

Zur Stellungsisomerisierung beim Umsatz von Halohydrinen mit NaN_3 und Darstellung des 1-Phenyl-1-amino-2,3-propandiols*.

(Über Azidoverbindungen, 3. Mitteilung^{1, 2}.)

Von

H. Bretschneider und N. Karpitschka.

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

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

1-Phenyl-2-brom-1,3-propandiol (II) aus Zimtalkohol (I) ergab beim Umsatz mit NaN_3 unter Stellungsisomerisierung (Hydroxyl-Azidgruppe) 1-Phenyl-1-azido-2,3-propandiol (III). Dies wurde durch Perjodsäurespaltung von (III) zu CH_2O und dem nicht isolierten 1-Azido-phenylacetaldehyd bewiesen, der zu 2-Oxy-1-phenyläthylamin umgeformt wurde. Auf verschiedenen Wegen wurde (III) in das 1-Phenyl-1-amino-2,3-propandiol (IV) in guter Ausbeute übergeführt. Der Stellungsisomerisierung beim Umsatz von Halohydrinen mit NaN_3 zu Azidohydrinen wird ein paralleler Befund *Levenes* gegenübergestellt.

In den ersten Versuchen zur Synthese des Chloramphenicols durch *M. C. Rebstock* und Mitarbeiter³ wurde Zimtalkohol (I) als Startmaterial gewählt, welcher die dem Antibiotikum eigene Phenylpropanstruktur bereits vorgebildet enthält. Für das aus Zimtalkohol (I) erhältliche Bromhydrin (II)^{3, 4} wurde von *M. C. Rebstock*³ an Hand des negativen Ausfalles der *Malaprade*-Reaktion bewiesen, daß ihm die Konstitution eines 1-Phenyl-2-brom-1,3-propandiols (II) zukommt. Der Umsatz

* Auszugsweise vorgetragen beim Chemikertreffen in Innsbruck am 31. 3. 1953.

¹ *H. Bretschneider* und *H. Hörmann*, Mh. Chem. **84**, 1021 (1953).

² *H. Bretschneider* und *H. Hörmann*, Mh. Chem. **84**, 1033 (1953).

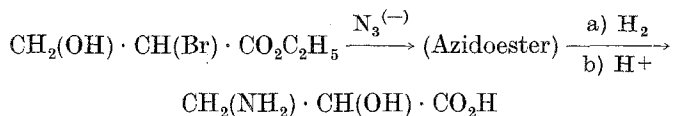
³ *M. C. Rebstock* et al., J. Amer. Chem. Soc. **71**, 2468 (1949).

⁴ *N. H. Cromwell* und *Kwang-Chung Tsou*, J. Org. Chem. **15**, 1295 (1950).

mit Ammoniak gab aber nicht das gesuchte 1-Phenyl-2-amino-1,3-propandiol, sondern unter Stellungsisomerisierung (Hydroxyl-Aminogruppe) während der Substitution⁵ 1-Phenyl-1-amino-2,3-propandiol (VII) in sehr geringer Ausbeute.

In gleicher Weise wurde von *Cromwell*⁴ durch Umsatz von (II) mit Piperidin in Wasser unter Stellungsisomerisierung das 1-Phenyl-1-piperidino-2,3-propandiol erhalten. Als einfachste Formulierung dieser Umlagerung wird meist die Bildung entsprechender Oxyde als Intermediärprodukte angenommen, in welchen der Oxydring sich prinzipiell nach zwei Seiten durch Aminolyse öffnen kann^{5, 6}.

Im Zuge unserer Studien über Azidoverbindungen^{1, 2} und deren reduktive Umformung in Aminoverbindungen schien es uns interessant, in dem genannten Bromhydrin (II) das Brom durch die Azidogruppe auszutauschen und diese in die Aminogruppe überzuführen. Auch bei diesem Umsatz war mit einer eventuellen Stellungsisomerisierung zu rechnen, wie eine Arbeit von *Levene*⁷ zeigt; dieser Forscher versuchte, aus 1-Brom-2-oxy-propionsäureester — in welchem die Stellung des Broms durch reduktive Überführung in Hydracrylsäureester später bewiesen wurde⁸ — über die Azidoverbindung und deren Reduktion zu Serin zu gelangen, erhielt aber Isoserin (2-Amino-1-oxy-propionsäure); das heißt, daß bei einem der beiden Reaktionsschritte des Umsatzes mit Natriumazid oder der Reduktion Umlagerung eingetreten sein muß. Weil die Konstitution des Azidoesters nicht festgelegt wurde, blieb unbewiesen, bei welchem Schritt die Umlagerung erfolgt.



In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, daß der Umsatz des Bromhydrinesters mit Benzylamin, gefolgt von katalytischer Ablösung des Benzylrestes, in guter Ausbeute zu Serinester führen soll⁸.

Der Umsatz des Zimtalkohols zum rohen 1-Phenyl-2-brom-1,3-propandiol (II) wurde von uns nach *Rebstock*³ vorgenommen. Auf die anscheinend nicht ganz leichte Gewinnung des kürzlich von *Cromwell*⁴ kristallisiert erhaltenen, tiefschmelzenden Reinproduktes (Schmp. 57 bis 59°) wurde verzichtet; die Abwesenheit von Verbindungen mit 1,2-Glykolstruktur wurde durch die negative *Malaprade*-Reaktion bestätigt und das durch eine Brombestimmung als etwa 80%iges Material

⁵ *C. Mannich*, Arch. Pharmaz. **246**, 127 (1910).

⁶ *P. Rabe*, Ber. dtsh. chem. Ges. **44**, 324 (1911).

⁷ *P. A. Levene* und *A. Schormüller*, J. Biol. Chem. **105**, 546 (1934).

⁸ *W. H. Hartung* und *A. M. Mattocks*, J. Biol. Chem. **165**, 501 (1946).

charakterisierte (II) (Versuch 1) mit Natriumazid in wäßrigem Alkohol umgesetzt (Versuch 2).

Orientierende Versuche zeigten, daß der Austausch von Brom gegen die Azidgruppe wahrscheinlich genauer als an der *Bildung ionisierter Broms* (anderweitige Bromionbildung durch Nebenreaktionen, wie Alkoholyse und Hydrolyse) am *Verbrauch des Azidions* bestimmbar ist. Der Azidionverbrauch kann, da ein Kontrollversuch die Indifferenz der gebundenen Azidgruppe (Benzylazid) gezeigt hatte, nach *F. Feigl*⁹ titrimetrisch erfaßt werden. Diese Vorversuche unter Verfolgung des Azidverbrauches zeigten, daß die Reaktion nach 7stünd. Erwärmen auf dem Wasserbad praktisch beendet ist (Versuch 2a).

Analytische und präparative Reaktionen mit dem infolge seiner Labilität nicht weiter gereinigten Produkt des Azidumsatzes zeigten, daß als Hauptprodukt das 1-Phenyl-1-azido-2,3-propandiol (III) gebildet worden war, das heißt, daß eine Stellungsisomerisierung *während* des Azidumsatzes eingetreten ist. Neben (III) ist sicher noch etwas (II) vorhanden [Beweis: Bromgehalt (Versuch 2c) und katalytischer Hydrierungsversuch 6]; ob nicht umgelagertes isomeres 1-Phenyl-2-azido-1,3-propandiol vorhanden ist, wurde nicht entschieden.

Die genannte Zusammensetzung des Reaktionsproduktes der Natriumazideinwirkung wurde auf folgende Weise bewiesen: Das rohe Azidoprodukt verbrauchte 66% d. Th. an Perjodsäure (Versuch 2d und 3a). [Diese und die folgenden Ausbeute-Angaben an Formaldehyd und β -Oxy- α -phenyläthylamin (V) wurden unter Annahme des Vorliegens von reinem 1-Phenyl-1-azido-2,3-propandiol berechnet.] In den *wäßrigen*, mit Äther erschöpften Anteilen des Oxydationsansatzes konnten 68% d. Th. an Formaldehyd als Dimedonderivat nachgewiesen werden (Versuch 3b). [Die Wasserdampfdestillation der ätherlöslichen Anteile (IV) ergab Spuren von Benzaldehyd (Versuch 3c)]. Die LiAlH_4 -Reduktion der *ätherlöslichen* Anteile des Reaktionsproduktes lieferte in 28%iger Ausbeute β -Oxy- α -phenyläthylamin (V) (Versuch 4), das als Hydrochlorid isoliert und durch Analyse sowie Mischprobe mit einem aus Benzoylcarbinoloxim (VI) durch LiAlH_4 -Reduktion gewonnenen Vergleichspräparat sicher identifiziert wurde (Versuch 5). Die Verbindung (V) kann nur aus einem im Reaktionsgemisch der Perjodatspaltung vorliegenden, nicht isolierten und nicht bekannten α -Azido-phenylacetaldehyd (IV) entstanden sein. (Das Chlorhydrat des isomeren α -Oxy- β -phenyläthylamins, welches von uns gleichzeitig mit *Boyer*¹⁰ durch LiAlH_4 -Reduktion des ω -Azidoacetophenons erhalten wurde, schmilzt bei 212°.)

⁹ *F. Feigl* und *E. Chargaff*, *Z. analyt. Chem.* **74**, 377 (1928).

¹⁰ *J. H. Boyer*, *J. Amer. Chem. Soc.* **73**, 5865 (1951).

Die reduktive Aufarbeitung des Perjodatansatzes durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von HCl ergab nur in der stickstofffreien Neutralfraktion ein definiertes Reaktionsprodukt; es dürfte in dem Öl nach dem Schmp. des aus ihm gewonnenen Benzoylderivats (49 bis 51°) das 1-Phenylpropandiol-1,3¹¹ vorliegen, das aus dem im rohen Azidderivat noch vorhandenen Zimtalkoholbromhydrin (II) durch Ersatz des Broms gegen Wasserstoff entstanden sein dürfte (Versuch 6).

Damit ist aber auch auf präparativem Wege bewiesen, daß unser Azidoprodukt als (unreines) 1-Phenyl-1-azido-2,3-propandiol (III) anzusehen ist und somit die Umlagerung *während* des Austausches von Brom gegen Azid erfolgt. Es liegt nahe anzunehmen, daß dieselbe Annahme auch für die *Levenesche* Reaktionsfolge Gültigkeit besitzt.

Unter Verwendung der Äthylenoxydhypothese wäre hier formal die Annahme der Bildung des Äthylenoxydes durch das schwach alkalisch reagierende Natriumazid nötig und anschließende Ringöffnung durch N₃-Ion anzunehmen.

Experimentell wurde zusätzlich festgestellt, daß ein Azidverbrauch und somit Umsatz im sauren Bereich bei pH 5 bis 6 und 2 bis 3 überhaupt nicht eintritt. Das Bromhydrin wurde unverändert wiedergewonnen. Zum Umsatz ist somit Azidion erforderlich (Versuch 7).

Durch reduktive Umformung des 1-Azido-1-phenyl-2,3-propandiols (III) ist das 1-Amino-1-phenyl-2,3-propandiol (VII) nach verschiedenen Methoden in bedeutend höherer Ausbeute zugänglich als nach der von *Rebstock*³ vorgenommenen einstufigen Reaktion des Zimtalkoholbromhydrins (II) mit Ammoniak. Während die Nacharbeitung dieses mit einer Ausbeute von 2,1% angegebenen Versuches das Phenylisoserinol tatsächlich nur in 1,8%iger Ausbeute lieferte (Versuch 8), konnten durch Reduktion des Azidodiols (III) mit Pd-Kohle in Gegenwart von HCl 17,6% (Versuch 9), in Gegenwart von Ammoniak sogar 39% an Iso-phenylserinol (VII) erhalten werden (Versuch 10), während die nicht-katalytische Reduktion mit LiAlH₄ mit 31%iger Ausbeute verlief (Versuch 11). (Die Ausbeuten der Versuche 8 bis 11 beziehen sich auf eingesetzten Zimtalkohol.)

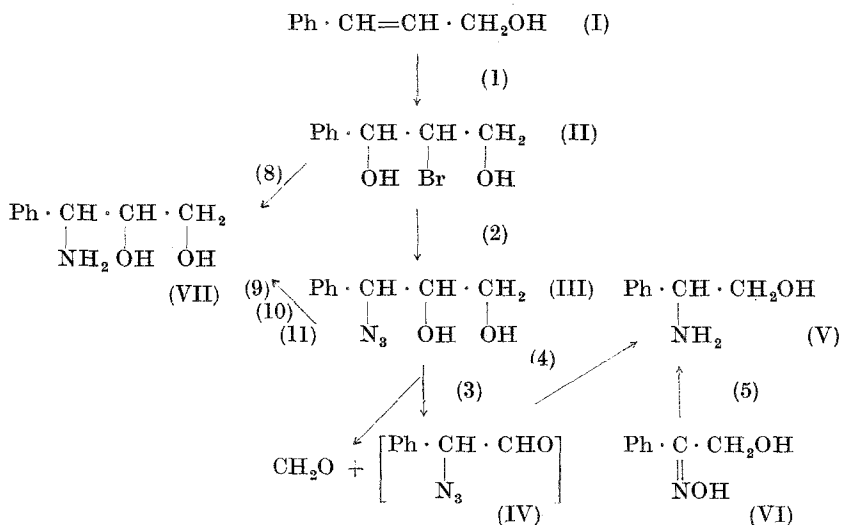
Als Ergebnis dieser Untersuchung ist unter Beziehung des Befundes von *Levene*⁷ festzuhalten, daß bei der Substitution von Halogen in Halogenhydrinen durch den Azidrest eventuell mit praktisch vollständigem Platzwechsel der beiden Substituenten, Hydroxyl- und Azidogruppe, im Reaktionsprodukt gerechnet werden muß; es erfolgt somit eine Stellungsisomerisierung wie beim Umsatz desselben Bromhydrins mit Ammoniak³ oder sekundärem Amin⁴. Ohne Stellungsisomerisierung verlaufende Umsetzungen von Bromhydrinen mit Ammoniak bzw.

¹¹ *E. Fourneau* et al., Bull. soc. chim. France (4) 47, 894 (1930), zit. nach Chem. Zbl. 1930 II, 2892.

Aminen stellen hingegen die erwähnte Reaktion des 3-Oxy-2-brompropionsäureäthylesters mit Benzylamin⁸ sowie die der 3-Oxy-2-brombuttersäure mit Ammoniak zu Allothreonin¹² vor.

Durch Untersuchungen von *S. Winstein* und Mitarbeitern¹³ über Substitutionsreaktionen an Verbindungen mit Nachbargruppen, die an der Ausbildung des die Reaktion determinierenden Übergangszustandes entscheidend beteiligt sind, wurden fundamentale Erkenntnisse über Reaktionsmechanismen und Reaktionslenkung erzielt. Es ist anzunehmen, daß eine eingehende Untersuchung der hier besprochenen Reaktionen von Verbindungen, die ebenfalls Nachbargruppen enthalten, von großem Interesse sein wird.

Formelübersicht.



Experimenteller Teil.

(N. Karpitschka.)

Versuch 1: Darstellung von rohem 1-Phenyl-2-brom-1,3-propandiol (II)^{3, 4}.

In 200 ccm 50%iges Äthanol wurden gleichzeitig unter Röhren eine Lösung von 13,4 g Zimtalkohol (0,1 Mol) ($n_D^{20} = 1,5824$) in 100 ccm Äthanol und eine solche von 16 g Brom (0,2 Mol) in 500 ccm Wasser im Laufe 1 Std. zutropft (bei rascherem Zutropfen tritt unter Erwärmung vermehrte Harzbildung auf). Nach weiterem $\frac{1}{2}$ stünd. Röhren wurde von Harzen filtriert und der Alkohol im Vak. (Badtemp. zirka 45 bis 50°) abgezogen, wobei ein

¹² *H. E. Carter* und *C. L. Zirkle*, *J. Biol. Chem.* **178**, 709 (1949).

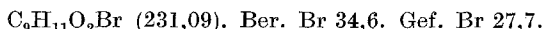
¹³ *S. Winstein* et al., vgl. z. *B. J. Amer. Chem. Soc.* **70**, 816 (1948) und zahlreiche weitere Arbeiten.

Öl ausfiel. Die erschöpfende Ätherextraktion lieferte 22,2 g eines gelben Öles ($n_D^{20} = 1,5092$). *N. H. Cromwell* und Mitarbeitern⁴ gelang es, das Zimtalkoholbromhydrin kristallisiert zu erhalten.

Analytik des rohen (II).

a) *Keine Reaktion mit Perjodsäure:* In zirka 10 ccm Alkohol gelöste Einwaagen von 0,116 g und 0,1226 g (II) wurden mit 50 ccm Perjodsäurelösung (1 ccm = 2,85 mg HJO_4) versetzt. Nach 3- bzw. 17stünd. Stehen (20°) wurden 2 g Kaliumjodid und zirka 10 g $NaHCO_3$ zugefügt und das ausgeschiedene Jod mit 0,1 n As_2O_3 -Lösung rücktitriert. In beiden Fällen wurde keine Perjodsäure verbraucht¹⁴.

b) *Bromgehalt:* Das rohe (II) enthält 27,7% Brom (Mittelwert). Liegt neben (II) nur Zimtalkohol selbst vor, so ist das Präparat zirka 80%ig. Das gebundene Brom wurde durch Rückflußerhitzen der Einwaagen (zirka 0,3 g) mit 20 ccm 15%iger KOH ionisiert und anschließend nach dem Ansäuern mit konz. HNO_3 nach *Volhard* titriert.



Das rohe (II) erwies sich gesättigt gegen Brom, während mit Tetranitromethan eine geringe Verfärbung auftrat.

Versuch 2: Umsatz von (II) mit NaN_3 zu (III).

23,1 g rohes (II) (0,1 Mol) wurden in 70 ccm Alkohol gelöst und unter Rühren mit einer Lösung von 7,15 g NaN_3 (0,11 Mol) in 30 ccm Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch (pH 8 bis 9) wurde am Wasserbad unter Rückflußkühlung zum Sieden erhitzt, wobei sich die anfänglich hellgelbe Lösung dunkelbraun färbte. Nach 7stünd., durch Vorversuche (2a) als genügend ermittelter Reaktionsdauer wurde der Alkohol im Vak. abgezogen, der Rückstand mit 60 ccm Wasser versetzt und 3mal mit je 50 ccm Äther extrahiert. Nach dem Trocknen und Abziehen des Äthers verblieben 16,42 g eines braunen Öles als Rückstand, welcher schwach nach Zimtalkohol roch.

a) *Verfolgung des Umsatzes von (II) zu (III) an Hand des Verbrauches an Azidion:* 2 g (II) (0,0086 Mol) wurden in 10 ccm Äthanol gelöst, 1,2 g NaN_3 (0,019 Mol) zugefügt und mit Wasser auf 50 ccm aufgefüllt. Am Zeitpunkt Null wurden die anwesenden g NaN_3 bestimmt (1,2230 g) und das Gemisch sodann im siedenden Wasserbad unter Rückflußkühlung und Rühren erhitzt. In bestimmten Zeitabständen wurden Proben (5 ccm) entnommen und der Verbrauch an NaN_3 ermittelt. Die Bestimmung wurde in Anlehnung an *F. Feigl*⁹ so vorgenommen, daß zu 50 ccm 0,1 n J_2 -Lösung 5 ccm Aceton und 2 Tropfen CS_2 gegeben wurden, hierzu wurde die Azidlösung fließen gelassen. Unter Gasentwicklung ging die Reaktion vor sich. Nach Beendigung derselben wurde der Überschuß an Jodlösung mit 0,1 n $Na_2S_2O_3$ zurücktitriert.

Eine Blindprobe, bei der eine Einwaage NaN_3 allein in wäbr.-alkohol. Lösung 7 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt wurde, wurde als konstant befunden.

Nach 5stünd. Erhitzen war bereits nur mehr eine geringe Zunahme des Azidverbrauches festzustellen, der nach 7 Stdn. sich nicht mehr wesentlich ändert.

¹⁴ Zur Methodik vgl. *Org. React.* **2**, 363 (1944) und *M. C. Rebstock et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.* **71**, 2462 (1949).

b) *Kontrollversuch mit Benzylazid*¹⁵: Benzylazid stört die jodometrische Azidionbestimmung nicht. Gewogene Proben von Benzylazid wurden in 30 ccm Alkohol gelöst und zur vorgelegten Reaktionslösung (J₂-Lösung, Aceton, CS₂) gegeben. Nach 1/2 Std. wurde mit 0,1 n Na₂S₂O₃ zurücktitriert. Es war praktisch kein Verbrauch festzustellen.

c) *Brombestimmung im öligen Reaktionsprodukt von Zimtalkoholbromhydrin mit NaN₃ [1-Phenyl-1-azidopropandiol (III)]*: Da sich nach Curtius¹⁵ Azidoverbindungen (Benzylazid) gegen Alkali als absolut beständig erwiesen haben, wurde hier von dieser Tatsache Gebrauch gemacht und die eingewogene Azidoverbindung, deren Beilstein-Probe positiv ausfiel, wie im Versuch 1b angegeben, mit Alkali gekocht und das abverseifte Bromid argentometrisch nach Volhard bestimmt. Die verwendete Azidoverbindung war frei von Azid- und Bromidion. Als Mittelwert von 4 Versuchen resultierte ein Bromgehalt von 6,6%.

Die nach Versuch 1 dargestellten rohen Präparate des 1-Phenyl-1-azido-2,3-propandiols (III) dürften somit noch zirka 7,5% unverändertes Zimtalkoholbromhydrin enthalten.

d) *Zeitliche Verfolgung der Perjodsäurespaltung des 1-Phenyl-1-azido-2,3-propandiols (III)*: Das nach Versuch 2 in 7stünd. Reaktion erhaltene rohe (III) wurde, nachdem vorher ermittelt worden war, daß Perjodsäure auf Azidoverbindungen (Benzylazid) ohne Wirkung ist, in 10 ccm Äthanol gelöst und mit 50 ccm HJO₄-Lösung (1 ccm = 2,85 mg HJO₄) versetzt; dabei war leichte Trübung bemerkbar. Nachdem das Reaktionsgemisch bei Zimmertemp. eine bestimmte Zeit gestanden war, wurde mit 0,1 n As₂O₃ zurücktitriert.

Nach 3 Stdn. war kein weiterer Verbrauch an Oxydationsmittel feststellbar. Der Verbrauch selbst betrug, angenommen, es liege reines Phenylazidopropandiol vor, 66% d. Th.

Versuch 3: Präparative Perjodatspaltung des 1-Phenyl-1-azido-2,3-propandiols (III) und Isolierung der dabei entstandenen Produkte.

a) *Spaltung*: 1,10 g rohes (III) wurde in 9 ccm Dioxan gelöst, 11 ccm 10%ige NaJO₄-Lösung sowie 5,5 ccm 25%ige H₂SO₄ zugegeben und 1 Std. bei 20° stehen gelassen. Sodann wurde das Reaktionsgemisch mit 30 ccm Wasser verdünnt und das ausfallende Öl 3mal mit je 15 ccm Äther extrahiert. (Die wäbr.-dioxanhaltige Phase wurde zur Isolierung des Formaldehyds verwendet; siehe b.) Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers verblieben 0,851 g eines unangenehm und nach Bittermandeln riechenden, bräunlichen Öles (IV), dessen Azidreaktion — nach Betupfen einer Probe mit konz. H₂SO₄ (starke Gasentwicklung und Zersetzung) — positiv war.

b) *Formaldehyd*: Ein aliquoter Teil (1/10) der wäbr.-dioxanhaltigen Phase wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung neutralisiert und zur Zerstörung der überschüssigen HJO₄ mit 5 ccm 1 m As₂O₃, 2 g NaHCO₃ und 5 ccm 20%iger KJ-Lösung versetzt und 15 Min. stehengelassen¹⁴. Sodann wurde mit Eisessig auf pH = 5 angesäuert und mit 10 ccm alkohol. Dimedonlösung (75 mg pro ccm) versetzt, wobei beim Kühlen und Kratzen mit dem Glasstab Kristalle abgeschieden wurden. Nach 3stünd. Stehen im Eisbad konnten 0,114 g Formaldimethon (68% d. Th.) vom Schmp. 187 bis 189° gewonnen werden; die Mischprobe zeigte keine Depression.

¹⁵ Th. Curtius, Ber. dtsh. chem. Ges. **55**, 1565 (1922).

¹⁶ Th. Curtius und A. Darapsky, J. prakt. Chem. **63**, 428 (1901); Ber. dtsh. chem. Ges. **35**, 3229 (1902).

c) *Benzaldehyd*: 0,807 g rohes ätherlösliches Spaltprodukt (IV) wurden in 10 ccm Wasser suspendiert und einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Das Destillat (zirka 10 ccm) wurde mit Essigsäure auf pH = 5 angesäuert und mit 3 ccm alkohol. Dimedonlösung versetzt. Es konnten nach 5stünd. Einstellen in das Eisbad 24 mg Benzaldimethon vom Schmp. 193 bis 195° isoliert werden. Mischprobe zeigte keine Depression.

Versuch 4: Reduktion des nicht isolierten Phenyl-azido-acetaldehyds (IV) mit $LiAlH_4$ zu (V).

1,021 g des nach Versuch 3a erhaltenen ätherlöslichen Spaltproduktes (IV), in welchem der Azidophenylacetaldehyd (IV) angenommen wird, wurden in 20 ccm absol. Äther gelöst und zu einer Lösung von 1,018 g $LiAlH_4$ (0,027 Mol) in 40 ccm absol. Äther bei Zimmertemp. langsam zutropfen gelassen. Nach 2stünd. Rückflußerhitzen (Feuchtigkeitsausschluß, Wasserbad) wurde der Komplex vorsichtig und unter Eiskühlung mit 15 ccm Eiswasser zersetzt und mit verd. HCl auf kongosaure Reaktion gebracht. Die abgetrennte Ätherphase enthielt 0,073 g braunes Öl. Die wäbr.-salzsaure Lösung wurde unter Kühlung in Öllauge eingerührt und die basischen Anteile 4mal mit je 30 ccm Äther extrahiert. Die vereinigten und getrockneten Ätherextrakte ergaben nach dem Abziehen des Lösungsmittels 0,442 g öligen Trockenrest. Aus der absol. Ätherlösung des Trockenrestes wurde durch trockenes HCl-Gas das Hydrochlorid gefällt, 0,327 g.

Zur Analyse wurde das Hydrochlorid aus Alkohol-Essigester umkristallisiert und 24 Stdn. bei 105° und 3 Torr getrocknet. Die erhaltenen Kristalle schmolzen bei 135 bis 137° zur trüben Flüssigkeit, woraus wieder Kristalle wuchsen, die bei 145 bis 147° durchschmolzen.

$C_8H_{12}ONCl$ (173,64). Ber. C 55,33, H 6,96, N 8,07, Cl 20,42.
Gef. C 55,66, H 6,37, N 7,97, Cl 20,14.

Ein Mischschmp. mit dem über das ω -Oxy-acetophenonoxim (VI) hergestellten β -Oxy- α -phenyläthylamin-HCl (V), welches dieselben Eigenschaften beim Schmelzvorgang zeigte, ergab keine Depression.

Versuch 5: Darstellung des β -Oxy- α -phenyläthylamins (V) aus ω -Oxy-acetophenonoxim (VI).

0,98 g ω -Oxy-acetophenonoxim (0,0065 Mol) (VI)^{17, 18} wurden in 20 ccm absol. Äther gelöst und zu einer Suspension von 1,2 g $LiAlH_4$ (0,032 Mol)¹⁹ in 40 ccm Äther tropfen gelassen. Nach 3stünd. Rückflußerhitzen wurde unter Eiskühlung mit 15 ccm Eiswasser und 5 ccm HCl (1:1) vorsichtig zersetzt. Die abgetrennte Ätherphase enthielt 28 mg öligen Trockenrest. Die wäbr.-salzsaure Lösung wurde unter Kühlung in Öllauge eingerührt und die Basen mit Äther 4mal mit je 25 ccm extrahiert. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers verblieb ein öliges Rückstand (0,489 g). Aus der Lösung des Rückstandes in Essigester wurde durch Einleiten von trockenem HCl-Gas unter Kühlung das Hydrochlorid des β -Oxy- α -phenyläthylamins (V) gefällt. Schmp. nach Umlösen (wie vorstehend angegeben) 145 bis 147°; Ausbeute 0,465 g (41% d. Th.).

¹⁷ V. Meyer und E. Nägeli, Ber. dtsh. chem. Ges. 16, 1623 (1883).

¹⁸ S. Gabriel und J. Colman, Ber. dtsh. chem. Ges. 47, 1867 (1914).

¹⁹ E. Larsson, Svensk Kem. Tidskr. 61, 242 (1949); zit. nach Chem. Abstr. 44, 1898 (1950).

Versuch 6: Katalytische Hydrierung von (IV).

Hierzu wurden 3,139 g (IV) (0,02 Mol) in 50 ccm Alkohol gelöst, mit 2,0 ccm konz. HCl (1 Äquivalent) und mit 0,8 g 10%iger Pd-Kohle versetzt und $6\frac{1}{2}$ Stdn. bei Normalbedingungen hydriert. Der Vakuumeindampfrest des Katalysatorfiltrats wurde in Äther suspendiert und 3mal mit je 10 ccm verd. HCl ausgeschüttelt. Aus den stark alkalisierten, wäßr. Anteilen wurden durch Äther 0,478 g ölige Basen isoliert, die aber weder selbst kristallin erhalten noch in ein kristallisiertes Derivat übergeführt werden konnten.

Aus der im Äther verbliebenen N-freien Neutralfraktion (*Lassaigne*-Probe negativ) (1,655 g neben 0,126 g harzigen Produkten) konnte durch Benzoylierung nach *Schotten-Baumann* oder *Einhorn* ein kristallines Produkt (1,21 g) vom Schmp. 49 bis 51° erhalten werden. Vermutlich handelt es sich um das Dibenzoat des Phenylpropan-1,3-diols, welches bei 51° schmelzen soll¹¹.

Versuch 7: Kein Umsatz des (II) mit NaN_3 in saurer Lösung.

4 g rohes (II) (0,017 Mol) wurden in 30 ccm Alkohol gelöst und mit 2,331 g NaN_3 (0,036 Mol) versetzt und das Gemenge mit Wasser und n HCl auf pH = 5 bis 6 eingestellt. Das Reaktionsgemisch wurde im Wasserbad unter Rückflußkühlung 6 Stdn. erhitzt. Ein aliquoter Teil wurde mit NaHCO_3 schwach alkalisch gemacht und nun das NaN_3 jodometrisch bestimmt. Es war kein Verbrauch an NaN_3 festzustellen.

Dasselbe Ergebnis zeigte ein Versuch, der mit HCl auf pH = 2 bis 3 eingestellt worden war.

Nach Beendigung der Reaktion wurde der Alkohol im Vak. abgezogen, mit Wasser verdünnt und 5mal mit je 30 ccm Äther extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet und der Äther abdestilliert. Als Rückstand verblieben in beiden Ansätzen zirka 86% des eingesetzten (II).

Versuch 8: Umsatz von (II) mit NH_3 zu (VII)⁸.

Es wurden 4 g (II) (0,017 Mol) mit 10 ccm bei 0° gesättigtem ammoniakal. Äthanol und 100 ccm 28%iger wäßr. Ammoniak im Autoklaven 16 Stdn. auf 100° erhitzt. Darauf wurde das Filtrat des verharzten Reaktionsgemisches mit Essigester extrahiert. Der Eindampfrest des Essigesters (0,168 g braunes Öl) wurde mit 5 Tropfen konz. HCl versetzt und das Wasser durch wiederholte Aufnahme mit absol. Alkohol-Benzol und Verdampfen im Vak. entfernt. Zuletzt wurde mit 2 ccm n-Propanol aufgenommen und zur Kristallisation gestellt. Es konnten so 65 mg (1,8% d. Th.) einer bei 223 bis 225° schmelzenden Verbindung erhalten werden. *M. C. Rebstock* et al.³ geben Schmp. 216 bis 217° an.

Versuch 9: Katalytische Hydrierung des 1-Phenyl-1-azido-2,3-propandiols (III) zu (VII) in saurer Lösung.

16,42 g (III) (0,085 Mol) wurden in 100 ccm reinem Alkohol gelöst und mit 7,5 ccm konz. HCl (0,088 Mol) und 4 g frischer Pd-Kohle (10%ig) versetzt. Nach 6stünd. Schütteln in einer Wasserstoffatmosphäre (5 atü) wurde das Katalysatorfiltrat im Vak. zur Trockene gebracht und zur Entfernung der letzten Wasserreste mehrmals mit absol. Alkohol-Benzol aufgenommen und im Vak. verdampft. Schließlich wurde aus zirka 15 ccm absol. n-Propanol 2mal umgelöst und das Hydrochlorid als bei 224 bis 225° schmelzende Kristalle erhalten. Nach Mischprobe ident mit dem aus Versuch 8 erhaltenen Hydro-

chlorid. Ausbeute 3,92 g reines (VII). Die durch starkes Alkali abgeschiedene, mit Essigester aufgenommene Base schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Essigester-Petroläther bei 134 bis 135°.

Versuch 10: Katalytische Hydrierung von (III) in ammoniakal. Äthanol zu (VII).

9 g (III) (0,046 Mol) wurden in 50 ccm mit Ammoniak gesättigtem Äthanol gelöst, 3 g 10%ige Pd-Kohle zugesetzt und in einer Druckbirne 7 Stdn. unter 5 atü Wasserstoff bei 20° geschüttelt. Darauf wurde das Katalysatorfiltrat zur Trockene verdampft und noch mehrmals mit je 20 ccm Wasser aufgenommen und im Vak. verdampft, bis kein NH₃-Geruch mehr wahrnehmbar war. Das braune Öl (6,42 g) wurde mit 3 ccm konz. HCl versetzt und das Wasser durch wiederholte Aufnahme in absol. Alkohol-Benzol und Verdampfen im Vak. entfernt. Der Trockenrest wurde in 12 ccm n-Propanol aufgenommen, vom NH₄Cl filtriert und in Eis gestellt. Die auskristallisierenden filzigen Nadelchen zeigten nach dem Waschen mit n-Propanol und absol. Äther einen Schmp. von 224 bis 225°. Mischprobe 223 bis 225°; Ausbeute 4,81 g.

Versuch 11: Reduktion des 1-Phenyl-1-azido-2,3-propandiols (III) mit LiAlH₄ zu (VII).

2,1 g (III) (0,011 Mol) wurden in 30 ccm absol. Äther gelöst und zu einer Lösung von 1 g LiAlH₄ (0,026 Mol) in 40 ccm absol. Äther langsam zutropfen gelassen. Nach 2stünd. Rückflußerhitzen (Feuchtigkeitsausschluß) am Wasserbad wurden unter Außenkühlung zirka 10 ccm Eiswasser und 10%ige Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion zugefügt, durchgeschüttelt und getrennt. Die wäßr. Phase wurde nun in Öllauge eingerührt und die abgeschiedenen Basen mit Äther extrahiert. Die Basenfraktion (0,8103 g) wurde in 4 ccm Essigester aufgenommen und durch Einleiten von trockenem HCl-Gas das Hydrochlorid gefällt. Es wurden 0,884 g mit Essigester gewaschene und getrocknete Kristalle erhalten, die nach Schmp. und Mischprobe ident mit der in den vorstehenden Versuchen (9 und 10) erhaltenen Verbindung waren.