

ILSE HAGEDORN, ULRICH EHOLZER und HANS ETLING

Isonitrile, V*)

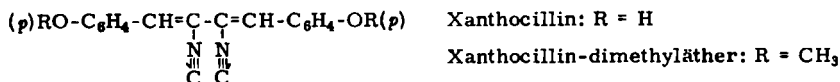
Darstellung von α,β -ungesättigten Isonitrilen, β -Keto- und β -Chlor-isonitrilen. Synthese des Xanthocillin-dimethyläthers

Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Freiburg i. Br.

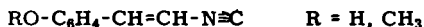
(Eingegangen am 16. Juli 1964)

Einige ω -Formylamino-acetophenone wurden mit Natriumborhydrid zu 2-Formylamino-1-phenyl-äthanolen-(1) reduziert, diese mit Phosphoroxychlorid in Pyridin behandelt. Es resultierten die entsprechenden β -Chlor- β -phenyl-äthyl-isonitrile. Nur in zwei Fällen entstanden durch HCl-Eliminierung Styrylisonitrile. Unter Anwendung der gewonnenen Erfahrungen gelang es, *N,N'*-Di-formyl-1.2-bis-[4-methoxy-benzoyl]-äthylendiamin in das α,β -ungesättigte 1.2-Di-isonitril Xanthocillin-dimethyläther umzuwandeln und damit die analytisch ermittelte Struktur des Antibiotikums durch eine übersichtliche Synthese zu bestätigen.

Im Hinblick auf die seinerzeit noch ausstehende Synthese des Oberflächenantibiotikums Xanthocillin^{1,2)}



wurden 1960 Versuche unternommen, vorerst einfache, dem halben Xanthocillinmolekül entsprechende α,β -ungesättigte Isonitrile herzustellen^{3,4)}.



Die früher am besten bewährten Methoden der Isonitrildarstellung — Umsetzung von Alkyljodid mit Silbercyanid⁵⁾ oder Kondensation von Amin mit Chloroform in Gegenwart von Base⁶⁾ — sind zur Gewinnung α,β -ungesättigter Isonitrile nicht geeignet.

Eine erfolgversprechende Möglichkeit schien uns in der Dehydratisierung von *N*-monosubstituierten Formamiden zu liegen, denn bei der Strukturermittlung des Xanthocillins¹⁾ war gefunden worden, daß sich sein bis-hydratisierter Dimethyläther durch Wasserabspaltung mit Benzolsulfochlorid in Pyridin wieder in das Di-isonitril überführen läßt.

*) Als I. — IV. Mitteilungen gelten I. c. 1, 2, 16, 18).

1) I. HAGEDORN und H. TÖNIES, Pharmazie 12, 570 [1957].

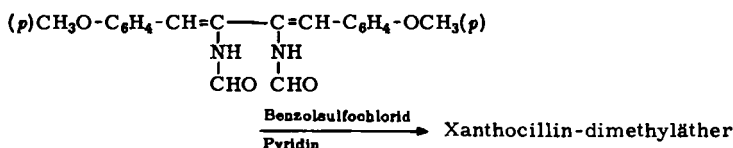
2) I. HAGEDORN, U. EHOLZER und A. LÜTTRINGHAUS, Chem. Ber. 93, 1584 [1960].

3) H. ETLING, Diplomarb. Univ. Freiburg i. Br. 1960.

4) H. ETLING, Dissertat., Univ. Freiburg i. Br. 1963.

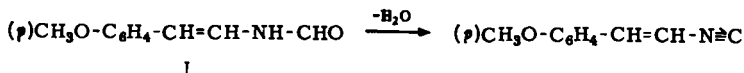
5) A. GAUTIER, Liebigs Ann. Chem. 146, 119 [1868].

6) A. W. HOFMANN, Liebigs Ann. Chem. 144, 114 [1867].



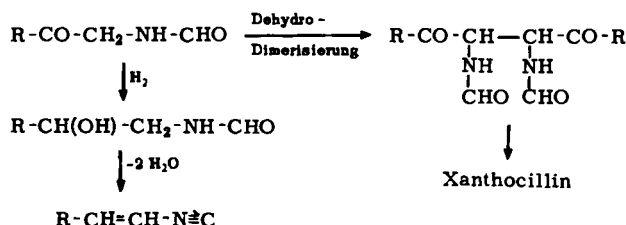
Später fand I. UGI⁷⁾, daß bei der Darstellung von Isonitrilen aus Formamiden Phosphoroxychlorid zu wesentlich besseren Ausbeuten führt und allgemeiner anwendbar ist als das von uns verwendete Sulfochlorid.

Der am nächsten liegende Syntheseschritt wäre demnach die Wasserabspaltung mit Säurechlorid in Base aus *N*-[4-Methoxy-styryl]-formamid (I) gewesen.



I ist das Antibiotikum Tuberin, dessen Synthese 1963 beschrieben worden ist⁸⁾. Sie gelang, ausgehend von 4-Methoxy-zimtsäurechlorid, über das Azid, Isocyanat und dessen Spaltung mit Ameisensäure.

Jedoch waren unsere Versuche auf die Synthese des Xanthocillins ausgerichtet, d. h., eine Vorstufe der α,β -ungesättigten Isonitrile mußte eine Möglichkeit zur oxydativen Dimerisierung⁹⁾ enthalten. Bei der Darstellung von I nach I. c.⁸⁾ ist sie nicht vorhanden, sie schien uns aber bei folgendem Reaktionsweg gegeben zu sein:



Die als Ausgangsmaterial benötigten ω -Formylamino-acetophenone ließen sich auf zwei Arten in guten Ausbeuten darstellen, z. B.

1. Das noch nicht beschriebene 4-Methoxy- ω -formylamino-acetophenon (Schmp. 93°) durch katalytische Hydrierung der ω -Isonitroso-Verbindung mit Palladium-Aktivkohle in äthanolischer Salzsäure¹⁰⁾ zum Amin-hydrochlorid und anschließende Formylierung mit Ameisensäure/Acetanhydrid¹¹⁾.

2. Das unsubstituierte ω -Formylamino-acetophenon^{12,13)} am besten aus ω -Brom-acetophenon über das Urotropinsalz¹⁴⁾ durch dessen Zerlegung mit Salzsäure zum Amin-hydrochlorid analog I. c.¹⁵⁾ und Formylierung nach I. c.¹¹⁾.

⁷⁾ I. UGI und R. MEYER, Chem. Ber. 93, 239 [1960].

⁸⁾ KAZUHIKO OKUMA, KENTARO ANZAI und SABURO SUZUKI, J. Antibiotics (Tokyo), Ser. A 15, 115 [1962], C. A. 58, 1384 [1963].

⁹⁾ U. EHOLZER, Dissertat., Univ. Freiburg i. Br. 1962; I. HAGEDORN und U. EHOLZER, Chem. Ber. 98, 202 [1965], nachstehend.

¹⁰⁾ W. H. HARTUNG, J. Amer. chem. Soc. 53, 2248 [1931].

¹¹⁾ K. VÖGLER und L. H. CHOPARD-DIT-JEAN, Helv. chim. Acta 43, 279 [1960].

¹²⁾ A. PICTET und A. GAMS, Ber. dtsch. chem. Ges. 43, 2390 [1910].

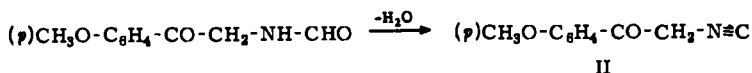
¹³⁾ M. BACHSTEZ, Ber. dtsch. chem. Ges. 47, 3164 [1914].

¹⁴⁾ C. MANNICH und F. L. HAHN, Ber. dtsch. chem. Ges. 44, 1545 [1911].

¹⁵⁾ H. KESKIN, C. D. MASON und F. F. NORD, J. org. Chemistry 16, 1953 [1951].

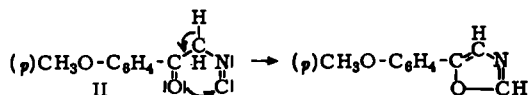
Auf gleiche Weise wurden — zur Prüfung von Substituenteneinflüssen — 4-Chlor- (Schmp. 116–117°), 4-Hydroxy- (Schmp. 229–230°) und 4-Acetoxy- ω -formylamino-acetophenon (Schmp. 127–128°) hergestellt.

Abspaltung von Wasser mit Säurechlorid in Base gelingt bei gesättigten aliphatischen Formamiderivaten im allgemeinen schon bei 0°. Wir prüften diese Umsetzung an 4-Methoxy- ω -formylamino-acetophenon, dem, in Pyridin gelöst, Phosphoroxychlorid bei 0° zugetropft wurde. Nach Eingießen der braunen Lösung in Eiswasser ließ sich das Isonitril II mit Äther abtrennen.



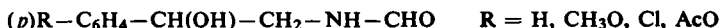
Es verdient hervorgehoben zu werden, daß das farblose II geruchlos ist.

Die Rohausbeute an II betrug 60%, jedoch konnten nur 20% kristallisiert erhalten werden (Schmp. 110°), weil es bereits beim Erwärmen zum 5-[4-Methoxy-phenyl]-oxazol (Schmp. 65°) cyclisiert¹⁶⁾.



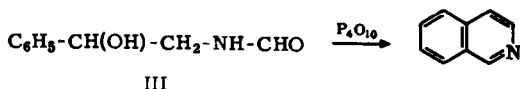
Dieser Ringschluß erscheint vorerst nur mit der Annahme einer elektrophilen Reaktivität des Isonitril-Kohlenstoffatoms verständlich¹⁷⁾.

Für die Reduktion der genannten ω -Formylamino-acetophenone zu den sekundären Alkoholen erwies sich Natriumborhydrid in Methanol, zwecks Stabilisierung etwas Alkali enthaltend, als gut geeignet. Die Reduktionsprodukte



blieben nach Abziehen des Extraktionsmittels als farblose, zähe Öle zurück. Da die Rohprodukte im IR-Spektrum neben der Formyl- keine Carbonylabsorption aufwiesen, wurde auf weitere Reinigung verzichtet. Nur in einem Fall gelang es, aus Chloroform/Tetrachlorkohlenstoff ein kristallines, analysenreines Produkt zu gewinnen: 2-Formylamino-1-[4-methoxy-phenyl]-äthanol-(1) mit Schmp. 80–82°.

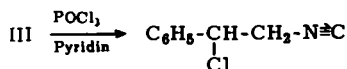
Zweifache Wasserabspaltung aus 2-Formylamino-1-phenyl-äthanol-(1) (III) ist beschrieben. Mit P_4O_{10} in siedendem Toluol entsteht daraus Isochinolin¹²⁾:



Um aus III zum Stryrlisonitril zu gelangen, mußten also wesentlich mildere Bedingungen angewendet werden. Der Isonitrilsynthese entsprechend wurde III in Pyridin gelöst und Phosphoroxychlorid bei 0° zugetropft, jedoch, unter Berücksichtigung der Eliminierung von 2 Moll. Wasser, die doppelt molare Menge. Nach kurzem Erwärmen resultierte wider Erwarten statt des α,β -ungesättigten Isonitrils das

¹⁶⁾ I. HAGEDORN und H. ETILING, Angew. Chem. 73, 26 [1961].

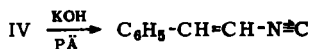
¹⁷⁾ I. HAGEDORN, U. EHOLZER und H. D. WINKELMANN, Angew. Chem. 76, 583 [1964]; Angew. Chem. internat. Edit. 3, 647 [1964].



IV

β -Chlor- β -phenyl-äthylisonitril (IV), ein widerlich riechendes, farbloses Öl mit Sdp._{0.02} 70–72°. Die schlechte Destillierbarkeit, wahrscheinlich durch partielle HCl-Eliminierung bedingt, ließ sich durch Zugabe von wenig festem Natriumhydrogencarbonat erheblich verbessern. Die IR-Absorption der Isonitrilgruppe von IV ist auffallend stark und liegt erwartungsgemäß bei 2140/cm.

Die Überführung von IV in Styrylisonitril (V)



V

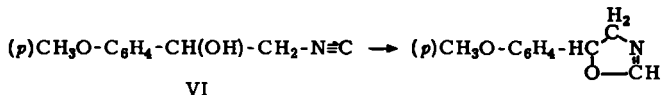
gelang durch Erwärmen mit gepulvertem Ätzkali in Petroläther. Diese Umwandlung ist IR-spektroskopisch gut zu verfolgen, denn infolge der Konjugation ist die Absorption der Isonitrilgruppe von V nach 2105/cm verschoben; bei unvollständiger HCl-Eliminierung sind deshalb im Spektrum des Rohprodukts beide Isonitrilbanden nebeneinander vorhanden.

Der Konjugationseffekt verursacht auch im UV-Spektrum eine längerwellige Verschiebung des Absorptionsmaximums der Isonitrilgruppe (Phenylisonitril: λ_{max} 225 m μ ; V: λ_{max} 267 m μ).

V ist ebenfalls ein widerlich riechendes Öl mit Sdp._{0.05} 55–56°, das in wenigen Tagen zu einer glasigen, rotbraunen Masse erstarrt.

Während sich IV mit 41%, V mit 94% Ausbeute gewinnen ließen, stieß die Darstellung der entsprechenden 4-Methoxyderivate auf unerwartete Schwierigkeiten. Der induktive Effekt der Methoxygruppe erwies sich als so stark, daß das auf gleiche Art wie IV hergestellte β -Chlor- β -[4-methoxy-phenyl]-äthylisonitril (VII) nicht destilliert werden konnte. Durch spontane HCl-Eliminierung beim Erwärmen trat Zersetzung ein. Jedoch offenbarte das IR-Spektrum des Rohproduktes, (ν_{NC} 2140/cm), daß im Rückstand des Chloroformauszuges ziemlich reines VII vorlag.

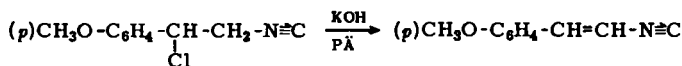
Das benzylständige Halogenatom in VII ist sehr hydrolysenempfindlich. Kam VII bei der Aufarbeitung mit Wasser zusammen, so entstand partiell das β -Hydroxyisonitril VI, das beim Erwärmen zum Oxazolinderivat cyclisieren kann.



VI

VI und VII ließen sich nur auf Grund verschiedener Löslichkeit in Benzol/Petroläther trennen.

Nur aus VII resultierte nach Erwärmen mit Ätzkali in Petroläther 4-Methoxystyrylisonitril (VIII),



VII

VIII

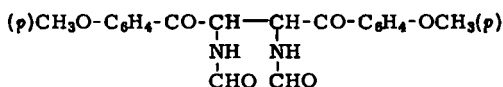
ein zähes Öl mit Sdp._{0.04} 80–81° und dem typischen Isonitrilgeruch. Entsprechend V absorbiert die in Konjugation stehende Isonitrilgruppe im IR bei 2105/cm, und das λ_{\max} der UV-Absorption liegt bei 285 m μ .

Wurden VI und VII nicht getrennt, sondern gemeinsam mit Ätzkali erwärmt, so war VIII vom oben erwähnten Oxazolinderivat ($\nu_{C=N}$ 1625, ν_{C-O-C} 1090/cm) begleitet und destillativ davon nicht abtrennbar.

Im Gegensatz zur Methoxygruppe, die die Isonitrilbildung nicht wesentlich, wohl aber die HCl-Eliminierung aus VII begünstigte, beeinflussten die elektrophilen Substituenten Chlor und Acetoxy- in 4-Stellung des Phenylrings die Umsetzung der VI entsprechenden sekundären Alkohole mit Phosphoroxychlorid negativ: β -Chlor- β -[4-chlor-phenyl]-äthylisonitril (ν_{NC} 2170/cm) und β -Chlor- β -[4-acetoxy-phenyl]-äthylisonitril (Zersetzung bei Destillation) entstanden unter den gleichen Bedingungen wie bei IV und VII nur in 1-proz. Ausbeute. Beide Substanzen ließen sich nicht in α,β -ungesättigte Isonitrile überführen. Nach Behandlung mit Ätzkali sogar in siedendem Benzol wurde das Ausgangsmaterial quantitativ zurückgewonnen; beim Erhitzen mit Collidin/Lutidin auf 120° trat ebenfalls keine Reaktion, bei höherer Temperatur aber Verharzung ein.

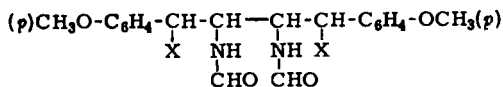
Aus diesen Erfahrungen mußte geschlossen werden, daß eine Synthese des Xanthocillins, ausgehend von 4-Acetoxy- ω -formylamino-acetophenon auf dem geschilderten Reaktionsweg nicht möglich sein würde. Jedoch sollte sich auf Grund des entgegengesetzten Einflusses der Methoxygruppe auf die HCl-Eliminierung aus β -Chlor-isonitrilen der Dimethyläther des Xanthocillins nach dieser an einfachen α,β -ungesättigten Isonitrilen geprüften Methode synthetisieren lassen.

Diese Annahme wurde bestätigt, nachdem ein Verfahren zur Dehydro-Dimerisierung von ω -Acylamino-acetophenonen⁹⁾ gefunden worden war und dadurch das als Ausgangssubstanz benötigte *N,N'*-Diformyl-1.2-bis-[4-methoxy-benzoyl]-äthylen-diamin (IX) zur Verfügung stand.



IX

IX wurde entsprechend den oben geschilderten Erfahrungen mit Natriumborhydrid – wegen seiner Schwerlöslichkeit in Dimethylformamid – reduziert. Dabei erwies es sich als notwendig, ohne Alkalizusatz und unter sehr schonenden Bedingungen zu arbeiten, denn das 1.4-Diol X



X: X = OH

XI: X = Cl

neigt zum Oxazolinringschluß. Außerdem muß mit Cyclisierung der beiden Formylaminogruppen unter Abspaltung von Ameisensäure zum Imidazolinderivat gerechnet werden. Durch Unterbindung der Nebenreaktionen wurde X zu 80% gewonnen.

Aus einer Reihe von Vorversuchen ergab sich, daß bei der Umsetzung von X mit Phosphoroxychlorid in Pyridin die Übertragung der an VII ermittelten Bedingungen nicht zum Erfolg führte. Erst bei 30° trat augenscheinlich Reaktion ein.

Da uns die Labilität des Halogenatoms am α -Kohlenstoffatom schon von VII bekannt war und das aus X mit Phosphoroxychlorid zu erwartende XI zahlreiche Möglichkeiten zu partieller Hydrolyse und einfachen sowie doppelten Ringschlüssen hat, wurde die Reaktionslösung ohne Isolierung von XI einer vorgekühlten Suspension von Ätzkali in Pyridin zugesetzt und 90 Min. bei 30° gerührt. Nur unter diesen Bedingungen nahm die Reaktion wenigstens partiell den erwünschten Verlauf. Bei 5° erfolgte weder Isonitrilbildung noch Substitution der Hydroxylgruppen, bei 60° entstanden nur undefinierbare, braune Flocken.

Nach Einengen der Pyridinlösung fiel bei Wasserezusatz ein gelbes Pulver aus. Kristallisation aus Dioxan/Äthanol ergab die grüngelben, stark lichtbrechenden, gegabelten Nadeln des Xanthocillin-dimethyläthers, in allen Eigenschaften identisch mit dem aus Xanthocillin und Diazomethan¹⁾ hergestellten Produkt. Damit war die analytisch ermittelte Struktur¹⁾ durch eine übersichtliche Synthese¹⁸⁾ bestätigt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

4-Methoxy- ω -formylamino-acetophenon

a) 4-Methoxy- ω -oximino-acetophenon: Durch Nitrosierung von 4-Methoxy-acetophenon mit Isoamylnitrit in Gegenwart von Äthylat analog I. c.¹⁹⁾ Ausb. 43 %. Farblose Kristalle aus Methanol/Äther. Schmp. 120° (Lit.²⁰⁾: 140°. Differenz im Schmp. auch bei 4-Chlor- ω -oximino-acetophenon, s. u.).

b) 4-Methoxy- ω -amino-acetophenon-hydrochlorid: Durch katalyt. Hydrierung der Isonitrosoverbindung mit Pd-Aktivkohle in Äthanol/HCl entsprechend I. c.¹⁰⁾ Ausb. 78 %. Blaßgelbe Kristalle aus Äthanol/Äther. Schmp. 195–197° (Lit.¹⁴⁾: 197°).

c) 4-Methoxy- ω -formylamino-acetophenon: Die Formylierung des Aminsalszes erfolgte analog I. c.¹¹⁾: Zu 201 g (1.00 Mol) 4-Methoxy- ω -amino-acetophenon-hydrochlorid in 400 ccm heißer 98-proz. Ameisensäure wurden 70 g (1.0 Mol) Natriumformiat in 200 ccm heißer Ameisensäure gegeben. Nach 12 stdg. Stehenlassen gab man bei 0° 600 ccm Acetanhydrid hinzu und ließ 4 Std. bei 0° stehen. Nach Zugabe von 200 ccm Wasser wurde die Lösung bei 70° i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand mehrmals mit Benzol ausgekocht. Nach Abziehen des Benzols blieb ein zähflüssiges, bräunliches Öl zurück, das in kurzer Zeit durchkristallisierte. Ausb. 139 g (72 %). Farblose Rhomben aus Benzol oder Wasser. Schmp. 93°.

$C_{10}H_{11}NO_3$ (193.3) Ber. C 62.22 H 5.74 N 7.25 Gef. C 62.32 H 5.99 N 7.08

4-Chlor- ω -formylamino-acetophenon

a) 4-Chlor- ω -oximino-acetophenon: Durch Nitrosierung von 4-Chlor-acetophenon nach I. c.¹⁹⁾ Ausb. 40 %. Farblose Nadeln aus Methanol/Wasser. Schmp. 152–153° (Lit.: Zers. ab 163° bei raschem Erhitzen²¹⁾; 170°²⁰⁾).

¹⁸⁾ I. HAGEDORN und U. EHOLZER, Angew. Chem. 74, 215 [1962]; Angew. Chem. internat. Edit. 1, 212 [1962].

¹⁹⁾ L. CLAISEN und O. MANASSE, Ber. dtsch. chem. Ges. 20, 2194 [1887].

²⁰⁾ O. N. PERTI und G. C. SINGHAL, Agra Univ. J. Res. 9, Pt. 2, 167 [1960], C. A. 55, 27030 [1961].

b) *4-Chlor- ω -amino-acetophenon-hydrochlorid*: Aus der *Isonitrosoverbindung* analog l. c.¹⁰⁾. Ausb. 74%. Farblose Kristalle aus Äthanol/Wasser. Schmp. 290° (Lit.²¹⁾: 290°).

c) *4-Chlor- ω -formylamino-acetophenon*: Durch Formylierung des Aminsalszes, wie oben beschrieben, analog l. c.¹¹⁾. Ausb. 70%. Farblose Nadeln aus Äthanol. Schmp. 116–117°.

$C_9H_8ClNO_2$ (197.6) Ber. C 54.70 H 4.08 Cl 17.94 N 7.09

Gef. C 54.73 H 4.28 Cl 18.07 N 7.20

4-Hydroxy- ω -formylamino-acetophenon: Einer Suspension von 110 g (0.62 Mol) *4-Acetoxy-acetophenon* in 200 ccm absol. Äther wurden nach Zugabe von 0.5 g Aluminiumchlorid unter Rühren und Eiskühlung 200 g (1.25 Mol) *Brom* zugetropft. Aus der rotbraunen Lösung schied sich nach wenigen Min. *4-Acetoxy- ω -brom-acetophenon* ab. Es wurde abgesaugt, mit kaltem Äthanol ausgewaschen und zu einer gut gekühlten Lösung von 140.2 g (1.00 Mol) *Hexamethylenetetramin* in 700 ccm $CHCl_3$ gegeben. Nach 12 Stdn. wurde das ausgeschiedene Salz abgesaugt und mit 200 ccm konz. Salzsäure in 1500 ccm Äthanol 3 Tage stehengelassen. Nach Abtrennung der Ammoniumsalze und Einengen des Filtrats i. Vak. blieb rohes *4-Hydroxy- ω -amino-acetophenon-hydrochlorid* zurück. Die Formylierung erfolgte nach l. c.¹¹⁾ mit 70 g *Natriumformiat* in 600 ccm Ameisensäure und 800 ccm Acetanhydrid. Ausb. 50.5 g (45.5%). Blaßgelbe Nadeln aus Äthanol oder Wasser. Schmp. 229–230°.

$C_9H_9NO_3$ (179.2) Ber. C 60.33 H 5.06 N 7.82 Gef. C 60.28 H 5.03 N 7.72

4-Acetoxy- ω -formylamino-acetophenon: 17.9 g (0.10 Mol) *4-Hydroxy- ω -formylamino-acetophenon* wurden in 100 ccm Pyridin suspendiert, mit 20 g (0.2 Mol) *Acetanhydrid* vereinigt und 10 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Einengen i. Vak. ließ sich das Acetylierungsprodukt dem Rückstand mit Benzol entziehen. Ausb. 15.2 g (71.5%). Hellgelbe Täfelchen aus Benzol. Schmp. 127–128°.

$C_{11}H_{11}NO_4$ (221.2) Ber. C 59.76 H 5.01 N 6.33 $CH_3CO_2^{\ominus}$ 19.41

Gef. C 59.98 H 4.99 N 6.06 $CH_3CO_2^{\ominus}$ 19.38

[*4-Methoxy-benzoyl*]-methylisonitril (II): Einer Lösung von 3.8 g (0.02 Mol) *4-Methoxy- ω -formylamino-acetophenon* in 15 ccm trockenem Pyridin wurden bei 0–10° unter Rühren 2 ccm $POCl_3$ zugetropft. Nach Eingießen der braunen Lösung in 80 ccm Eiswasser ließ sich das *Isonitril II* mit Äther abtrennen. Beim Abziehen des Lösungsmittels kristallisierte es bereits aus. Ausb. 2.1 g (60%). An Kristallisat wurden nur 0.7 g (20%) erhalten. Schmp. 110–111° (Dioxan/Wasser 1:1).

$C_{10}H_9NO_2$ (175.2) Ber. C 68.56 H 5.17 N 7.99 Gef. C 68.38 H 5.39 N 8.30

5-[4-Methoxy-phenyl]-oxazol: [*4-Methoxy-benzoyl*]-methylisonitril (II) geht beim Erwärmen mit oder ohne Lösungsmittel praktisch quantitativ in das *Oxazol* über. Farblose Nadeln aus Petroläther (60–80°). Schmp. 65°.

$C_{10}H_9NO_2$ (175.2) Ber. C 68.56 H 5.17 N 7.99 Gef. C 68.36 H 5.45 N 7.81

2-Formylamino-1-[4-methoxy-phenyl]-äthanol-(1): In eine auf 10° gekühlte Lösung von 19.3 g (0.10 Mol) *4-Methoxy- ω -formylamino-acetophenon* in 200 ccm absol. Methanol wurden 1.9 g (20% Überschuß) $NaBH_4$ anteilweise eingetragen. Nach 2 Stdn. bei 20° ließ sich noch überschüss. $NaBH_4$ feststellen. Die mit Essigsäure neutralisierte Lösung wurde mit 20 ccm Wasser verdünnt und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Die Entfernung von Wasserspuren

²¹⁾ R. P. EDKINS und W. H. LINNELL, Quart. J. Pharmac. Pharmacol. 9, 75 [1936], C. A. 30, 6349 [1936].

erfolgte durch azeotrope Destillation mit Benzol. Der farblose, sirupöse Rückstand wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Dessen fester Rückstand ließ sich aus $\text{CHCl}_3/\text{CCl}_4$ umfällen. Ausb. 17.2 g (88.5%). Schmp. 80–82°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (195.2) Ber. C 61.52 H 6.71 N 7.17 Gef. C 60.56 H 6.77 N 6.77

β -Chlor- β -phenyl-äthylisonitril (IV): 9.6 g (0.06 Mol) ω -Formylamino-acetophenon^{12,13} wurden, wie oben beschrieben, mit 1 g (20% Überschuß) NaBH_4 in Methanol zu 2-Formylamino-1-phenyl-äthanol-(1) reduziert. Der Lösung dieses Rohproduktes in 150 ccm Pyridin ließ man bei 0–5° 18.3 g (0.12 Mol) POCl_3 unter Rühren zutropfen und erwärmte danach 15 Min. auf 65°. Nach Eingießen in 400 ccm Eiswasser ließ sich das Isonitril mit Petroläther (30–50°) extrahieren. Nach dem Abziehen des gut ausgewaschenen und mit Sikkon getrockneten Petroläthers hinterblieben 4 g Öl. Ausb. 41.5% (bez. auf eingesetztes Keton). Farbloses Öl, Sdp._{0.02} 70–72°.

$\text{C}_9\text{H}_8\text{ClN}$ (165.6) Ber. C 65.26 H 4.87 Cl 21.40 N 8.46

Gef. C 65.37 H 5.09 Cl 21.38 N 8.35

β -Chlor- β -[4-chlor-phenyl]-äthylisonitril wurde analog hergestellt, ausgehend von 4-Chlor- ω -formylamino-acetophenon. Das Isonitril wurde der Reaktionslösung mit CHCl_3 entzogen und dessen Rückstand mit Petroläther (30–50°) extrahiert. Die Ausb. betrug weniger als 1%. Sdp._{0.1} 96–98°. Nach Erstarren Schmp. 49–50°.

$\text{C}_9\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}$ (200.1) Ber. C 54.03 H 3.53 Cl 35.44 N 7.00

Gef. C 54.29 H 3.77 Cl 35.35 N 6.98

Styrylisonitril (V): 4.0 g (0.24 Mol) IV wurden in 200 ccm Petroläther (30–50°) gelöst und mit gepulvertem Ätzkali 60 Min. unter Rückfluß turbiniert. Nach Filtration und Abziehen des Petroläthers blieb ein chlorfreies, rotes Öl zurück. Ausb. 3 g (94%). Sdp._{0.05} 55–56°.

$\text{C}_9\text{H}_7\text{N}$ (129.2) Ber. C 83.68 H 5.45 N 10.85 Gef. C 83.26 H 5.57 N 11.08

4-Methoxy-styrylisonitril (VIII): 9.6 g (0.05 Mol) 4-Methoxy- ω -formylamino-acetophenon wurden, wie oben beschrieben, mit NaBH_4 reduziert. Dem Rohprodukt, in 150 ccm Pyridin gelöst, ließ man bei 0–5° 18.3 g (0.12 Mol) POCl_3 unter Rühren zutropfen und erwärmte danach 15 Min. auf 60°. Der Lösung wurden 400 ccm CHCl_3 , dann 500 ccm Eiswasser hinzugefügt. Der Rückstand des CHCl_3 -Auszugs löste sich in wenig Benzol. Bei Zusatz von 200 ccm Petroläther fielen braune Flocken aus, die abgetrennt wurden. Nach Abziehen des Lösungsmittels mußte der Rückstand nochmals mit Petroläther (30–50°) extrahiert werden. Die HCl-Eliminierung erfolgte entsprechend der Darstellung von Styrylisonitril. Ausb. 1 g (12.6%, bez. auf eingesetztes Keton). Sdp._{0.04} 80–82°.

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}$ (159.2) Ber. C 75.45 H 5.70 N 8.80 Gef. C 75.19 H 5.90 N 8.65

2.3-Bis-formylamino-1.4-bis-[4-methoxy-phenyl]-butandiol-(1.4) (X): 9.6 g (0.025 Mol) N,N'-Di-formyl-1.2-bis-[4-methoxy-benzoyl]-äthylendiamin (IX)⁹ wurden in 600 ccm wasserfreiem Dimethylformamid gelöst und bei 10° teilweise mit 1.20 g (Überschuß) NaBH_4 versetzt. Nach 8 Stdn. bei Raumtemperatur wurde die Lösung im Rotationsverdampfer bei 27° eingedampft. Nach Verreiben des öligen Rückstands mit Eiswasser und Neutralisation mit Essigsäure fiel das Reduktionsprodukt in gelblichen Flocken an. Ausb. 8.5 g (88%). Farblose Flocken aus Äthanol. Schmp. 226–227°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$ (388.4) Ber. C 61.84 H 6.23 N 7.21

Gef. C 62.03 H 6.31 N 7.46 Mol.-Gew. 362 (in Campher)

1.4-Bis-[4-methoxy-phenyl]-butadien-(1.3)-diisonitril-(2.3) („*Xanthocillin-dimethyläther*“): 2.33 g (0.06 Mol) *X* löste man in 30 ccm absol. Pyridin und ließ bei 0–5° 2 ccm $POCl_3$ eintropfen. Beim Erwärmen auf 30° färbte sich die Lösung braunrot. Sie wurde 20 Min. bei dieser Temperatur gehalten, danach auf 0° abgekühlt und einer auf –10° vorgekühlten Suspension von 6 g feingepulvertem *Ätzkali* in 10 ccm Pyridin zugetropft. Nach 90 Min. Rühren bei 30–33° wurde vom abgeschiedenen KCl abgesaugt, i. Vak. auf 10 ccm eingeeengt und die warme Lösung mit Wasser bis zur Trübung versetzt. Beim Abkühlen kristallisierte ein gelbes Pulver aus. Ausb. 53 mg (2.6%). Stark lichtbrechende, grüngelbe Nadeln aus Dioxan/Äthanol, Schmp. 181° (Zers.).

$C_{20}H_{16}N_2O_2$ (316.3) Ber. C 75.93 H 5.10 N 8.86 Gef. C 76.15 H 5.03 N 8.78
