identifiziert (Versuch 11).

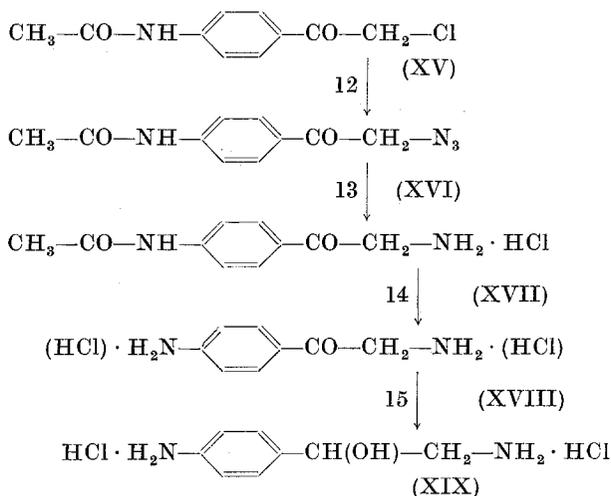
In der Reihe 4, in welcher die Verbindungen (XVI) bis (XIX) unbekannt waren, wurde das Aminoketon (XVII) durch Reduktion in Eisessig erhalten (Versuch 13), die Verseifung zum Diaminhydrochlorid (XVIII) mit 1 n Salzsäure vorgenommen (Versuch 14). Die katalytische Hydrierung des Aminoketons erfolgte in wäbr. Lösung. Das salzsaure Salz des Carbinols erwies sich als (hydrolytisch) zersetzlich (Versuch 15). Versuche, vom Azidoketon (XVI) in einstufiger Reaktion unter gleichzeitiger Abverseifung des Acetylrestes zum Carbinol (XIX) zu gelangen, schlugen gänzlich fehl. Daß dieser Mißerfolg hauptsächlich auf die hohe Labilität des Diaminocarinols zurückzuführen ist, macht eine Arbeit von *Hartung*<sup>24</sup> wahrscheinlich. Dieser konnte 1-(4-N-Acetylaminophenyl)-2-aminopropanol-1 nicht zu dem gesuchten Diaminocarinol verseifen.

<sup>23</sup> K. Kindler und W. Peschke, Arch. Pharmaz. **269**, 581 (1931).

<sup>24</sup> W. Hartung und C. P. Foster, Amer. Pharm. Assoc. **35**, 15 (1946).



## Versuchsreihe 4.



Römische Ziffern: Formelnummern.

Arabische Ziffern: Versuchsnummern.

## Experimenteller Teil.

(H. Hörmann.)

*Versuch 1:  $\omega$ -Azidoacetophenon (II).* Folgende Vorschrift stellt eine Verbesserung der von Forster und Müller<sup>12</sup> gegebenen dar: 20 g  $\omega$ -Bromacetophenon (I) in 50 ccm Alkohol, unter Eiskühlung gut gerührt (teilweise in Lösung), werden mit einer Lösung von 7 g  $\text{NaN}_3$  (1,1 Mol) in 20 ccm Wasser versetzt. Der ursprünglich feste Bodenkörper wird allmählich flüssig und erstarrt nach einiger Zeit wieder. Nach 5- bis 6stünd. Rühren wird rasch abgesogen. Abkühlen der Mutterlauge mit Eis-Kochsalz liefert noch etwas Reaktionsprodukt. Die vereinigten Niederschläge, die ohne Kühlung sehr bald zu schmelzen beginnen, werden in Äther gelöst und die Lösung mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt. Die getrocknete Ae-Lösung ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) wird im Vak. verdampft. Infolge der eintretenden Abkühlung fällt (II) gegen Ende der Operation fest an. Ausbeute 13,5 g (83% d. Th.). Das so gewonnene (II) schmilzt bei 15°. Es ist für die weiterhin beschriebenen Umsetzungen rein genug. Zur besonderen Reinigung kann es in wenig verd. Alkohol bei 20° gelöst werden. Beim Abkühlen (Kältemischung) resultieren Kristalle (Blättchen), die bei 17° schmelzen. Geringere Mengen können auch im Kugelrohr bei 0,5 Torr, 100° Luftbadtemp. destilliert werden.

*Versuch 2:  $\omega$ -Aminoacetophenon-chlorhydrat (III).* Hydrieransatz: 1,7 g 4%ige Pd-Kohle, aushydriert in 10 ccm Eisessig, 3 g (II) in 40 ccm Eg. 6 Stdn. in  $\text{H}_2$ -Atmosphäre schütteln unter mehrmaliger Durchspülung mit  $\text{H}_2$  bei ruhender Apparatur, um abgespaltenen  $\text{N}_2$  zu entfernen.  $\text{H}_2$ -Aufnahme gering. Nach dieser Zeit wird das Katalysatorfiltrat mit HCl-Gas-gesättigtem Äther und absol. Äther versetzt, wobei das Chlorhydrat von (III) ausfällt. Aus 30 ccm Alkohol umkristallisiert, resultieren 2,52 g (70% d. Th.). Schmp. 188° (in Übereinstimmung mit Goedeckenmeyer<sup>7</sup>).

*Versuch 2a: Umwandlung von (III) in 2,5-Diphenylpyrazin.* Eine Probe von (III) wird in wenig Wasser gelöst und mit *n* NaOH gerade alkalisch gemacht. Der gebildete gelbrote Niederschlag wird in Äther aufgenommen und der Ätherrückstand 2mal aus Alkohol umkristallisiert. Die schwach gelben Kristalle schmelzen in Übereinstimmung mit dem von *Gabriel*<sup>3</sup> angegebenen Wert bei 193 bis 194°.

Die Überführung von (III)-Chlorhydrat in das bekannte N-Acetat<sup>25</sup> vom Schmp. 85° bzw. N-Benzoat<sup>26</sup> vom Schmp. 125 bis 126° geschah nach den in der Literatur angegebenen Vorschriften. Das N-Benzoat wurde auch durch Mischprobe mit einem Präparat anderer Herkunft identifiziert.

*Versuch 2b: ω-Aminoacetophenon-perchlorat.* In gleicher Weise werden 1,60 g ω-Azidoacetophenon (II) in 25 ccm Eisessig an 1,5 g Pd-Kohle (4%ig) in Gegenwart von 2 ccm 70%iger HClO<sub>4</sub> hydriert. Nach 7stünd. Schütteln nur 6,9 ccm H<sub>2</sub>-Aufnahme. Das Katalysatorfiltrat wird im Vak. am Wasserbad bei etwa 30° stark konzentriert. Die Ausfällung des Perchlorats wird durch Ätherzusatz vervollständigt; (1,82 g 75% d. Th.). Nach Lösen in Eisessig und Fällen mit Äther Schmp. 183°. Die Verbindung wurde, wie oben angegeben, in 2,5-Diphenylpyrazin übergeführt und dieses durch Mischprobe identifiziert.

*Versuch 3: Aminomethyl-phenylcarbinol-Chlorhydrat (IV).* Hydrieransatz: 2 g Pd-Kohle (4%ig), aushydriert in 20 ccm A., 2,05 g (II) in 30 ccm A. + 3 ccm HCl (konz.), entsprechend 2,5 Mol. Während der ersten Zeit, in der nur eine geringe H<sub>2</sub>-Aufnahme zu beobachten ist, wird mehrmals zur Entfernung von gebildetem N<sub>2</sub> mit H<sub>2</sub> bei ruhender Apparatur ausgespült. Nach etwa 2 Stdn. nimmt die H<sub>2</sub>-Aufnahme stark zu (100 ccm pro Std.) und ist nach 10 Stdn. beendet. 334,5 ccm (0°/760 mm), berechnet 286 ccm (0°/760 mm). Der Vakuumeindampfrest des Katalysatorfiltrats wird mehrmals in absol. Alkohol aufgenommen und dieser im Vak. abgedampft zur Gewichtskonstanz (2,25 g). Umkristallisation aus trockenem Aceton ergibt 1,0 g (45% d. Th.) an gut kristall. (IV), das bei 140° sintert, aber erst bei 212 bis 214° schmilzt. *Mannich* und *Thiele*<sup>19</sup> geben einen Schmp. von 211° an (unter Sintern von 136°). In der Mutterlauge verbleiben, wie schon *Mannich* und *Thiele* angeben, noch größere Mengen Chlorhydrat gelöst, deren Gewinnung infolge ihrer Hygroskopizität in unreinem Zustand schwierig ist.

*Versuch 4: 3-Benzoxo-ω-azidoacetophenon (VI).* Zur Suspension von 5 g 3-Benzoxo-ω-bromacetophenon<sup>27</sup> (V) in 150 ccm Alkohol wird eine Lösung von 1,1 g NaN<sub>3</sub> (1,08 Mol) in 5 ccm Wasser gegeben und das Gemisch über Nacht stehen gelassen. Der anfangs nadelförmige Bodensatz des Bromides verwandelt sich inzwischen in glänzende Blättchen, die abgesaugt werden. Aus 60 ccm Eisessig umkristallisiert resultieren 4,2 g (95% d. Th.) von bei 115°, auffallenderweise ohne Zersetzung, schmelzenden Kristallen. Die Verbindung ist schwer löslich in Wasser und kaltem Alkohol, etwas besser löslich in kaltem Eisessig.

C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub> (281,26). Ber. N 14,94. Gef. N 15,01.

<sup>25</sup> *A. Pictet* und *A. Gams*, Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 2384 (1910).

<sup>26</sup> *R. Robinson*, J. Chem. Soc. London **95**, 2169 (1909).

<sup>27</sup> 3-Benzoxo-ω-bromacetophenon (V) wurde analog einer Vorschrift von *Sachs*<sup>20</sup>, in der die Darstellung von 3-Acetoxy-ω-bromacetophenon beschrieben wird, hergestellt. Schmp. 104 bis 105°.

*Versuch 5: 3-Benzoxy-*o*-aminoacetophenon-chlorhydrat (VII).* Hydrieransatz: Aushydrierte Katalysatorsuspension von 1,5 g Pd-Kohle (4%ig) in 10 ccm Eisessig, 2,40 g (VI) in 70 ccm Eisessig. Bei der Hydrierung ist ein Ausfallen von (VI) gegebenenfalls durch Zugabe von mehr Eisessig oder leichtes Erwärmen zu vermeiden. Nach 6stünd., durch mehrfaches Ausspülen des N<sub>2</sub> unterbrochenem Schütteln (keine Änderung des Gasvolumens) wird das Katalysatorfiltrat im Vak. am Wasserbad auf 20 bis 30 ccm eingeeengt. Auf Zugabe von HCl-Gas-gesättigtem Äther fällt (VII)-Chlorhydrat als kristalliner Niederschlag aus. Nach Umkristallisation aus 50 ccm Alkohol werden 1,70 g (68% d. Th.) vom Zersp. 206° an (VII)-Chlorhydrat erhalten. Die Verbindung ist löslich in Wasser und heißem Alkohol, schwer löslich in Eisessig.

C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>NCl (291,73). Ber. N 4,80. Gef. N 4,89.

*Versuch 6: 3-Oxy-*o*-aminoacetophenon-chlorhydrat (VIII).* 1,1 g 3-Benzoxy-*o*-aminoacetophenon-chlorhydrat (VII) werden mit 50 ccm 10%iger HCl 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Erkalten wird alle Benzoesäure mit Äther extrahiert. 0,44 g (96% d. Th.). Die wäßr. Schicht wird im Vak. am Wasserbad stark eingeeengt. Beim Abkühlen scheidet sich (VIII)-Chlorhydrat in glänzenden Nadeln aus, 0,45 g. Durch weiteres Einengen der Mutterlauge noch 0,18 g erhältlich. Die Gesamtmenge wird aus wenig heißem Alkohol und etwas Äther umgelöst. 0,57 g (80% d. Th.) an glänzenden Nadeln vom Schmp. 219 bis 220°. Der von *Sachs*<sup>20</sup> angegebene Schmp. beträgt 221 bis 222°. (VIII) ist leicht löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Äther. Die FeCl<sub>3</sub>-Reaktion ist schwach blau.

C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>NCl (187,62). Ber. C 51,21, H 5,37. Gef. C 51,33, H 5,41.

*Versuch 6a: Darstellung der freien Base (VIII).* 0,2 g (VIII)-Chlorhydrat werden in 2 ccm Wasser gelöst und mit wenigen Tropfen konz. NH<sub>3</sub> versetzt. Zuerst farbloser, dann rot werdender Niederschlag. Die getrocknete Ätherlösung (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) desselben wird am Wasserbad stark eingeeengt, wobei darauf zu achten ist, daß nur solche Stellen des Kolbens erhitzt werden, die noch von Äther bedeckt sind. Bei genügendem Einengen kristallisiert ein gelber Niederschlag, der durch Kühlen mit Eis-Kochsalz noch etwas vermehrt werden kann. 0,11 g (63%). Schmp. unscharf 215 bis 235°. Bei Kristallisationsversuchen aus Äther konnten nur mehr schmierige Zeretzungsprodukte isoliert werden. Eine Probe löste sich klar in n HCl. Beim Eindampfen der HCl-Lösung im Vak. schied sich ein Niederschlag aus, der abgesaugt wurde. Er wurde in Alkohol gelöst und mit Äther gefällt. Schmp. 218°. Die Mischprobe mit 3-Oxy-*o*-aminoacetophenon-chlorhydrat (VIII) ergab keine Depression (219 bis 220°).

*Versuch 7: 3-Oxyphenyl-aminomethylcarbinol-chlorhydrat (IX).* In einem Hochdruckautoklaven wird eine Mischung von 3 g 3-Benzoxy-*o*-azidoacetophenon (VI), 65 ccm Alkohol und etwa 15 ccm alkohol. HCl, die 0,60 g HCl (1,52 Mol) enthalten, zusammen mit 1,5 g Pd-Kohle bei einer Temp. von 80 bis 90° und einem H<sub>2</sub>-Druck von 50 Atm. 7 Stdn. lang geschüttelt. Der im Vak. schonend hergestellte Eindampfrest des Katalysatorfiltrates (teilweise erstarrt) wird in 20 ccm n HCl aufgenommen und 2 Stdn. gekocht. Nach dem Erkalten wird die Benzoesäure mit Äther entfernt (1,17 g, entsprechend 90% d. Th.). Die wäßr., von Ätherresten befreite Lösung wird mit Aktivkohle aufgeköcht, filtriert, und das Filtrat im Vak. eingedampft. Der Rückstand wird zur Entfernung des Wassers mehrmals in absol. Alkohol

aufgenommen, von geringen ungelösten Anteilen filtriert und vorsichtig mit absol. Äther versetzt. Die zunächst ölige, beim Reiben kristallisierende Fällung wird durch Zugabe von Äther vervollständigt und über Nacht stehen gelassen. Dabei wird der anfangs schmierige Niederschlag körnig und gut filtrierbar. Umfällen aus absol. Alkohol-Äther ergibt 1,14 g (entsprechend 56% d. Th.). Die Verbindung zeigt den von *R. Sachs*<sup>20</sup> angegebenen Schmp. von 157 bis 158°.

$C_8H_{12}O_2NCl$  (189,64). Ber. N 7,39. Gef. N 7,57.

*Versuch 8: 3,4-Dioxy- $\omega$ -azidoacetophenon (XI).* 1,5 g 3,4-Dioxy- $\omega$ -chloracetophenon<sup>9</sup> (X) und 1,5 g  $NaN_3$  (3 Mol) werden unter geringem Erwärmen in 25 ccm Wasser gelöst. Die Lösung wird in einem Heißflüssigkeits-extraktor für Lösungsmittel, die schwerer als Wasser sind, in der Hitze mit Chloroform extrahiert. Ein Teil des Azidproduktes (XI) scheidet sich während der Extraktion bereits im Siedekolben aus. Die erhaltene Extraktionslösung wird mit Eis-Kochsalz abgekühlt und das Reaktionsprodukt abgesaugt. Die Verbindung läßt sich aus etwa 50 ccm Chloroform umkristallisieren. Zersp. 132°. Die Ausbeute beträgt bei einer Extraktionsdauer von 1 Std. 65%, sie läßt sich jedoch bei längerem Extrahieren (5 Stdn.) bis auf 80% (1,25 g) erhöhen. Die Verbindung ist löslich in Alkohol, weniger in Äther, Benzol, Chloroform und Wasser.

$C_8H_7N_3O_3$  (193,16). Ber. C 49,74, H 3,65, N 21,75.

Gef. C 49,87, H 3,58, N 21,48.

*Versuch 9: 3,4-Dioxy- $\omega$ -aminoacetophenon-chlorhydrat (XII).* Hydrieransatz: 1,60 g 3,4-Dioxy- $\omega$ -azidoacetophenon (XI) werden in 30 ccm Alkohol gelöst, mit 2 ccm konz. HCl (2,4 Mol) angesäuert und zu einer bereits aushydrierten Suspension von 1,4 g Pd-Kohle (4%ig) in 10 ccm Alkohol gegeben. Der Ansatz wird 7 Stdn. unter  $H_2$  unter mehrmaligem Ausspülen des gebildeten  $N_2$  geschüttelt (nur sehr geringe  $H_2$ -Aufnahme, zirka 17 ccm). Darauf wird die Hydrierung abgebrochen, der Ansatz erwärmt, um das ausgefallene Chlorhydrat in Lösung zu bringen, und vom Katalysator abgesaugt, der noch einmal mit heißem Alkohol nachgewaschen wird. Das Filtrat wird bis zur beginnenden Kristallisation im Vak. eingeeengt und diese bei  $-15^\circ$  durch Zusatz von Äther vervollständigt. Die Verbindung läßt sich aus wenig heißem Alkohol unter eventuellem Zusatz von Äther umkristallisieren und zeigt dann den von *Kindler*<sup>23</sup> angegebenen Zersp. von 256°. Die Verbindung färbt sich mit  $FeCl_3$  grün. Leicht löslich in Wasser, schwerer in kaltem Alkohol. 1,10 g (65% d. Th.).

$C_8H_{10}O_3NCl$  (203,62). Ber. N 6,88. Gef. N 6,52.

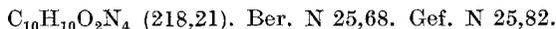
*Versuch 10: 3,4-Dioxyphenyl-aminomethylcarbinol (Arterenol) (XIII).* 1,5 g 3,4-Dioxy- $\omega$ -azidoacetophenon (XI) werden in 20 ccm Alkohol gelöst und mit 25 ccm Wasser und 7,75 ccm n HCl versetzt. Zur erhaltenen Lösung werden 1,3 g Pd-Kohle (10%ig) gefügt und der Ansatz bei einem Druck von 5 Atm. 12 Stdn. hydriert. (Die  $H_2$ -Aufnahme eines bei Normaldruck durchgeführten Versuches war ungemein träge.) Nach 12stünd. Hydrierung wird das Katalysatorfiltrat bei einer Temp. von nicht über 30° auf ein kleines Volumen eingeeengt und mit wenigen Tropfen Ammoniak versetzt, wobei das freie Arterenol allmählich auskristallisiert. Es empfiehlt sich, während der Fällung die Lösung mit Äther zu überschichten, um Luftzutritt zu verhindern. Schmp. 175 bis 185°. Ausbeute an rohem Arterenol 1,05 g (84% d. Th.). Es wird mit 50 ccm Wasser, das vorher mit  $CO_2$  durchströmt worden

war, unter einem  $\text{CO}_2$ -Druck von 5 Atm. geschüttelt. Die entstandene Lösung wird mit Aktivkohle entfärbt und im  $\text{CO}_2$ -Strom eingengt. Dabei scheiden sich helle Kristalle ab. Schmp.  $191^\circ$  in Übereinstimmung mit dem von *Kindler*<sup>28</sup> angegebenen Wert. 0,7 g (53% d. Th.).

*Versuch 10a: Die Darstellung des neutralen Arterenoloxalates* erfolgte nach den Angaben von *Kindler*<sup>28</sup>. Es wies den angegebenen Zersp. von  $175^\circ$  auf.

*Versuch 11: Methylierung von Arterenol (XIII)*. 0,35 g Arterenol (XIII) werden in der auf  $-5^\circ$  gekühlten Lösung von 1,2 g KOH in 3 ccm Wasser gelöst und tropfenweise zu einer eisgekühlten Lösung von 1,0 g Nitrosomethylharnstoff (4,7 Mol) in 20 ccm Äther und 5 ccm Alkohol gegeben (heftige Gasentwicklung). Nach 1 Stund. Stehen wird die im Scheidetrichter abgetrennte ätherische Lösung mit möglichst wenig n HCl ausgeschüttelt. Die mit Pottasche übersättigten wäbr. Auszüge werden mit Benzol erschöpft. Der Benzolextrakt wird in absol. Alkohol aufgenommen und mit HCl-Gas-gesättigtem Äther und absol. Äther versetzt, wobei das Chlorhydrat ausfällt. Es wird durch Umfällen aus absol. Alkohol mit absol. Äther gereinigt. Schmp.  $163^\circ$ . Der Mischschmp. mit dem Chlorhydrat des 3,4-Dimethoxyphenyl-aminomethylcarbinol (XIV) zeigte keine Depression. Das Vergleichspräparat, das nach der Vorschrift von *Kindler*<sup>28</sup> dargestellt worden war, schmolz bei  $167^\circ$ .

*Versuch 12: 4-Acetamido-*o*-azidoacetophenon (XVI)*. 12 g 4-Acetamido-*o*-chloracetophenon<sup>28</sup> (XV) werden in 20 ccm Aceton gelöst und mit 4 g  $\text{NaN}_3$  (1,1 Mol) in 32 ccm Wasser versetzt und  $\frac{1}{2}$  Std. am Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Dann wird der Ansatz in 1 l Wasser gegossen und das ausgefallene Azid abgesaugt. Es kann aus 200 ccm Alkohol umkristallisiert werden. Zersp.  $167^\circ$ . Ausbeute 10,35 g (83% d. Th.).



*Versuch 13: 4-Acetamido-*o*-aminoacetophenon-chlorhydrat (XVII)*. 3 g (XVI) werden in 90 ccm Eisessig gelöst und zu einer aushydrierten Suspension von 1,5 g Pd-Kohle (4%ig) und 10 ccm Eisessig gegeben. Nach 6,5 Stund., wie üblich durchgeführtem Schütteln, wobei keine  $\text{H}_2$ -Aufnahme beobachtet wurde, wird das Katalysatorfiltrat im Vak. am Wasserbad auf etwa 20 ccm eingengt. Aus der Lösung wird mit HCl-Gas-gesättigtem Äther das nach einigem Reiben kristallisierende Chlorhydrat gefällt. 2,93 g (93% d. Th.). Aus 50 ccm Alkohol umkristallisiert, resultieren 2,65 g oder 85% d. Th. Die Verbindung ist leicht löslich in Wasser, schwerer in Alkohol und Eisessig.



Der gebrauchte Katalysator kann für denselben Versuch kein zweites Mal verwendet werden.

*Versuch 14: 4,*o*-Diaminoacetophenon-dihydrochlorid (XVIII)*. 2 g (XVII) werden mit 30 ccm n HCl 1 Std. am Rückflußkühler gekocht. Nach Zugabe von Tierkohle wird heiß filtriert und im Vak. am Wasserbad bis zur beginnenden Kristallisation eingedampft. Das Kristallisat wird aus 30 ccm heißer, konst. sied. Salzsäure umkristallisiert. Die Verbindung (XVIII) schmilzt auch beim Erhitzen am Platinblech nicht, sondern verkohlt nur bei höherer Temp. Ausbeute 1,6 g (entsprechend 82% d. Th.). Die wäbr.

<sup>28</sup> *F. Kunckell*, Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 2644 (1900).

Lösung reagiert kongosauer. Dies ist auf die Dissoziation der Aniliniumsalzgruppierung zurückzuführen, weswegen auch zu hohe C,H-Werte gefunden wurden. Die Verbindung ist löslich in Wasser, etwas in Methanol, wenig löslich in Alkohol.

$C_8H_{12}ON_2Cl_2$  (223,11). Ber. C 43,07, H 5,42. Gef. C 43,47, H 5,70.

*Versuch 14a: Darstellung der freien Base von (XVIII).* 2 g (XVIII) werden in 5 ccm Wasser gelöst, mit alkoholhaltigem Äther überschichtet und mit einer konz.  $K_2CO_3$ -Lösung geschüttelt. Das vorsichtig gewonnene Ätherkonzentrat scheidet eine rötlich gefärbte kristalline Verbindung ab, die abgesaugt wird und eventuell aus alkoholhaltigem Äther umkristallisiert werden kann. Sie schmilzt bei 124 bis 126°, erstarrt jedoch bald nach dem Schmelzen wieder zu einer gelb gefärbten Verbindung, die erst bei 250 bis 260° erneut schmilzt. Die vollkommen reine Base (XVIII) vom Schmp. 124 bis 126° ist farblos, sie färbt sich jedoch an der Luft sehr bald rötlich. Sie ist in Essigester und Aceton leicht löslich, die Lösungen färben sich aber auch bald tief rot. Beim Lösen in Eisessig und Fällern mit HCl-Gas-gesättigtem Äther erhält man 4- $\omega$ -Diaminoacetophenon-dihydrochlorid (XVIII) zurück.

*Versuch 15: 4-Aminophenyl-aminomethylcarbinol-dihydrochlorid (XIX).* 1 g (XVIII)-Dihydrochlorid wird in 10 ccm Wasser gelöst und zu einer aushydrierten Mischung von 0,5 g Pd-Kohle (10%ig) in 10 ccm Wasser gegeben und unter  $H_2$  geschüttelt. In 10 Stdn. werden 132,3 ccm (20°/720 mm) aufgenommen (ber. 104 ccm). Das Katalysatorfiltrat wird im Vak. bei etwa 40° bis zum Sirup eingedampft und mit Alkohol versetzt. Dabei scheidet sich das Dihydrochlorid des Aminoalkohols (XIX) in Nadeln ab. Die Fällung kann durch Zusatz von etwas Äther vermehrt werden. Die Verbindung zeigt oberhalb 240° Abspaltung von Ammonchlorid, schmilzt jedoch nicht bis zu 300°. Sie kann durch Lösen in 20 ccm kaltem Methanol und Fällern mit viel Äther und HCl-Gas-gesättigtem Äther gereinigt werden. Dabei ist ein Erwärmen der Lösung zu vermeiden. Die Verbindung löst sich leicht in Wasser (mit schwächer saurer Reaktion als XVIII), weniger in Methanol und fast gar nicht in Alkohol. Wieder liegen C- und H-Wert, vermutlich infolge der Dissoziation der Aniliniumsalzgruppierung, zu hoch.

$C_8H_{14}ON_2Cl_2$  (225,12). Ber. C 42,68, H 6,27. Gef. C 43,07, H 6,36.

*Versuch 15a: Versuch zur Acetylierung von (XIX).* 0,2 g (XIX)-Dihydrochlorid wurden mit 20 ccm Acetylchlorid 2 Tage am Rückflußkühler mit aufgesetztem Chlorkalziumrohr gekocht. Es ging nichts in Lösung. Das Chlorhydrat wurde abgesaugt. 0,19 g, Schmp. oberhalb 300°. Es war allem Anschein nach keine Reaktion eingetreten.

Für die Überlassung von Ausgangsmaterial sind wir der Firma C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim a. Rhein, zu herzlichem Dank verbunden.