

0,32 auf Kieselgel-Folie in Benzol/Aceton (8 : 2)], deren frei gewordenen aliphatischen OH-Gruppen zur Aufnahme des MS wieder acetyliert wurden. Die erhaltene acetyliert-methylierte Substanz T wurde in einem Reagenzglas (ϕ 2,5 mm) in Benzol (0,1 ml) aufgenommen und die Benzollösung mit 0,6 ml Petroläther versetzt. Durch Zentrifugieren wurde die dadurch entstandene Fällung erhalten. Die Umfällung wurde auf diese Weise 3mal durchgeführt. Ausbeute: ca. 3 mg. Mol.-Gew. 1160 (ms).

Als letzte Fraktion wurden die in oberem Teil der Säule verbliebenen Farbstoffe (gelb bis rot) mit Benzol/Methanol (8 : 2) nacheluiert. Diese zeigten auf der Kieselgel-Folie in Benzol/Methanol (8 : 2) einen langen Fleck mit dem Rf von 0–0,51. Der obere Teil des Fleckes auf einer Dickschicht (Kieselgel) wurde entnommen, acetyliert und in Äthanol mit Petroläther 5mal umgefällt. Ausbeute: ca. 2,2 mg. Die hydrolytische Methylierung des Decaacetyl-(-)-Epicatechin-(+)-Catechin-4,8-Dimers und die Identifizierung des entstandenen Tetramethyl-(+)-Catechins wurde unter den gleichen Bedingungen wie für die Substanz T durchgeführt.

Bemerkung: die Rf-Werte auf Kieselgel-Folie in Benzol-Aceton-Gemisch waren nicht genau reproduzierbar.

Anschrift: Dr. Byung-Zun Ahn, 53 Bonn, Kreuzbergweg 26

[Ph 307]

J. Reisch und W. Köbberling

Photochemische Studien an N-Acetyl-arylamiden*) **)

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Eingegangen am 7. April 1973)

Lösungen von Acetanilid, p-Äthoxyacetanilid, p-Methoxyacetanilid und o-Methoxyacetanilid bilden bei UV-Bestrahlung neben ortho- und/oder para-Aminoacetophenonen, die teilweise durch Alkoxy-Gruppen-Eliminierung entstehen, Azobenzole.

Photochemical Studies on N-Acetyl-arylamides

Acetanilide, p-ethoxyacetanilide, p-methoxyacetanilide and o-methoxyacetanilide have been irradiated in solution. In addition to ortho- and/or para-aminoacetophenones, which were partially formed by the elimination of an alkoxy-group, azobenzenes were also found.

Arzneistoffe mit freier aromatischer Aminogruppe wie viele Sulfonamide und 4-Amino-benzoesäure-äthylester sind bekanntlich photoinstabil und verfärben sich beim Aufbewahren ohne Lichtschutz¹⁾. Weit weniger empfindlich sind acylierte aromatische Amine, obwohl auch hier

*) 26. Mitt.: Photo- und strahlenchemische Studien.

25. Mitt.: K.G. Weidmann, A. Wolf u. J. Reisch, Arch. Pharmaz. 306, 954 (1973).

**) Aus der Dissertation W. Köbberling, Münster 1971.

1 J. Reisch u. D.H. Niemeier, Arch. Pharmaz. 305, 135 (1972).

durch photochemische Abspaltung oder Verschiebung der Acylgruppe (Photo-Anilid-Umlagerung) deren Schutzfunktion aufgehoben werden kann²⁾. Neben dem Aspekt des Lichtschutzes bei der Vorratshaltung von Arzneistoffen kommt der Photo-Anilid-Umlagerung pharmazeutisch-chemisches Interesse zu, da sie sich vorteilhaft zur Darstellung bestimmter Amino-acetophenone heranziehen läßt, die nach „klassisch-chemischen“ Methoden nur schwer zugänglich sind¹⁾.

Erstmalig wurde die Umlagerung von Elad³⁾ am Acetanilid 1 beobachtet. Bei der Wiederholung des Versuches fand sich neben den von ihm beschriebenen Photoprodukten o- und p-Aminoacetophenon sowie Anilin als weiteres Produkt Acetophenon. p-Äthoxyacetanilid 2 soll, wie Reid und Subramanian⁴⁾ in einer Übersicht mitteilen, unter dem Einfluß von Licht zum 2-Amino-5-äthoxy-acetophenon 4 isomerisiert werden, nähere experimentelle und analytische Angaben fehlen allerdings in diesem Bericht.

Bei den vorliegenden Untersuchungen sollte zunächst die Frage geklärt werden, in welchem Lösungsmittel die Isomerisierung von 2 begünstigt wird. Zu diesem Zweck wurden jeweils 100 mg 2 in 5 ml Methanol, Äthanol, Dioxan, Dioxan/Wasser bzw. Benzol gelöst und in Uviolgläsern UV-Licht ausgesetzt. Nach 100stdg. Versuchsdauer war in der dioxanischen Lösung dc kein 2 mehr nachzuweisen, auch in Äthanol und Benzol war 2 weitgehend umgesetzt.

In Dioxan zeigt sich zwar die größte Umsetzungsrate, die Vielzahl der entstehenden, dc nachweisbaren Reaktionsprodukte läßt vermuten, daß die sich beim Belichten bildenden Dioxanyl-Radikale⁵⁾ in den Reaktionsablauf eingreifen. Wesentlich übersichtlicher gestaltete sich die Bestrahlung einer äthanolischen 2-Lösung, die am Versuchsende drei Reaktionsprodukte enthielt, welche sich mit Ehrlich's Reagens anfärbten.

Neben p, p'-Diäthoxyazobenzol 3*) entsteht eine Verbindung, deren quantitative Elementaranalyse und $M^+ = 179$ auf ein Isomer von 2 hinweisen. Die Nachbarstellung von Amino- und Acetyl-Gruppe im Molekül ergibt sich IR-spektroskopisch durch die verhältnismäßig kurzwellige Lage der Carbonyl-Schwingung bei $1640/\text{cm}^6)$. Durch seine NMR-Daten (Tab. 1) konnte dem Photoprodukt 4 die Struktur zugeordnet werden. Neben 3 und 4 konnte p-Aminoacetophenon (5) isoliert werden. p-Methoxyacetanilid (6) läßt sich analog 2 in p, p'-Dimethoxyazobenzol (7), 2-Amino-5-methoxyacetophenon (8) und 5 umwandeln. o-Methoxyacetanilid (9) ergab er-

2 H.J. Hageman, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 91, 1447 (1972) und dort cit. Lit.

*) 3 ist mit einer geringen Menge eines p, p'-Diäthoxyazobenzols verunreinigt, welches am Kern eine Acetylgruppe trägt.

3 D. Elad, D.V. Rao u. V.J. Stenberg, J. org. Chemistry 30, 3252 (1965).

4 S.T. Reid u. G. Subramanian, Fortschr. der Arzneimittel-Forsch. 11, 87 (1968).

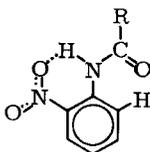
5 K. Pfordte, Liebigs Ann. Chem. 625, 30 (1959).

6 N.H. Cromwell, F.A. Miller, A.R. Johnson, R.L. Frank u. D.J. Wallace, J. Amer. chem. Soc. 71, 3337 (1949).

wartungsgemäß 2-Amino-3-methoxyacetophenon (10), 4-Amino-3-methoxyacetophenon (11) und 2-Aminoacetophenon (12).

Die effektiven Aminoacetophenon-Ausbeuten lassen sich verbessern, wenn die gebildeten Amine nach Eindampfen der Bestrahlungsansätze in die N-Acetyl-Derivate überführt werden. Bei diesen Abkömmlingen (z.B. 2-Acetamino-5-äthoxyacetophenon 13) resoniert im NMR-Spektrum das der Amino-Gruppe benachbarte Kernproton im verhältnismäßig tiefen Feld bei $\delta = 8,35$ ($J = 9$ Hz), während die Signallagen der übrigen Kernprotonen gegenüber 4 nicht verändert sind.

Wie der Tab. 1 zu entnehmen ist, zeigen N-acetylierte aromatische Amine, deren eine o-Stellung zur Amino-Gruppe von einer Acetyl- oder Methoxy-Gruppe besetzt ist, diese Verschiebung. Ursache des „lowfield-shift“ ist eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem NH-Rest und dem Sauerstoffatom einer Nitro-, Sulfonyl-, Acetyl- oder Alkoxy-Gruppe⁷⁾⁸⁾, deren Anwesenheit sich IR- und UV-spektroskopisch belegen läßt⁹⁾¹⁰⁾. Sie bewirkt, daß jene Konformation von z.B. 2-Nitro-acetanilid (14) bevorzugt ist, in der die NH- und CO-Reste der Acetaminogruppe trans-Konfiguration einnehmen. Durch die Nähe und Richtung der Carbonyl-Gruppe tritt eine Abschwächung der magnetischen Abschirmung des benachbarten Protons ein. Die Differenz zwischen der „berechneten“ Signallage des Protons am C-3 und dem beobachteten Wert beträgt $\Delta\delta = 1,0$ ppm. Ähnliche $\Delta\delta$ -Werte wurden auch bei eigenen Messungen ermittelt (Tab. 1).



14

Über den Mechanismus der Photo-Fries-Umlagerung bei Aniliden liegen einige Untersuchungen²⁾³⁾ vor, die sich zwanglos auf die alkoxylierten Derivate übertragen lassen. Nachforschungen über die Quantenausbeute bei der Photolyse von Acetaniliden in verschiedenen Lösungsmitteln hatten ergeben, daß das Molekül über den angeregten Singulettzustand (S_1) reagiert¹¹⁾.

Allgemein wird angenommen, daß in einem Primärprozeß eine Prädissoziation der C-N-Bindung stattfindet, die durch „intersystem-crossing“ verursacht wird. Danach erfolgt Homolyse der C-N-Bindung, und Anilino- und Acetyl-Radikale werden frei-

7 J.R. Bartels-Keith u. R.F.W. Ciecuch, *Canad. J. Chem.* **46**, 2593 (1968).

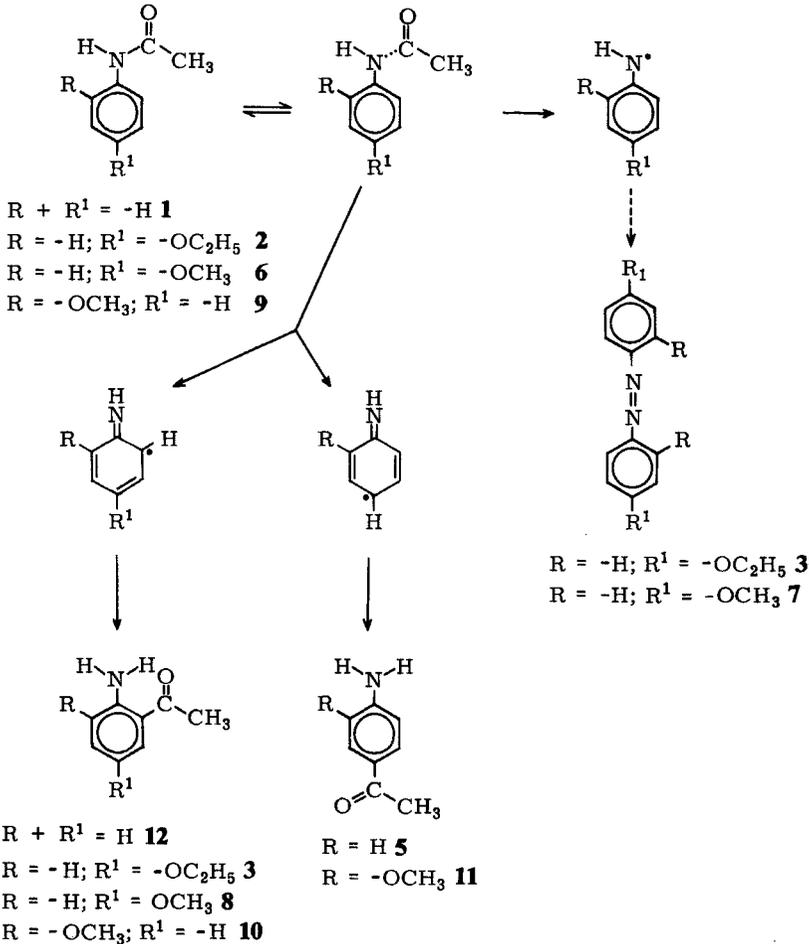
8 M. Zanger, W.W. Simons u. A.R. Gennaro, *J. org. Chemistry* **33**, 3673 (1968).

9 E.J. Forbes, K.J. Morgan u. J. Newton, *J. chem. Soc. (London)* **1963**, 835.

10 H.E. Ungnade, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 5133 (1954).

11 H. Shizuka u. Ta. Tanaka, *Bull. chem. Soc. Japan* **41**, 2343 (1968).

gesetzt¹²⁾. Für den weiteren Reaktionsablauf ist die Anwesenheit eines Lösungsmittelkäfigs (solvent-cage) für die Radikale Voraussetzung*). Im Sekundärprozeß (cage-effect) rekombinieren die Radikale zu ortho- und/oder para-Isomeren und der Ausgangsverbindung. Auf diesem Wege entstehen 4, 8, 10 und 11 (Formelschema 1).



Formelschema 1

12 H. Shizuka, Bull. chem. Soc. Japan 42, 52 (1969).

*) Bei Bestrahlung in der Gasphase tritt z.B. keine Umlagerung ein. H. Shizuka u. T. Tanaka, Bull. chem. Soc. Japan 42, 909 (1969).

Tab. 1: Chemische Verschiebungen der Protonen einiger Aminoacetophenone und derer Acetyl-Derivate. (Lösungsmittel: DCCl_3 ; TMS = 0 ppm; Raumtemperatur; Werte auf 0,05 ppm abgerundet. Die in () stehenden Werte sind berechnet⁵⁾).



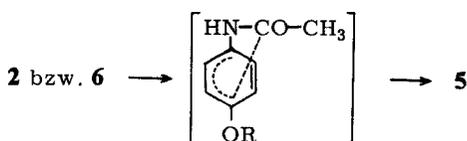
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	$\delta_{\text{gef.}} - \delta_{\text{ber.}}$
-NH ₂ 5,80	-COCH ₃ 2,50	H 7,15	-OCH ₃ 3,75	H 6,95	H 6,60 (6,55)	
NHCOCH ₃ 2,15	-COCH ₃ 2,60	H 7,35	-OCH ₃ 3,80	H 7,10	H 8,65 (7,70)	0,95
-NH ₂ 5,90	-COCH ₃ 2,45	H 7,05	-OC ₂ H ₅ 3,9/1,45	H 6,85	H 6,45 (6,55)	
NHCOCH ₃ 2,05	-COCH ₃ 2,50	H 7,00	-OC ₂ H ₅ 3,8/1,35	H 6,85	H 8,35 (7,70)	0,65
-NH ₂ 6,10	-COCH ₃ 2,50	H 7,65	H 6,75	H 7,15	H 6,75 (6,75)	
-NHCOCH ₃ 2,25	-COCH ₃ 2,65	H 7,95	H 7,50	H 7,25	H 8,70 (7,95)	0,75
-NH ₂ 4,10	H 6,70 (6,55)	H 7,50	-COCH ₃ -2,50	H 7,50	-OCH ₃ 3,90	
-NHCOCH ₃ 2,25	H 8,40 (7,70)	H 7,55	-COCH ₃ 2,55	H 7,55	-OCH ₃ 4,10	0,70

Das Auftreten von Anilin bei der Photolyse von Acetanilid wird damit erklärt, daß ein Anilino-Radikal aus dem Lösungsmittelkäfig herausdiffundiert und sich unter Aufnahme von Wasserstoff zum Anilin stabilisiert. Kombinieren bei einem derartigen Prozeß zwei alkoxylierte Anilino-Radikale, so bilden sich *p,p'*-dialkoxylierte

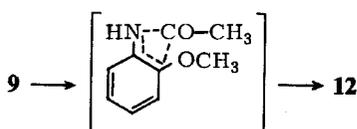
Hydrazobenzole, welche durch Wasserstoffverschiebungen in die zugehörigen Azobenzole (3, 7) übergehen können¹³⁾.

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß die Photoprodukte 5 und 12 nur durch eine Eliminierungsreaktion entstehen können. Entsprechende Befunde wurden unabhängig von Bradshaw und Mitarb.¹⁴⁾ festgestellt.

Dieser intramolekulare Tausch von Alkoxy- gegen Acetyl-Gruppe kann nicht über radikalische Zwischenstufen erfolgen, da er u.a. lösungsmittelabhängig ist. Zum anderen müßte bei einer homolytischen Abspaltung der Alkoxy-Gruppe auch Acetanilid in Erscheinung treten; dies konnte aber bei keinem Bestrahlungsversuch nachgewiesen werden. Bradshaw und Mitarb.¹⁵⁾ postulieren für diesen Prozeß einen Mechanismus, der über ein neutrales Teilchen verläuft. Im Reaktionsablauf, der zu 5 und 12 führt, dürften dementsprechend die Intermediären 15 und 16 auftreten.



15

R = -CH₃; -C₂H₅

16

Zur Bildung von Acetophenon bei der Bestrahlung von Acetanilid schließlich müßte die Bindung zwischen dem Stickstoffatom und dem Phenylrest gespalten werden, aus den hieraus resultierenden Acetamino-Radikalen könnten Acetyl-Radikale entstehen, die mit einem Phenyl-Radikal zu Acetophenon kombinieren.

Beschreibung der Versuche

Schmp.: unkorrigiert, Kofler-Heiztisch-Mikroskop. – NMR-Spektren: Varian A 60, TMS äußerer Standard. – Bestrahlungsapparatur: siehe¹⁶⁾. DC-Angaben: Adsorbens Kieselgel PF₂₅₄ (Fa. E. Merck); Fließmittel: Chloroform. Alle DC wurden mehrmals entwickelt. – Die Ausbeuteangaben beziehen sich auf die gereinigten Produkte.

13 V. Reháč, F. Novák, J. Kuncický u. I. Cepciánský, *Tetrahedron Letters* (London) 1970, 1967.

14 J.S. Bradshaw, R.D. Knudsen u. E.L. Loveridge, *J. org. Chemistry* 35, 1219 (1970).

15 J.S. Bradshaw, E.L. Loveridge u. C. White, *J. org. Chemistry* 33, 4127 (1968).

16 J. Reisch u. D.H. Niemeyer, *Tetrahedron* (London) 27, 4637 (1971).

Bestrahlung von *p*-Äthoxyacetanilid (2) in verschiedenen Lösungsmitteln

100 mg 2 wurden in 5 ml Dioxan/Wasser, Methanol, Äthanol und Benzol in Uviolgläsern gelöst und in einem Bestrahlungsschrank¹⁷⁾ 100 Std. dem UV-Licht ausgesetzt. Danach wurde dc untersucht.

Durchführung der Bestrahlungsversuche

2 g (0,4 %) der betreffenden Substanz wurden in 500 ml Benzol (oder Äthanol) gelöst und unter Stickstoff-Begasung 110–125 Std. bestrahlt. Nach 1–2 Std. begannen sich die Lösungen zunehmend rötlich-gelb zu verfärben. Der sich am Brenner absetzende Belag wurde regelmäßig mit Äthanol abgespült, aber nicht weiter untersucht. Nach Beendigung des Versuchs wurde der rotbraun gefärbte Reaktionsansatz i. Vak. auf dem Wasserbad (35–40°) vom Lösungsmittel befreit und der verbleibende Rückstand direkt oder nach Acetylierung präp. dc aufgetrennt.

Bestrahlung von Acetanilid

Lösungsmittel: Äthanol. Der Nachweis des gebildeten Acetophenons (Ausbeute: < 2 %) erfolgte über sein 2,4-Dinitrophenylhydrazon.

Bestrahlung von *p*-Äthoxyacetanilid (2)

Lösungsmittel: Äthanol oder Benzol.

- 1 *p,p'*-Diäthoxyazobenzol (3); größter hRf-Wert. Ausbeute: 1–3 %. Schmp. 157–63° (Lit. Schmp.¹⁸⁾ 157–60°).
- 2 2-Amino-5-äthoxyacetophenon (4); mittlerer hRf-Wert; Ausbeute: 18–20 %. Schmp. 82–4° (Äthanol).

$C_{10}H_{13}NO_2$	Ber.: C 67,09	H 7,32	N 7,83	Mol.-Gew. 179,2
	Gef.: C 67,10	H 7,25	N 7,61	Mol.-Gew. 179 (ms)
- 3 4-Aminoacetophenon (5); tiefster hRf-Wert; Ausbeute: 3–5 %. Schmp. 102–6° (Lit. Schmp. Schmp.¹⁹⁾ 106°).
 Nach Acetylierung des Bestrahlungsansatzes konnten 24 % 2-Acetamino-5-äthoxyacetophenon (13) (bez. auf freies Amin) gewonnen werden. Schmp. 89–92°.

$C_{12}H_{15}NO_3$	Ber.: C 65,21	H 6,84	N 6,34	Mol.-Gew. 221,2
	Gef.: C 64,99	H 6,85	N 6,17	Mol.-Gew. 221 (ms)

Bestrahlung von *p*-Methoxyacetanilid (6) in Benzol

- 1 *p,p'*-Dimethoxyazobenzol (7); größter hRf-Wert; Ausbeute: ca. 2 %; Schmp. 155° (Lit. Schmp.²⁰⁾ 160–4°) *
- 2 2-Amino-5-methoxyacetophenon (8); mittlerer hRf-Wert; Ausbeute: 10 %; Schmp. 50° (Lit. Schmp.²¹⁾ 55°).

17 J. Reisch u. K.G. Weidmann, Arch. Pharmaz. 304, 911 (1971)

18 E. Hepp, Ber. deutsch. chem. Ges. 10, 1652 (1877).

19 J. Klingel, Ber. deutsch. chem. Ges. 18, 2688 (1885).

20 Th. Rotarski, Ber. deutsch. chem. Ges. 36, 3162 (1903).

21 A.R. Osberg u. K. Schofield, J. chem. Soc. (London) 1955, 2100.

- 3 4-Aminoacetophenon (5); tiefster hRf-Wert; Ausbeute: ca. 4 %; s.u. Bestrahlung von 2. Nach Acetylierung des Bestrahlungsansatzes konnten 20 % d.Th. 2-Acetamino-5-methoxyacetophenon (bez. auf freies Amin) gewonnen werden. Schmp. 83–6°.

$C_{11}H_{13}NO_3$

Ber.: C 63,82 H 6,33 N 6,77 Mol.-Gew. 207,2
Gef.: C 63,64 H 6,16 N 6,30 Mol.-Gew. 207 (ms)

Bestrahlung von o-Methoxyacetanilid (9) in Benzol

- 1 2-Amino-3-methoxyacetophenon (10); Ausbeute: 11 %; Schmp. 61–3° (Lit. Schmp.²² 64–6°).
2 4-Amino-3-methoxyacetophenon (11); Ausbeute: 10 %; Schmp. 83–6° (Lit. Schmp.²³ 86–7°).
3 2-Aminoacetophenon (12); Ausbeute: ca. 1 %; als Acetyl-Derivat isoliert und identifiziert; Schmp. 70–5° (Lit. Schmp.²⁴ 76–7°).

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für Sachbeihilfen.

- 22 J.C.E. Simpson, C.M. Atkinson, K. Schofield u. O. Stephenson, J. chem. Soc. (London) 1945, 646.
23 S. African P. 6706, 465 (Erf. R. Dens, N. Clauson-Kaas u. F. Ostermayer); ref. CA 70, 96611 (1969).
24 A. Baeyer u. F. Bloem, Ber. dtsch. chem. Ges. 15, 2154 (1882).

Anschrift: Prof. Dr. Dr. med. Johannes Reisch, 44 Münster, Hittorfstraße 58–62 [Ph 309]

F. Eiden, K. Schnabel und H. Wiedemann

Darstellung und Reaktionen von N-Vinyl-o-aminobenzophenon-Derivaten

26. Mitt. über Untersuchungen an Acyl-enaminen¹⁾

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München und dem Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 10. April 1973)

Die aus o-Aminobenzophenonen (4) und Aldehyden (2) herstellbaren N-Vinyl-Derivate (5) können zu N-Äthyl-o-aminobenzophenon-(9), N-Vinyl- und N-Äthyl-o-aminobenzhydrol-Derivaten (6 und 10) sowie zu 1.2-Dihydro-1.3-benzoxazinen (3) umgesetzt werden.

1 25. Mitt. F. Eiden und J. Iwan, Arch. Pharmaz. 306, 872 (1973).