

α -Chlor- β -methylmercapto- γ -acetylmercapto-valeriansäure-äthylester (XVI): Zu 81 g (0.4 Mol) γ -Acetylmercapto- α -pentensäure-äthylester werden bei -20° unter kräftigem Rühren 33 g (0.4 Mol) frisch hergestelltes Methylschwefelchlorid tropfenweise innerhalb von 2 Stdn. gegeben und das Gemisch noch einige Stunden gerührt. Dann wird i. Vak. der Wasserstrahlpumpe auf 100° erhitzt, um aus Nebenreaktionen herrührenden Chlorwasserstoff zu entfernen. Es wird bei 0.01 Torr destilliert. Es ist darauf zu achten, daß durch sehr gutes Vakuum die Destillationstemperatur nicht über 100° ansteigt. Ausb. 57 g (50% d. Th.) einer hellgelben, viscosen Flüssigkeit vom Sdp._{0.01} 97° . Der Geruch ist dem Ausgangsmaterial ähnlich, aber wesentlich schwächer. Es gelang auch durch mehrmalige Destillation nicht, die Verbindung völlig farblos zu erhalten. 22 g (27 d. Th.) des Ausgangsmaterials werden zurückgewonnen. d_{20}^{20} 1.2046, $n_D^{18.5}$ 1.5196.

$C_{10}H_{17}O_3ClS_2$ (284.8) Ber. C 42.13 H 6.02 Cl 12.45 S 22.51

Gef. C 41.80 H 5.95 Cl 12.05 S 23.18

180. Alfred Dornow und Hans Theidel: Neuere Ergebnisse bei Hydrierungen von α -Ketonitrilen und Isonitrosoketonen mit Lithiumaluminiumhydrid (Reduktionen mit $LiAlH_4$, IX. Mitteil.)¹⁾

[Aus dem Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover]

(Eingegangen am 4. Mai 1955)

Die Umsetzung von α -Ketonitrilen und Isonitrosoketonen mit $LiAlH_4$ führt in guter Ausbeute zu den entsprechenden Aminoalkoholen. Die partiellen Reduktionen von α -Ketonitrilen bei tieferer Temperatur ergaben als Nebenprodukt *N*-acylierte Aminoalkohole, eine Feststellung, die uns veranlaßte, α -Ketonitrile als spezifische Acylierungsmittel für Aminogruppen einzuführen. Als Nebenprodukte bei der partiellen Reduktion von Isonitrosoketonen entstehen *N*-Oximäther.

Zur Darstellung von Aminoalkoholen vom Typ des Phenyläthanolamins (2-Amino-1-phenyl-äthanol-(I)) – die pharmakologisch von Interesse sind – haben wir α -Ketonitrile und Isonitrosoketone mit Lithiumaluminiumhydrid in indifferenten Lösungsmitteln vollständig hydriert. Dieses Verfahren²⁾ hat gegenüber den älteren Methoden den Vorteil der experimentellen Einfachheit. Auf diese Weise wurden folgende reinen primären Amine erhalten: Phenyläthanolamin (I); [4-Brom-phenyl]-äthanolamin (II); [4-Methoxy-phenyl]-äthanolamin (III); [4-Fluor-phenyl]-äthanolamin (IV); Pyridyl-(3)-äthanolamin (V).

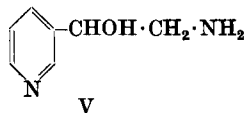


I: R = H

II: R = Br

III: R = OCH₃

IV: R = F



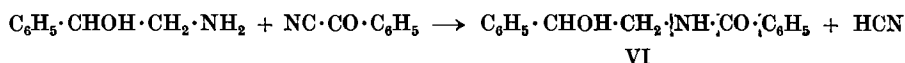
Wir wollten nun prüfen, ob es möglich ist, durch partielle Reduktion von α -Ketonitrilen mit Lithiumaluminiumhydrid in indifferenten Lösungsmitteln bei niedriger Temperatur zu den sonst schwer zugänglichen α -Oxyaldehyden

¹⁾ VIII. Mitteil.: A. Dornow u. K. J. Fust, Chem. Ber. 87, 985 [1954].

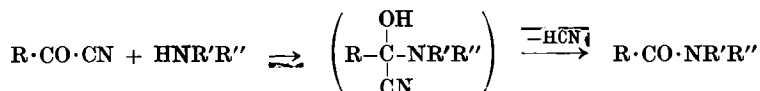
²⁾ Dtsch. Bundes-Pat. 887 652 vom 28. 10. 1951; Klasse 12q; Gruppe 3221.

zu gelangen. Die in den α -Ketonitrilen vorhandenen funktionellen Gruppen – Carbonyl- und Nitrilgruppe – unterscheiden sich in ihrer Reaktionsfähigkeit ausreichend stark, denn die in der C=N-Gruppe herrschende Polarität ist geringer als die in der Carbonylgruppe. Wir versuchten daher, Bedingungen aufzufinden, um die Hydrierung nur bis zu der Stufe des Aldimins durchzuführen und durch Hydrolyse den α -Oxyaldehyd zu erhalten³⁾.

Es gelang uns jedoch nicht, trotz vielfacher Variation der Versuchsbedingungen mit der berechneten Menge Lithiumaluminiumhydrid (auch LiBH_4 wurde verwandt) im Temperaturbereich zwischen -70° und 0° aus Benzoylcyanid den Mandelaldehyd zu erhalten. Statt dessen trat schon bei tiefer Temperatur Spaltung zu Benzaldehyd und Cyanwasserstoff ein. Bei Temperaturen zwischen -30° und 0° entsteht dagegen bei der gleichen Hydrierung neben dem Phenyläthanolamin (I) in sehr geringer Menge ein Stoff der Zusammensetzung $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$, der sich als 2-Benzamino-1-phenyl-äthanol-(1) (VI) erwies. Dieses Säureamid dürfte durch Umsetzung von wenig nicht angegriffenen Benzoylcyanid mit dem durch vollständige Reduktion gebildeten Phenyläthanolamin entstanden sein.



Diese Feststellung veranlaßte uns zu überprüfen, ob allgemein α -Ketonitrile als Acylierungsmittel für Amine geeignet sind. Wir fanden⁴⁾, daß diese Ketonitrile glatt in Lösung mit Aminen unter Blausäureabspaltung reagieren. Nach einfacher Aufarbeitung – Abdampfen des Lösungsmittels – werden die reinen Amide in meist guter Ausbeute erhalten⁵⁾. Das bei diesen Acylierungen durch den nucleophilen Angriff auf die Carbonylgruppe des α -Ketonitrils sicherlich entstehende Oxynitril ist im basischen Medium instabil und bildet Säureamid und Cyanwasserstoff nach folgendem Reaktionsschema⁶⁾:



Damit wird deutlich, daß man im Gegensatz zur Schotten-Baumannschen bzw. Einhornschen Methode keine basischen Mittel zuzusetzen braucht, da der p_{H} -Wert bereits im basischen Gebiet liegt. So ist es möglich, auch solche Verbindungen zu acylieren, die gegen Wasser, starke Alkalien oder andere säurebindenden Stoffe empfindlich sind bzw. bei denen ein Eintritt des Py-

³⁾ Aus dem Trifluoracetonitril entsteht durch eine derartige partielle Reduktion der Trifluoracetaldehyd. A. L. Henne, R. L. Allen u. R. Pelley, J. Amer. chem. Soc. **72**, 3370 [1950].

⁴⁾ A. Dornow u. H. Theidel, Angew. Chem. **66**, 605 [1954].

⁵⁾ Die uns erst spät zugänglich gewordene Arbeit von J. Gardent, C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. **236**, 2249 [1953], befaßt sich mit der auf anderem Wege gefundenen Acylierungseigenschaft des Benzoylcyanids; das Reagens wird dort in essigsaurer Lösung mit sehr geringen Ausbeuten und einmal unter Zusatz von Pyridin angewandt. Es gelang uns nicht, wie dort beschrieben, Acylierungen mit Isonitrosoketonen auszuführen.

⁶⁾ Vergl. J. Thesing u. D. Witzel, Chem. Ber. **88**, 117 [1955].

ridins in das Molekül erfolgen könnte⁷⁾. Bei der Acylierung von Benzimidazol mit Benzoylcyanid ist ein Überschuß der Base nicht erforderlich, wie das bei der Behandlung mit Benzoylchlorid der Fall ist, um die entstehende Salzsäure zu binden.

Nach unserer Methode der Acylierung mit α -Ketonitrilen werden bei den untersuchten Aminoalkoholen vom Typ des Phenyläthanolamins nur die an der prim. und sek. Aminogruppe acylierten Derivate erhalten, selbst dann, wenn das Reagens im Überschuß verwendet wird. Werden dagegen Lösungsmittel mit Siedepunkten über 100°, wie z. B. Dimethylformamid, Sdp. 153°, benutzt, so bilden sich die *O,N*-Dibenzoylderivate, wie das am L-Ephedrin gezeigt wurde. Eine Ausnahme stellt das 3-Trichlor-1-amino-propanol-(2)

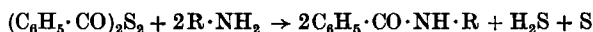


dar, dessen alkoholische Gruppe auch bei der Siedetemperatur des Dimethylformamids nicht angegriffen wird. Wahrscheinlich verhindert hier die starke positivierende Wirkung der Cl_3C -Gruppe die *O*-Acylierung dadurch, daß die Basizität des Alkoholatsauerstoffs herabgesetzt wird.

Die Darstellung von *N*-Acetylderivaten mit Acetylcyanid kann nach dem gleichen Prinzip wie die Benzoylierung ausgeführt werden. Allerdings ist Acetanhydrid vorzuziehen, da Acetylcyanid ziemlich unbeständig ist. Von Interesse dürfte dagegen in Hinblick auf Verbindungen vom Typ des Chloromycetins die Dichloracetylierung von prim. und sek. Aminogruppen sein, da Dichloracetylcyanid leicht darstellbar und durchaus beständig ist.

Erwartungsgemäß acylieren α -Ketonitrile phenolische Gruppen nicht; erst unter extremen Bedingungen – Abwesenheit eines Lösungsmittels, hohe Temperatur – tritt in geringem Umfang eine Reaktion ein.

Die α -Ketonitrile können in der Regel als selektive Acylierungsmittel für prim. und sek. Amine angesehen werden. Ihre Wirksamkeit ist an die Basizität der Reaktionspartner gebunden. Nur wenn den Aminogruppen stark positivierende Gruppen benachbart sind, die infolge ihres F-Effektes die Basizität der NH_2 - bzw. *NHR*-Gruppe herabsetzen, tritt keine Acylierung ein. Dieses wurde z. B. bei dem 2,4-Dinitro-1-methylamino-benzol*) festgestellt. Gewisse Ähnlichkeit mit den Eigenschaften der α -Ketonitrile haben die von M. Bergmann⁸⁾ eingeführten Sulfide, z. B. Dibenzoyldisulfid, das normalerweise alkoholische und phenolische Gruppen nicht angreift. Nachteilig wirkt sich bei diesen Reaktionen das Auftreten von Schwefel aus:



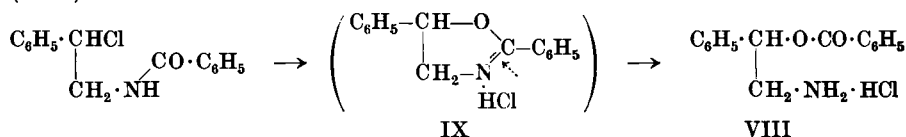
Bei der Strukturaufklärung des aus der partiellen Hydrierung mit Lithiumaluminiumhydrid stammenden Nebenproduktes $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$, des 2-Benzoylamino-1-phenyl-äthanol-(1) (VI), stellten wir fest, daß die Verbindung gegen verdünnte Mineralsäuren zwar beständig ist, aber durch wenig konz. Salzsäure in siedender alkoholischer Lösung in den Stoff der Zusammensetzung $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2 \cdot \text{NCl}$ (VIII) übergeführt wird. Hierbei hat eine intramolekulare Benzoylwanderung stattgefunden. Solche Vorgänge waren u. a. am β -Chloräthyl- β -phenyl-

⁷⁾ G. Heller u. W. Tischner, Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 2574 [1910].

^{*)} Freundlicherweise von Hrn. Prof. Dr. W. Awe zur Verfügung gestellt.

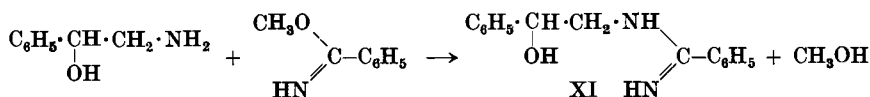
⁸⁾ M. Bergmann, R. Ulpts u. F. Camacho, Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 2805 [1922].

amin und am β -Chloräthyl- α -phenyl-amin beobachtet worden^{9, 10}). F. Wolfheim⁹) hatte aus dem α -Chlor- β -benzamino- α -phenyl-äthan durch Kochen mit 90-proz. Alkohol das Hydrochlorid des β -Benzoyloxy- β -phenyl-äthylamins (VIII) erhalten:

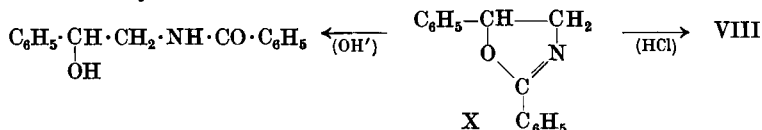


Diese *O*-Acylverbindung ist mit unserem Produkt $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{NCl}$ identisch. Wahrscheinlich verläuft auch unsere Reaktion ebenfalls über die Stufe des 2.5-Diphenyl-oxazolin-hydrochlorids (IX), das dann zwischen C und N gespalten wird unter Bildung von VIII. Damit wird gezeigt, daß auch bei diesen Aminoalkoholen mit zum Kern in α - und β -Stellung befindlichen Oxy- und prim. Aminogruppen in der beschriebenen Weise *O*-Acylderivate aus *N*-Acylderivaten dargestellt werden können.

Um die Auffassung von der Benzoylwanderung über die Stufe des 2.5-Diphenyl-oxazolin-hydrochlorids zu stützen, stellten wir uns, in Analogie zu Arbeiten von R. Cornforth¹¹), zunächst das 2.5-Diphenyl-oxazolin (X) aus Phenyläthanolamin-hydrochlorid und Benzimido-methylester dar. Nach der Vorschrift von Barber¹²), der die Darstellung von Oxazolinderivaten aus freien Aminoalkoholen und Imidoestern beschreibt, war dies nicht möglich, da Imidoester im basischen Medium – ähnlich wie Ester – zur Substitution der Alkoxygruppe neigen und ein Amidin bilden (XI):



Das 2.5-Diphenyl-oxazolin (X) ergab bei der alkalischen Verseifung 2-Benzamino-1-phenyl-äthanol-(1), durch Behandlung mit Salzsäure in alkoholischer Lösung entsteht wie erwartet das Hydrochlorid VIII.



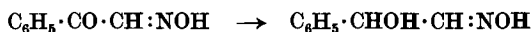
⁹) F. Wolfheim, Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 1440 [1914]. Es ist nicht ausgeschlossen, daß hierbei auch halbacetalähnliche (aldehydammoniakartige) Verbindungen als Zwischenprodukte auftreten können. Vergl. u. a. E. E. v. Temelen, J. Amer. chem. Soc. **73**, 5773 [1951].

¹⁰) S. Gabriel, Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 1870 [1914]; vergl. G. Fodor u. J. Kiss, Nature [London] **163**, 287 [1949]; G. Fodor, J. Kiss u. I. Salley, J. chem. Soc. [London] **1951**, 1858; G. Fodor u. J. Kiss, Nature [London] **164**, 917 [1949]; J. Amer. chem. Soc. **72**, 3495 [1950]; Research **4**, 339 [1951]; G. McCasland, J. Amer. chem. Soc. **73**, 2295 [1951]; A. Nickon u. L. F. Fieser, ebenda **74**, 5566 [1952]; P. F. Smith u. W. H. Hartung, ebenda **75**, 3859 [1953]; W. Schoeller u. J. Jonas, Franz. Pat. 1067814; T. Taguchi u. M. Kojima, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **1954**, 1133.

¹¹) R. H. Cornforth u. J. W. Cornforth, J. chem. Soc. [London] **1947**, 96.

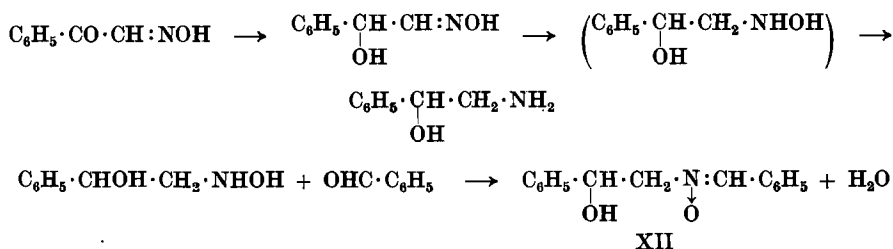
¹²) Barber u. Mitarbb., C.P.S. 66, May 24th, 1944. Zitiert bei D. F. Elliott, J. chem. Soc. [London] **1949**, 590.

Der ursprüngliche Plan, α -Oxyaldehyde darzustellen, veranlaßte uns, eine Arbeit zu überprüfen¹³⁾, nach der durch partielle Hydrierung von Isonitrosoacetophenon mit Lithiumaluminiumhydrid das Oxim des Mandelaldehyds erhalten wurde. Die Herstellung des Oxims gelang uns auch mit befriedigender Ausbeute bei -5° bis 0° :



Doch konnten wir dieses Aldoxim mit verschiedenen konzentrierten Säuren nicht zum Aldehyd verseifen.

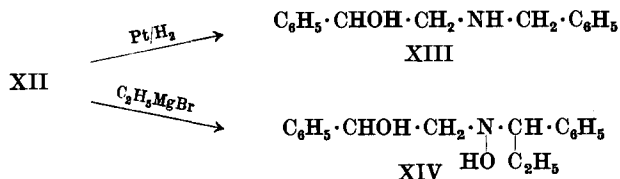
Bei den partiellen Hydrierungen von Isonitrosoacetophenon mit etwa äquimolaren Mengen Lithiumaluminiumhydrid bei etwa 0° fanden wir neben Phenyläthanolamin (I) einen zweiten Stoff von der Zusammensetzung des 2-Benzamino-1-phenyl-äthanol, jedoch mit anderen Eigenschaften. Es lag die Vermutung nahe, daß es sich um ein Umsetzungsprodukt des intermediär entstehenden Hydroxylaminderivates mit dem durch Nebenreaktionen entstandenen Benzaldehyd, also einen *N*-Oximäther der Struktur XII, handelt:



Eine unter gleichen Bedingungen ausgeführte partielle Reduktion des *p*-Brom-isonitrosoacetophenons ergab in geringer Ausbeute eine Verbindung entsprechender Zusammensetzung.

Um die Konstitution von XII zu beweisen, versuchten wir, diesen Stoff einer Beckmannschen Umlagerung mittels Acetanhydrids zu unterwerfen, in dessen bisher mit negativem Ergebnis.

Dagegen gelang die katalytische Hydrierung nach Adams zum 2-Benzylamino-1-phenyl-äthanol-(1) (XIII) und die Umsetzung mit Äthylmagnesiumbromid zum β, β' -Hydroxylaminderivat (XIV), wodurch die angenommene Struktur bewiesen wurde. Die Verbindung XIV reduziert ammoniakalische Silbersalzlösung.



Für die Überlassung von Chemikalien danken wir den Farbenfabriken Bayer, Werk Elberfeld, insbesondere Hrn. Direktor Prof. Dr. Mietzsch.

¹³⁾ M. H. Felkin, C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. 230, 304 [1950].

Beschreibung der Versuche

2-Amino-1-phenyl-äthanol-(1) (I): In einem mit KPG-Rührer, Tropftrichter, Rückflußkühler versehenen Rundkolben gaben wir zu einer äther. Lösung von 2.7 g (0.071 Mol) LiAlH_4 unter dauerndem Rühren während 45 Min. bei etwa 20° eine Lösung von 9.2 g (0.07 Mol) Benzoylcyanid in etwa 250 ccm Äther tropfenweise hinzu, erhitzen das Reaktionsgemisch 2 Stdn. unter weiterem Rühren zum Sieden und zersetzten dann den Metallkomplex mit 3 ccm Wasser. Nach 3stdg. Extraktion der Metallhydroxyde mit dem feuchten Äther unter Zusatz von 10% des Volumens an Methanol wurde das Lösungsmittel abgedampft und das erhaltene Öl über Diphosphorpentoxyd i. Vak. getrocknet. Im Verlauf von einigen Stunden kristallisierte das 2-Amino-1-phenyl-äthanol-(1) aus; Schmp. 56–57° (aus Benzol/Petroläther). Ausb. 7.6 g (79.5% d. Th.). Das Hydrochlorid schmilzt bei 212°¹⁴).

2-Amino-1-[*p*-brom-phenyl]-äthanol-(1) (II): Zu einer äther. Lösung von 0.92 g (0.024 Mol) LiAlH_4 wurde die äther. Lösung von 5.5 g (0.024 Mol) *p*-Brom-isonitrosoacetophenon in 100 ccm Äther zugetropft und die Hydrierung in ähnlicher Weise, wie im vorigen Versuch beschrieben, durchgeführt. Wir erhielten nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol/Äther 2.8 g (53.5% d. Th.) des 2-Amino-1-[*p*-brom-phenyl]-äthanol-(1) vom Schmp. 115–116°.

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ONBr}$ (216.08) Ber. N 6.47 Gef. N 6.50

Das Hydrochlorid schmilzt bei 252–253°.

$\text{C}_7\text{H}_9\text{ONBr}\cdot\text{HCl}$ (252.5) Ber. C 38.04 H 4.39 Gef. C 38.00 H 4.58

2-Amino-1-[*p*-methoxy-phenyl]-äthanol-(1) (III): Wie oben beschrieben, wurden 6.5 g (0.036 Mol) *p*-Methoxy-isonitrosoacetophenon in 120 ccm Äther mit 1.38 g (0.042 Mol) LiAlH_4 hydriert. Nach Fällung mit getrocknetem Chlorwasserstoff und Umkristallisieren aus Methanol/Äther erhielten wir 4.6 g = 62% des 2-Amino-1-[*p*-methoxy-phenyl]-äthanol-(1)-hydrochlorids vom Schmp. 171–172°¹⁵).

2-Amino-1-[*p*-fluor-phenyl]-äthanol-(1) (IV): Wie in den obigen Versuchen wurden 2.8 g (0.017 Mol) *p*-Fluor-isonitrosoacetophenon, gelöst in etwa 50 ccm Äther, mit 0.64 g (0.016 Mol) LiAlH_4 umgesetzt. Das Hydrochlorid von IV schmolz nach Umkristallisieren aus Methanol/Äther bei 242–243°. Ausb. 1 g (31% d. Th.). Die nur mäßige Ausbeute ist – wie auch bei dem unten beschriebenen Stoff V – auf hohe Adsorption des Aminoalkohols an den Metallhydroxyden zurückzuführen.

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ONF}\cdot\text{HCl}$ (191.6) Ber. C 50.14 H 5.78 Gef. C 50.35 H 5.82

2-Amino-1- β -pyridyl-äthanol-(1) (V): 2.1 g (0.014 Mol) Isonitrosomethyl- β -pyridyl-keton¹⁶) wurden in 100 ccm Äther suspendiert und innerhalb von 2 Stdn. die äther. Lösung von 1.0 g (0.026 Mol) LiAlH_4 in 80 ccm Äther tropfenweise zugegeben. Nach 4stdg. Rühren wurde der Metallkomplex und überschüss. LiAlH_4 mit 3 ccm Wasser zersetzt. Die Metallhydroxyde wurden mehrere Stunden mit dem feuchten Äther extrahiert; mit Chlorwasserstoff erhielten wir das aus Methanol umkristallisierte Hydrochlorid von V. Ausb. 0.23 g (8% d. Th.); Schmp. des auf anderem Wege dargestellten V 189 bis 190°¹⁶).

Partielle Tieftemperaturhydrierung von Benzoylcyanid mit LiAlH_4

In einem mit KPG-Rührer, kühlbarem Tropftrichter und Tieftemperaturthermometer versehenen Rundkolben gaben wir die äther. Lösung von 1.92 g (0.051 Mol) LiAlH_4 , die auf –60° abgekühlt war, im Verlaufe von 4 Stdn. unter dauerndem Rühren zu der auf –68° bis –70° abgekühlten äther. Lösung von 13.25 g (0.102 Mol) Benzoylcyanid in 250 ccm Äther. Das Reaktionsgemisch wurde dann bei der angegebenen Temperatur weitere 60 Stdn. gerührt und endlich mit 3 ccm Wasser der Metallkomplex zersetzt. Anschließend lösten wir die Metallhydroxyde mit gekühlter etwa 30-proz. Schwefelsäure,

¹⁴) K. Kindler u. W. Peschke, Arch. Pharmaz. **269**, 581 [1931].

¹⁵) K. W. Rosenmund, Ber. deutsch. chem. Ges. **46**, 1047 [1913].

¹⁶) H. O. Burrus u. Mitarbb., J. Amer. chem. Soc. **67**, 1470 [1945].

wobei sich das Reaktionsgemisch auf -10° erwärmte. Bei normaler Temperatur wurde die äther. Phase mit Natriumcarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingengt. Wir erhielten so 8.4 g eines fast farblosen Öles, das sich als Benzaldehyd erwies. Sdp. 178° ; Identifizierung als Phenylhydrazon und Thiosemicarbazon. Ausb. 78.5% d. Theorie.

Die partielle Tieftemperaturhydrierung von *p*-Methoxy-benzoylcyanid mit LiAlH_4 unter ähnlichen Bedingungen führte zum Anisaldehyd, der durch sein Phenylhydrazon identifiziert wurde.

2-Benzamino-1-phenyl-äthanol-(1) (VI): Zu einer äther. Lösung von 22.79 g (0.174 Mol) Benzoylcyanid in 350 ccm Äther setzten wir bei -10° bis -12° unter Rühren während $2\frac{1}{2}$ Stdn. 150 ccm einer 3.7 g (0.097 Mol) LiAlH_4 enthaltenden äther. Lösung tropfenweise zu. Das Reaktionsgemisch wurde noch 1 Stde. bei dieser Temperatur belassen und dann mit 2.5 ccm Wasser zersetzt. Im Verlauf der mehrstündigen Soxhlet-Extraktion schieden sich die Kristalle des 2-Benzamino-1-phenyl-äthanol-(1) (VI) in reiner Form ab. Schmp. $149-150^{\circ}$. Nach Umkristallisieren aus verd. Alkohol veränderte sich der Schmelzpunkt nicht. Ausb. 0.6 g (1.4% d. Th.). Die mit etwa 30-proz. Schwefelsäure bei einer ähnlichen Hydrierung vorgenommene saure Zersetzung des Metallkomplexes bot keine Vorteile und erhöhte die Ausbeute nicht.

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$ (241.3) Ber. C 74.66 H 6.27 N 5.81 Gef. C 74.78 H 6.32 N 5.85

Beispiele für die Acylierungsmethode mit α -Ketonitrilen

2-Benzamino-1-phenyl-äthanol-(1) (VI): 1 g 2-Amino-1-phenyl-äthanol-(1) (0.007 Mol) wurden in etwa 80 ccm Äther gelöst und mit der Lösung von 1.15 g Benzoylcyanid (0.009 Mol) in etwa 50 ccm Äther nach und nach versetzt. Das *N*-Benzoylderivat VI kristallisierte in reiner Form aus. Ausb. 1.6 g (89% d. Th.); Schmp. $149-150^{\circ}$ ¹⁴).

N-Benzoyl-*L*-ephedrin: 1 g *L*-Ephedrin (0.006 Mol) wurden in etwa 100 ccm Äther gelöst und mit der Lösung von 0.9 g Benzoylcyanid (0.007 Mol) in etwa 50 ccm Äther nach und nach versetzt. Nach wenigen Stunden kristallisierte das reine *N*-Benzoyl-*L*-ephedrin aus der mäßig eingengten Lösung aus. Ausb. 1.2 g (74.5% d. Th.); Schmp. 110° ¹⁷).

O,N-Dibenzoyl-*L*-ephedrin: 1 g *L*-Ephedrin (0.006 Mol) wurden in etwa 50 ccm Dimethylformamid gelöst, mit der Lösung von 2 g Benzoylcyanid in etwa 50 ccm Dimethylformamid vermischt und 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand aus verd. Methanol umkristallisiert. Ausb. 1.54 g (65% d. Th.); Schmp. $119-120^{\circ}$ ¹⁸).

3-Trichlor-1-benzamino-propanol-(2) (entspr. VII): 0.2 g Trichlor-amino-propanol (0.001 Mol), in 5 ccm Dimethylformamid gelöst, wurden mit 0.3 g (0.002 Mol) Benzoylcyanid in 3 ccm Dimethylformamid versetzt und 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand aus verd. Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.21 g (66% d. Th.); Schmp. $144-145^{\circ}$ ¹⁹).

2-[Dichloracetyl-amino]-1-*p*-nitrophenyl-propandiol-(1.3): 1 g 2-Amino-1-*p*-nitrophenyl-propandiol-(1.3) (0.005 Mol) wurden in etwa 75 ccm Tetrahydrofuran gelöst und mit der Lösung von 0.9 g Dichloracetylcyanid (0.007 Mol) in etwa 50 ccm Tetrahydrofuran versetzt, 2 Stdn. zum Sieden erhitzt und dann das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Das zurückgebliebene Öl kristallisierte langsam, und nach Umkristallisieren aus Wasser wurden 1.01 g des Chloromycetins (67% d. Th.) gewonnen; Schmp. $150-151^{\circ}$ ²⁰).

¹⁷) L. H. Welsh, J. Amer. chem. Soc. **71**, 3501 [1949].

¹⁸) E. R. Miller, Arch. Pharmaz. **240**, 489 [1902].

¹⁹) M. Compton u. H. Higgins, J. Amer. chem. Soc. **71**, 3230 [1949].

²⁰) Ng. Ph. Buu-Hoi u. Ng. H. Khôi, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. **280**, 967 [1950].

1-Benzoyl-benzimidazol: 1 g Benzimidazol (0.008 Mol), gelöst in etwa 50 ccm Aceton, wurden mit der Lösung von 1.2 g (0.009 Mol) Benzoylcyanid in etwa 50 ccm Aceton benzyliert. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielten wir durch Umkristallisation aus Ligroin das 1-Benzoyl-benzimidazol in einer Ausbeute von 1.28 g (68% d. Th.); Schmp. 92–93°²¹⁾.

Versuch zur Benzoylierung des 2,4-Dinitro-1-methylamino-benzols: 0.2 g 2,4-Dinitro-1-methylamino-benzol (0.001 Mol), in 30 ccm Benzol gelöst, wurden mit der Lösung von 0.15 g Benzoylcyanid (0.0011 Mol) vermischt und 6 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurde das Ausgangsmaterial unverändert zurückgewonnen.

Benzoylglycin (Hippursäure): 1 g Glycin-äthylester (0.01 Mol) wurden in etwa 40 ccm Tetrahydrofuran gelöst, mit 1.5 g Benzoylcyanid (0.015 Mol), gelöst in etwa 60 ccm Tetrahydrofuran, versetzt und $\frac{1}{2}$ Stde. zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurden 2.4 g Benzoylglycin-äthylester (48% d. Th.), Schmp. 59 bis 60°, isoliert und anschließend mit *n*-NaOH bei 20° zum *N*-Benzoylglycin verseift. Nach Ansäuern der Verseifungslösung wurde die Hippursäure, Schmp. 190–191°²²⁾, erhalten.

Hydrochlorid des β -Benzoyloxy- β -phenyl-äthylamins (VIII): 0.5 g 2-Benzamino-1-phenyl-äthanol-(1) (VI) (0.002 Mol) wurden in etwa 75 ccm Methanol gelöst, 3 ccm konz. Salzsäure (etwa 0.03 Mol) zugefügt und $2\frac{1}{2}$ Stdn. zum Sieden erhitzt. Das Lösungsgemisch wurde dann i. Vak. zur Trockne gedampft und der kristalline Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Wir erhielten 0.5 g (85% d. Th.) an VIII. Schmp. 199–200°⁹⁾.

$C_{15}H_{15}O_2N \cdot HCl$ (277.7) Ber. C 64.89 H 5.81 N 5.04 Gef. C 64.96 H 5.64 N 5.13

2,5-Diphenyl-oxazolin (X): 2.7 g 2-Amino-1-phenyl-äthanol-(1)-hydrochlorid (0.021 Mol) wurden in 9 ccm Wasser gelöst und mit der Lösung von 3 g Benzimido-methylester (0.022 Mol) in 10 ccm Äther suspendiert. Dieses Gemisch wurde bei etwa 20° 20 Stdn. geschüttelt, dann die Phasen getrennt, die äther. Lösung mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Äthers destillierten wir den Rückstand, ein hochviscoses Öl; Sdp.₁₅ 202–203°. Ausb. 3.14 g (91% d. Th.).

$C_{15}H_{13}ON$ (223.3) Ber. N 6.27 Gef. N 6.38

Bei der Verseifung des Stoffes X in methanolischer Lösung mit *n*-KOH bildete sich quantitativ 2-Benzamino-1-phenyl-äthanol-(1). Behandelt man dagegen die alkoholische Lösung mit konz. Salzsäure, so entsteht quantitativ die Verbindung VIII.

N-[2-Oxy-2-phenyl-äthyl]-benzamidin (XI): 0.45 g 2-Amino-1-phenyl-äthanol-(1) (0.003 Mol) und 0.5 g Benzimido-methylester (0.004 Mol), gelöst in etwa 60 ccm Äther, wurden 12 Stdn. bei 0° stehengelassen. Es kristallisierte das Amidin XI aus und wurde aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.6 g (78.5% d. Th.), Schmp. 175 bis 176°.

$C_{15}H_{16}ON_2$ (240.3) Ber. C 74.97 H 6.71 N 11.66 Gef. C 74.96 H 6.61 N 11.72

Mandelaldoxim: In der Apparatur, wie bei den partiellen Hydrierungen von Benzoylcyanid angegeben, wurde zu einer äther. Lösung von 6 g Isonitrosoacetophenon (0.04 Mol) in etwa 200 ccm Äther bei –15° unter Rühren während 3 Stdn. die Lösung von 0.8 g $LiAlH_4$ (0.021 Mol) in etwa 40 ccm Äther tropfenweise zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde noch 1 Stde. bei dieser Temperatur stehengelassen und dann mit 2 ccm Wasser zersetzt. Die Metallhydroxyde lösten wir in etwa 30-proz. Schwefelsäure und isolierten aus der äther. Phase in üblicher Weise das Mandelaldoxim, das aus Chloroform umkristallisiert wurde. Schmp. 96–97°; Ausb. 2.9 g (47.5% d. Th.). Gegen konz. Salzsäure ist die Verbindung in alkohol. Lösung bei etwa 70° beständig. Weder der Mandelaldehyd, noch dessen leicht entstehendes Umwandlungsprodukt, Benzoylcarbinol, konnten isoliert werden.

$C_8H_9O_2N$ (151.2) Ber. C 63.56 H 6.00 N 9.27 Gef. C 63.53 H 6.03 N 9.30

²¹⁾ E. Bamberger u. B. Berlé, Liebigs Ann. Chem. **273**, 360 [1901].

²²⁾ T. Posner u. J. Sichert, Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 3084 [1930].

N-[2-Oxy-2-phenyl-äthyl]-äther des Benzaldoxims (XII): In der oben angegebenen Apparatur wurde zu der äther. Lösung von 7.5 g Isonitrosoacetophenon (0.075 Mol) in etwa 300 ccm Äther bei -20° bis -17° unter Rühren während 5 Stdn. die Lösung von 1.43 g LiAlH_4 (0.038 Mol) in 120 ccm Äther zugetropft. Das Reaktionsgemisch ließen wir noch 12 Stdn. bei dieser Temperatur stehen und zersetzten dann mit 4 ccm Wasser. Im Verlauf der 10stdg. Extraktion mit dem feuchten Äther kristallisierten 0.48 g der Verbindung $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$ aus, weitere 0.15 g isolierten wir aus der mäßig eingeeengten Lösung. Ausb. 0.63 g (5.1% d. Th.). Schmp. $163-164^{\circ}$ (aus verd. Methanol).

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$ (241.3) Ber. C 74.66 H 6.27 N 5.81 Gef. C 74.96 H 6.39 N 5.99

Versuch der Beckmannschen Umlagerung der Verbindung XII: 0.25 g XII wurden in 1.3 g Acetanhydrid gelöst, vorsichtig bis nahe an den Siedepunkt erwärmt und kurze Zeit bei dieser Temperatur gehalten. Es trat keine exotherme Reaktion ein. Nach raschem Abkühlen wurde wie üblich aufgearbeitet. Das erwartete 2-Benzamino-1-phenyl-äthanol-(1) konnte nicht isoliert werden.

Katalytische Hydrierung der Verbindung XII zu 2-Benzylamino-1-phenyl-äthanol-(1) (XIII): 0.45 g (0.0018 Mol) der Verbindung XII, gelöst in 100 ccm Methanol, wurden nach Adams mit 80 mg PtO_2 versetzt und bei Normaldruck hydriert. Im Laufe 1 Stde. wurde etwa die ber. Menge Wasserstoff aufgenommen. Die Lösung wurde vom Katalysator getrennt, das Methanol i. Vak. entfernt und die reinen Kristalle der Verbindung XIII isoliert. Ausb. 0.315 g (74% d. Th.); Schmp. $102-103^{\circ}$.

• $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ON}$ (227.3) Ber. C 79.26 H 7.54 Gef. C 79.03 H 7.59

β -[2-Oxy-2-phenyl-äthyl]- β' -[1-phenyl-propyl]-hydroxylamin (XIV): 0.35 g (0.0014 Mol) der Verbindung XII wurden in 30 ccm Tetrahydrofuran gelöst und 5 ccm einer 0.0034 Mole enthaltenden Äthylmagnesiumbromid-Lösung bei 0° tropfenweise zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde dann noch $\frac{1}{2}$ Stde. zum Sieden erhitzt und schließlich mit 1 ccm Wasser zersetzt. Das Metallhydroxyd lösten wir mit konz. Ammoniumchloridlösung und isolierten nach der üblichen Aufarbeitung 0.195 g (49.5% d. Th.); Schmp. $113-114^{\circ}$.

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}$ (271.3) Ber. C 75.27 H 7.80 Gef. C 75.57 H 7.74

N-[2-Oxy-2-*p*-bromphenyl-äthyl]-äther des *p*-Brombenzaldoxims: Unter den gleichen Bedingungen, wie bei der Darstellung des Stoffes XII beschrieben, wurde die äther. Lösung von 8 g *p*-Brom-isonitrosoacetophenon (0.0351 Mol) in 350 ccm Äther mit 1 g LiAlH_4 (0.026 Mol), gelöst in 90 ccm Äther, partiell hydriert. Nach der Extraktion und dem mäßigen Einengen der Lösung erhielten wir 0.59 g der Verbindung $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{NBr}_2$, Schmp. $217-218^{\circ}$ (aus verd. Alkohol); Ausb. 0.59 g (4.2% d. Th.).

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{NBr}_2$ (399.1) Ber. C 45.12 H 3.28 Gef. C 44.90 H 3.25
