

860. C. Mannich und Gerhard Berger:

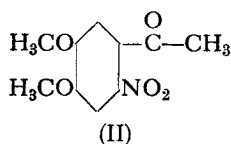
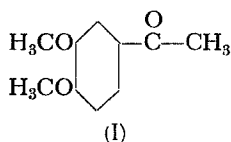
Adrenalin-derivate mit kernständiger Aminogruppe.

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin.)

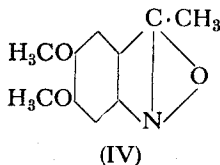
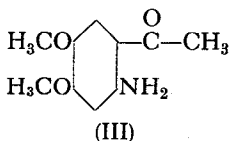
Eingegangen am 27. Januar 1939.

In zahlreichen Arbeiten sind die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirksamkeit in der Adrenalingruppe untersucht worden. Welchen Effekt die Einführung einer Aminogruppe in den Benzolkern auf die sympathomimetische Wirkung solcher Körper hat, ist bis heute unbekannt. Die vorliegende Arbeit, die sich mit der Synthese derartiger Substanzen beschäftigt, soll einen Beitrag zur Kenntnis dieser Beziehungen liefern. Vorweggenommen sei, daß eine zur Seitenkette ortho-ständige Aminogruppe bei Substanzen der Adrenalinreihe eine starke Abnahme der Giftigkeit, zugleich aber eine fast völlige Vernichtung der therapeutisch wertvollen Wirkungen bedingt. Das ist insbesondere an den weiter unten beschriebenen Präparaten XII und XIX festgestellt worden.

Als Ausgangsmaterial für die Synthese derartiger Substanzen wurde das Acetoveratron (I) gewählt;



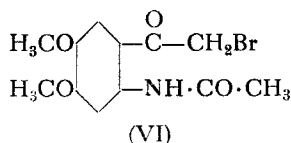
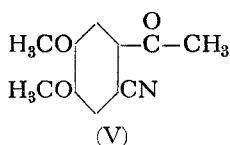
es enthält bereits die beiden Hydroxylgruppen des Adrenalins in geschützter Form, eine Seitenkette mit 2 C-Atomen ist in der richtigen Stellung vorhanden. Der Weg zur Einführung einer kernständigen Aminogruppe war über das von Lawson, Perkin und Robinson¹⁾ beschriebene o-Nitroacetoveratron (II) vorgezeichnet. Diese Autoren geben an, daß sie daraus durch Reduktion mit Zinnchlorür und Salzsäure o-Amino-acetophenon (III) erhalten haben. Ihre Substanz erwies sich aber bei näherer Prüfung als 3,4-Dimethoxy-C-methyl-anthranil (IV).



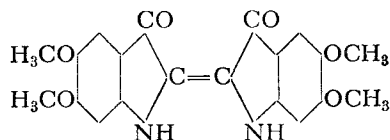
¹⁾ J. chem. Soc. London 125, 653 (1924).

Das wirkliche 3,4-Dimethoxy-6-amino-acetophenon (III) erhält man leicht aus dem Anthranil (IV) oder auch aus dem Nitro-acetoveratron (II) durch Reduktion mit Platinoxid²⁾ und Wasserstoff.

Der Irrtum der englischen Forscher ist wohl dadurch bedingt worden, daß die Substanz (IV) eine Azofarbstoffreaktion gibt; dabei ist aber zu bedenken, daß Anthranile teilweise diazotierbar sind³⁾. Auch das in Frage stehende Anthranil läßt sich durch Diazotierung und weitere Behandlung nach Sandmeyer zu mindestens 30% in das 3,4-Dimethoxy-6-acetyl-Benzonitril (V) überführen.

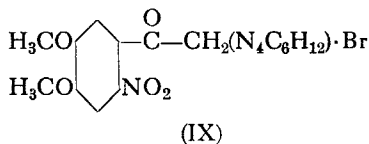
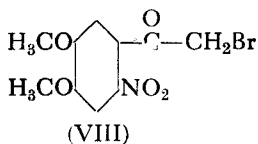


Die Bromierung des an der Aminogruppe durch Acetylierung geschützten Amins führte zum ω-Brom-3,4-dimethoxy-6-acetaminoacetophenon (VI). Bei einem Versuch, das Bromaton gegen eine Aminogruppe auszutauschen, trat Ringschluß unter Bildung des 5,6-Dimethoxy-indoxyls ein, das sich sofort durch den Luftsauerstoff zum 5,6,5',6'-Tetramethoxy-indigo (VII) oxydierte.



oxydierte.

Die Einführung einer Nitroso-gruppe in die Seitenkette des Dimethoxy-nitro-acetophenons (II) ist zwar möglich, die Ausbeuten sind jedoch schlecht. Hingegen läßt sich der Nitrokörper (II) leicht zum ω-Brom-3,4-dimethoxy-6-nitroacetophenon (VIII) bromieren. Zum Austausch des Broms gegen die Aminogruppe haben wir den Weg über die Hexamethylen-tetramin-Verbindung eingeschlagen⁴⁾. Die Addition verlief glatt. Hingegen bereitete die Spaltung des Additionsproduktes (IX)



gewisse Schwierigkeiten. Sie ist mit der üblichen Mischung von Halogenwasserstoffsäure und Alkohol zwar möglich; besser ist es, die Hydrolyse durch ganz kurze Behandlung mit wässriger Bromwasser-

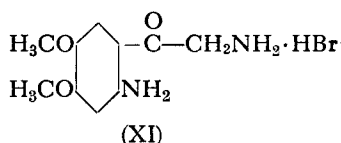
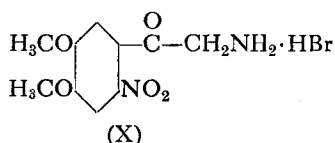
²⁾ Adams und Shriner, J. Amer. chem. Soc. **44**, I, 1402 (1922).

³⁾ Bamberger und Elger, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **36**, 1613 (1903).

⁴⁾ Mannich und Hahn, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **44**, 1542 (1911).

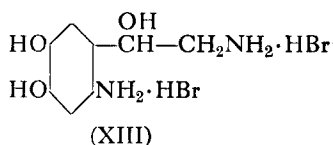
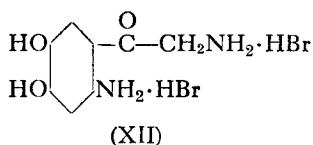
stoffsäure auszuführen, wobei Ammoniumbromid in Lösung bleibt, während das ω -Amino-3,4-dimethoxy-6-nitro-acetophenon-hydrobromid (X), ausfällt. Bei richtiger Ausführung stört der auftretende Formaldehyd kaum.

Die Reduktion der Nitrogruppe in dem Aminoketon (X) läßt sich leicht und annähernd quantitativ mit Platinoxid und Wasserstoff ausführen. Auch die Spaltung der beiden Methoxylgruppen in dem Diaminoketon (XI) bietet keine Schwierigkeiten.



Sie gelingt gut durch Bromwasserstoffsäure. Das dabei erhaltene Diaminoketon (XII) reagiert wegen der beiden orthoständigen phenolischen Hydroxylgruppen mit Eisenchlorid unter Grünfärbung.

Das bromwasserstoffsäure Salz der Ketobase (XII) läßt sich, wenn es vollkommen rein ist, durch Platinoxid und Wasserstoff zu dem entsprechenden Alkohol (XIII) reduzieren. Die Abscheidung der freien Base durch Ammoniak



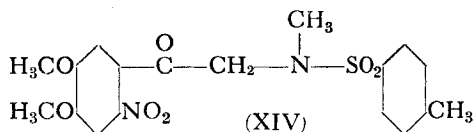
gelingt nur unbefriedigend. Denn die ausfallende Base ist derart empfindlich, daß sie sich sofort braunschwarz färbt und zersetzt. Die Empfindlichkeit gegen Luft darf nicht überraschen, da man von vornherein annehmen konnte, daß die kernständige Aminogruppe die bekannte Zersetzlichkeit der Adrenalin-körper noch erhöhen würde.

Die Synthese von Substanzen, die in der Seitenkette eine Methylamino-gruppe besaßen, hat nicht bis zu Ende durchgeführt werden können, obgleich gerade diese Körper wegen ihrer nahen Verwandtschaft zum Adrenalin von besonderem Interesse gewesen wären.

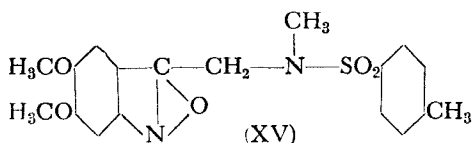
Eine direkte Behandlung des Brom-nitro-körpers (VIII) mit Methylamin führte in sehr geringen Ausbeuten zu einer Substanz, die erheblich mehr Stickstoff enthielt als das erwartete ω -Methylamino-3,4-dimethoxy-6-nitro-acetophenon. Es mußte daher ein Umweg eingeschlagen werden. Das Verfahren von Legerlotz⁵⁾, bei dem ein entsprechendes Bromketon mit dem Kaliumsalz des p-Toluolsulfosäure-methylamids umgesetzt wird, erschien am aussichtsreichsten.

⁵⁾ Poln. Pat. 9163, Aust. Pat. 17 036/1928 (Chem. Ztrbl. 1930, I, 586).

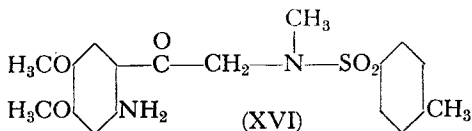
Die Ansätze verharzten aber stets, wenn nach den Angaben der Patentschrift verfahren wurde. Erst durch Zusatz von freiem Amid gelang es, das p-Toluolsulfo-derivat (XIV) in Ausbeuten bis zu 47% zu erhalten.



Eine direkte Hydrierung des Amids (XIV) gelingt nur schlecht. Es empfiehlt sich vielmehr, einen Umweg über das entsprechende Anthranil (XV) zu nehmen. Bei seiner Darstellung, die analog der des

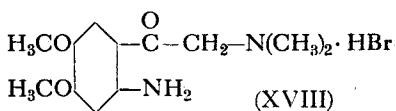
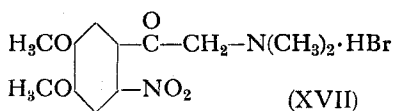


Dimethoxy-C-methyl-anthranils (III) mit Zinnchlorür durchgeführt wurde, gehen die störenden Katalysatorgifte verloren. Es ist dann ein leichtes, das p-Toluolsulfo-derivat des ω -Methylamino-3,4-dimethoxy-6-amino-acetophenons (XVI) durch Hydrierung

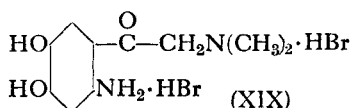


zu erhalten. Es wurde nun durch Behandlung mit Säuren und Laugen unter den verschiedensten Bedingungen versucht, das Amid zu spalten. Es war aber nicht möglich, aus den jedesmal anfallenden Harzen Kristalle zu isolieren.

Die Einführung einer Dimethylamino-gruppe in die Seitenkette gestaltete sich insofern einfach, als sich ein direkter Austausch des Halogenatoms in dem Bromkörper (VIII) gegen Dimethylamin vollziehen ließ. Das ω -Dimethylamino-3,4-dimethoxy-6-nitro-acetophenon-hydrobromid (XVII) konnte ohne weiteres zum ω -Dimethylamino-3,4-dimethoxy-6-amino-acetophenon-hydrobromid (XVIII) hydriert werden.



Die Aufspaltung der Methoxylgruppen geht wieder glatt vor sich. Man erhält ein gut kristallisierendes, mit Eisenchlorid unter Grünfärbung reagierendes bromwasserstoffsäures Salz der Phenolbase:



Bei dem Versuch, die Ketogruppe zu hydrieren, nahm die Substanz zwar Wasserstoff auf, aber es gelang nicht, aus der aufs vorsichtigste behandelten Lösung Kristalle zu gewinnen. Es hinterblieb vielmehr eine leicht braun gefärbte zerreibliche Masse, die keinerlei Neigung zur Kristallisation zeigte.

Beschreibung der Versuche.

o-Nitro-acetoveratron (II).

In 250 ccm Salpetersäure ($D = 1.42$) trägt man unter Eiskühlung langsam 50 g geschmolzenes Acetoveratron ein. Bei guter Kühlung tritt hierbei kaum eine Entwicklung von nitrosen Gasen auf. Man gießt nach 15 Minuten in $\frac{1}{2}$ l Wasser. Der ausgefällte Körper wird mit Wasser gewaschen und aus wenig Eisessig umkristallisiert. Ausbeute 51 g. Schmp. 133° . Es empfiehlt sich, von einem reinen Acetoveratron auszugehen; geringe Verfärbungen des Ausgangsmaterials verursachen eine erhebliche Verminderung der Ausbeute.

4,5-Dimethoxy-C-methyl-anthranil (IV).

In einem 2-Liter-Kolben werden 100 g kristallisiertes Zinnchlorür in 350 ccm 36%iger Salzsäure aufgelöst und 50 g fein gepulvertes o-Nitro-acetoveratron eingetragen. Das Gemisch erwärmt sich, wobei der Nitrokörper in Lösung geht. In kurzer Zeit scheiden sich weiße Kristalle der Zinndoppelverbindung ab. Man kühlt eine Stunde in Eis, saugt ab, löst die Kristalle in warmem Wasser und versetzt unter Eiskühlung mit einem Überschuß 50%iger Kalilauge. Das anfänglich ausgeschiedene Zinnhydroxyd geht dabei wieder in Lösung, während das Anthranilderivat in amorphen Flocken ausfällt. Sie werden nach längerem Stehen kristallin. Ausbeute 19 g. Schmp. 130° (aus Methanol).

0.1398 g Sbst.: 0.3194 g CO_2 , 0.0700 g H_2O . — 0.1205 g Sbst.: 0.2751 g CO_2 , 0.0636 g H_2O .

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$. Ber.: C 62.14. H 5.74. N 7.25.

Gef.: C 62.3, 62.3. H 5.6, 5.9. N 7.5.

3,4-Dimethoxy-6-amino-acetophenon (III).

60 g o-Nitro-acetoveratron werden unter Erwärmung in 500 ccm Aceton, das über Kalk und Kaliumpermanganat destilliert wurde, gelöst und sofort mit 70 mg Platinoxid hydriert. Nach Beendigung der Reduktion wird filtriert, 40 ccm Wasser hinzugefügt und das Aceton

im Vakuum abdestilliert. Dabei kristallisiert das Amin aus. Schmp. 107° (aus heißem Wasser). Ausbeute gut.

0.1586 g Sbst.: 0.3568 mg CO₂, 0.0968 g H₂O.

C₁₀H₁₃O₃N. Ber.: C 61.55. H 6.67.

Gef.: C 61.4. H 6.8.

Das salzsaurer Salz kristallisiert aus Alkohol in weißen Fasern, die unter Zersetzung gegen 202° schmelzen. Das Sulfat schmilzt (aus Alkohol) bei 200°. Wenn man 0.5 g Amin mit 0.17 g Natriumnitrit diazotiert und mit 0.35 g β-Naphthol in alkalischer Lösung kuppelt, so entsteht ein braunroter Azofarbstoff, der sich mit Kochsalz aussalzen läßt.

p-Nitro-phenylhydrazon: 0.5 g Amin und 0.5 g p-Nitro-phenylhydrazin werden in 6 ccm Essigsäure gelöst und 5 Minuten lang gekocht. Der Ansatz wird dann in 30 ccm Wasser gegossen, wobei das Hydrazon ausfällt. Es bildet rote Nadeln (aus Alkohol). Schmp. 192°.

C₁₆H₁₈O₄N₄. Ber.: C 58.19. H 5.45. N 16.97.

Gef.: C 58.2. H 5.6. N 17.2.

N-Acetylverbindung. 10 g Amin werden mit 15 ccm Essigsäureanhydrid 5 Minuten lang gekocht. Beim Abkühlen scheidet sich bereits ein Teil der Acetylverbindung ab. Sie kristallisiert aus viel Wasser mit dem Schmp. 127.5°. Ausbeute 9 g.

C₁₂H₁₆O₄N. Ber.: C 60.77. H 6.33. N 5.91.

Gef.: C 61.0. H 6.4. N 6.1.

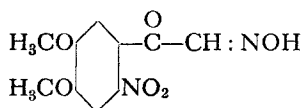
ω-Brom-3,4-dimethoxy-6-acetamino-acetophenon (VI).

9.6 g 3,4-Dimethoxy-6-acetamino-acetophenon werden unter Erwärmung in 15 ccm Eisessig gelöst und 2 ccm Brom, die mit 5 ccm Eisessig verdünnt waren, hinzugefügt. Der Ansatz wird 1/2 Stunde lang auf 80° erwärmt und dann in 150 ccm Wasser gegossen. Die Substanz bildet nach dem Umkristallisieren aus Alkohol-Dioxan (1:1) weiße Nadeln vom Schmp. 163°. Ausbeute 4.5 g.

0.1207 g Sbst.: 0.0697 g AgBr.

C₁₂H₁₄O₄NBr. Ber.: Br 25.32. Gef.: Br 25.0.

3,4-Dimethoxy-6-nitro-ω-isonitroso-acetophenon.



Zu einer Lösung von 2.2 g o-Nitro-acetoveratron in 20 ccm trockenem Dioxan fügt man eine Lösung von 0.23 g Natrium in 5 ccm Alkohol hinzu. In das abgekühlte Gemisch trägt man sodann 1.7 g Amylnitrit ein und verschließt den Kolben sofort. Nach zweitägigem Stehen im Eisschrank wird das ausgeschiedene Natriumsalz des Isonitrosoketons abfiltriert, mit Äther gewaschen und in Wasser gelöst. Man filtriert, säuert mit Essigsäure an und filtriert die ausgeschiedene

Nitrosoverbindung ab. Sie wird aus 50%igem Alkohol umkristallisiert und bildet dann feine gelbe Prismen, Schmp. 178°.

0.1198 g Sbst.: 11.65 ccm N (21°, 755 mm).

$C_{10}H_{10}O_6N_2$. Ber.: N 11.03. Gef.: N 11.3.

ω -Brom-3,4-dimethoxy-6-nitro-acetophenon (VIII).

44 g o-Nitro-acetoveratron werden unter Erwärmung in 100 ccm Eisessig gelöst und 32 g Brom in 20 ccm Eisessig langsam zugetropft. Nach dem Erkalten filtriert man den ausgeschiedenen Bromkörper und wäscht ihn mit wenig Methanol. Aus Dioxan scheidet er sich in kanariengelben Kristallen ab, Schmp. 155°, Ausbeute 45 g.

0.1096 g Sbst.: 3.65 ccm n_{10} -AgNO₃ (nach Busch-Rosenmund).

$C_{10}H_9O_5NBr$. Ber.: Br 26.40. Gef.: Br 26.6.

ω -Dibrom-3,4-dimethoxy-6-nitro-acetophenon.

4.4 g o-Nitro-acetoveratron werden in 10 ccm Eisessig unter Erwärmen gelöst und 6.4 g Brom in 5 ccm Eisessig eingetropft. Beim Erkalten kristallisieren 6.1 g eines bernsteingelben Körpers aus, der, aus Methanol umkristallisiert, bei 150.5° schmilzt.

0.1368 g Sbst.: 0.1320 g AgBr.

$C_{10}H_8O_5NBr_2$. Ber.: Br 40.83. Gef.: Br 40.9.

Additionsprodukt

aus ω -Brom-3,4-dimethoxy-6-nitro-acetophenon
und Hexamethylentetramin (IX).

14 g Hexamethylentetramin werden in 300 ccm trockenem Chloroform gelöst und 30 g fein gepulvertes ω -Brom-3,4-dimethoxy-6-nitro-acetophenon langsam unter Umschütteln eingetragen. Die beiden Ausgangskörper müssen absolut trocken sein. Nach 36 Stunden wird abfiltriert. Die Ausbeute beträgt 35 g weißes faseriges Produkt das mit Äther gewaschen wird. Die Substanz läßt sich nicht umkristallisieren und zersetzt sich gegen 168°.

0.1772 g Sbst.: 4.03 ccm n_{10} -AgNO₃.

$C_{16}H_{22}O_5N_8Br$. Ber.: Br 17.90. Gef.: Br 18.6

ω -Amino-3,4-dimethoxy-6-nitro-acetophenon (X).

Das vorstehend beschriebene Additionsprodukt läßt sich mit guten Ausbeuten nur in den hier angegebenen Mengen unter Einhaltung der Vorschrift verarbeiten. 5 g fein gepulvertes Material werden in einem 100-ccm-Erlenmeyer mit einer Mischung von 4 ccm 48%iger Bromwasserstoffsäure, 4 ccm Alkohol und 12 ccm Wasser übergossen. Es wird dann auf 75° erwärmt, was ungefähr 1½—2 Minuten beansprucht. Die Flamme wird sofort entfernt und gewartet, bis sich bei dieser Temperatur alles gelöst hat, was ungefähr die gleiche Zeit dauert. Danach wird sogleich mit Eis gekühlt und durch Reiben möglichst bald eine Kristallisation herbeigeführt.

Die Ausbeute beträgt 2.1 g silbern glänzende rötliche Plättchen. Sie werden aus einer Mischung von 1 Vol. 2n-Bromwasserstoffsäure und 2 Vol. Alkohol umkristallisiert, Schmp. 221°. Die Substanz bildet ockerbraune Nadelchen. Bei dem Versuch, die Base mit Ammoniak aus verdünnter Lösung in Freiheit zu setzen, erhält man amorphe Flocken, die schnell verharzen.

0.1453 g Sbst.: 0.0846 g AgBr.

$C_{10}H_{13}O_5N_2Br$. Ber.: Br 24.92. Gef.: Br 24.8.

N-Acetylverbindung: 1.5 g Hydrobromid und 0.5 g wasserfreies Natriumacetat werden mit 3 ccm Essigsäureanhydrid übergossen, dann einmal aufgekocht und mit Eis gekühlt. Die ausgeschiedenen Nadeln werden aus verd. Alkohol umkristallisiert. Schmp. 194.5°.

0.1310 g Sbst.: 11.30 ccm N (22°, 759 mm).

$C_{12}H_{14}O_6N_2$. Ber.: N 9.93. Gef.: N 10.0.

ω -Amino-3,4-dimethoxy-6-amino-acetophenon-hydrobromid (XI).

12 g ω -Amino-3,4-dimethoxy-6-nitro-acetophenon-hydrobromid (X) werden in 120 ccm Wasser gelöst und mit Platinoxid hydriert. Die Aufnahme beträgt drei Mol. H_2 in drei Stunden. Die Lösung wird filtriert und im Vakuum eingedampft. Es hinterbleibt ein brauner Rückstand, der aus Alkohol mit Tierkohle umkristallisiert wird. Nach mehrmaligem Umlösen kleinerer Mengen wird ein hellgelbes Produkt erhalten. Schmp. 187°.

0.1920 g Sbst.: 0.1228 mg AgBr.

$C_{10}H_{15}O_3N_2Br$. Ber.: Br 27.49. Gef.: Br 27.3

Dihydrobromid: 2 g Hydrobromid werden mit 10 ccm 25%iger Bromwasserstoffsäure übergossen und mit Tierkohle gekocht. Aus dem Filtrat scheiden sich 1.3 g weiße Kristalle ab, Schmp. 243°.

0.1922 g Sbst.: 10.37 ccm n_{10}° -AgNO₃.

$C_{10}H_{16}O_3N_2Br_2$. Ber.: Br 43.05. Gef.: Br 43.1.

N,N'-Bis-acetylverbindung: 0.6 g Hydrobromid werden in 10 ccm Wasser gelöst und die freie Base mit Ammoniak gefällt. Der weiß-blaue Niederschlag wird im Exsikkator getrocknet. Die Base wird sodann mit 0.5 ccm Essigsäureanhydrid 5 Minuten lang erwärmt. Die beim Erkalten sich ausscheidende Substanz wird aus Wasser umkristallisiert; weiße Nadeln, Schmp. 211°.

0.1842 g Sbst.: 14.8 ccm N (16°, 758 mm).

$C_{14}H_{18}O_5N_2$. Ber.: N 9.57. Gef.: N 9.5.

ω -Amino-3,4-dioxy-6-amino-acetophenon-dihydrobromid (XII).

13 g ω -Amino-3,4-dimethoxy-6-amino-acetophenon-hydrobromid (XI) werden mit 80 ccm 48%iger Bromwasserstoffsäure 10 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten werden die ausgeschiedenen Kristalle unter Tierkohlezusatz aus verdünnter Bromwasserstoffsäure umkristallisiert. Durch Einengen der Mutterlaugen läßt sich

die Ausbeute beinahe quantitativ gestalten. Die groben Kristalle sind kaum rein weiß zu erhalten, sie sehen meist etwas grünlich aus; bis 280° sind sie noch nicht geschmolzen. Das Salz ist löslich in Wasser, Alkoholen, Aceton und Dioxan. Die wässrige Lösung besitzt ein pH von 3—4. Die Base läßt sich mit Ammoniak ausfällen, aber aus den üblichen Lösungsmitteln nicht umkristallisieren. Sie löst sich spielend in Säuren und Laugen.

4.200 mg Sbst.: 4.280 mg CO₂, 1.47 mg H₂O.

C₈H₁₂O₃N₂Br₂. Ber.: C 27.90. H 3.59.

Gef.: C 27.8. H 3.9.

Aminomethyl-[3,4-dioxy-6-amino-phenyl]-
carbinol-dihydrobromid (XIII).

3 g ω -Amino-3,4-dioxy-6-amino-acetophenon-dihydrobromid werden in 75 ccm Wasser gelöst und mit 0.3 g Platinoxyd bei 2 atü zehn Stunden mit Wasserstoff geschüttelt. Hierbei nimmt die Lösung eine dunklere Färbung an. Man filtriert und dunstet das Filtrat bei 20° im CO₂-Strom im Vakuum ein. Das entstandene Harz wird mehrere Tage im Exsikkator gehalten und dann einige Stunden der Luft ausgesetzt. Einfallende Keime bringen die Substanz zum Kristallisieren. Sie wird aus wenig konz. Bromwasserstoffsäure umgelöst und schmilzt dann unter Zersetzung bei 132°. Die wäßrige Lösung spaltet beim Versetzen mit Natronlauge Ammoniak ab, eine sehr verdünnte Lösung gibt mit 1%iger Eisenchloridlösung eine karminrote Färbung, mit Mercuriacetatlösung eine Rotfärbung. Mit Ammoniak lassen sich nur bald verharzende Flocken ausfällen. Das Salz enthält ein Mol. Wasser; es zersetzt sich im Laufe der Zeit unter Braunfärbung.

4.827 mg Sbst.: 4.620 mg CO₂, 1.860 mg H₂O. — 3.348 mg Sbst.: 1.496 mg Br.

C₈H₁₄O₃N₂Br₂ · H₂O. Ber.: C 26.37. H 4.43. Br 43.90.

Gef.: C 26.1. H 4.4. Br 44.6.

p-Toluolsulfo-derivat des ω -Methyl-amino-3,4-dimethoxy-6-nitro-acetophenons (XIV).

50 g fein gemahlenes ω -Brom-3,4-dimethoxy-6-nitro-acetophenon und 5 g p-Toluolsulfosäuremethyleamid werden in 1 Liter trockenem Aceton suspendiert und 38 g feingepulvertes Kaliumsalz des p-Toluolsulfosäure-methyleamids hinzugefügt. Das Ganze wird auf der Maschine 4 Stunden geschüttelt. Das ausgeschiedene Kondensationsprodukt wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Es wird aus einem Gemisch von Äthanol und Dioxan (3 : 2) umkristallisiert. Schmp. 239°. Ausbeute 30 g.

0.1444 g Sbst.: 8.5 ccm N (17°, 772 mm). — 0.4213 g Sbst.: 0.2328 g BaSO₄.

C₁₈H₂₀O₇N₂S. Ber.: N 6.86. S 7.84.

Gef.: N 7.0. S 7.6.

p-Toluolsulfo-derivat des 3,4-dimethoxy-C-(methylamino-methyl)-anthranils (XV).

30 g kristallisiertes Zinnchlorür werden mit 65 ccm Eisessig erwärmt bis das Zinnchlorür eine feine pulverige Struktur angenommen hat. Nach dem Abkühlen wird unter Kühlung bis zur Sättigung trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. In diese Lösung werden 13 g fein gepulvertes p-Toluolsulfo-derivat des ω -Methylamino-3,4-dimethoxy-6-nitro-acetophenons (XIV) eingetragen. Die Lösung geht unter Erwärmung vor sich. Man läßt den Ansatz über Nacht stehen und gießt ihn dann in 800 ccm Wasser. Hierdurch wird das Anthranil-derivat gefällt. Es wird einmal aus einem Gemisch von Dioxan und Methanol (1 : 1) umkristallisiert, Schmp. gegen 184°. Der Körper ist säureunlöslich.

4.772 mg Sbst.: 10.040 mg CO₂, 2.330 mg. H₂O. — 5.895 mg Sbst.: 0.379 ccm N₂ (22°, 760 mm).

C₁₈H₂₀N₂O₅S. Ber.: C 57.45. H 5.32. N 7.45.

Gef.: C 57.4. H 5.5. N 7.4.

p-Toluolsulfo-derivat des ω -Methylamino-3,4-dimethoxy-6-amino-acetophenons (XVI).

0.2 g p-Toluolsulfo-derivat des 3,4-Dimethoxy-(methyl-amino-methyl)-anthranils (XV) werden in 30 ccm Methanol, dem 5 ccm Dioxan zugefügt sind, mit Platinoxid als Katalysator hydriert. Die Wasserstoffaufnahme beträgt ein Mol. Der beim Eindunsten des Filtrats hinterbleibende Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Das Amin löst sich in 25%iger Salzsäure zunächst auf, alsbald fällt das salzsaure Salz in feinen Würfeln aus. Beim Umkristallisieren aus Methanol erhält man das freie Amin zurück.

4.145 mg Sbst.: 8.72 mg CO₂, 2.31 mg H₂O.

C₁₈H₂₂N₂O₅S. Ber.: C 57.15. H 5.84.

Gef.: C 57.4. H 6.2.

N-Acetylderivat: 1 g wird mit 1 ccm Essigsäureanhydrid bis zur Lösung erwärmt. Beim Erkalten kristallisiert das Acetylderivat aus. Es wird aus wäßrigem Dioxan umkristallisiert, Schmp. 176°.

0.1104 g Sbst.: 6.6 ccm N (19°, 751 mm).

C₂₀H₂₄O₆N₂S. Ber.: N 6.67. Gef.: N 6.9.

ω -Dimethylamino-3,4-dimethoxy-6-nitro-acetophenon-hydrobromid (XVII).

5 g Dimethylamin werden in 540 ccm trockenem Benzol gelöst und 17 g ω -Brom-3,4-dimethoxy-6-nitro-acetophenon hinzugefügt. Nach 15 Minuten (wenn der Amingeruch verschwunden ist), wird von dem ausgeschiedenen Dimethylaminhydrobromid abfiltriert und das Benzol mit 40 ccm 2n-Bromwasserstoffsäure geschüttelt, wobei sich 12 g hellgraue grobe Kristalle abscheiden, die sofort abfiltriert werden. Über Nacht scheiden sich noch 3.5 g weniger reine Substanz ab.

Das Salz wird aus einer Mischung von Alkohol und 2n-Bromwasserstoffsäure (4:3) umkristallisiert und bildet grobe, meist noch braun gefärbte Kristalle, die bei 197° schmelzen. In kleinen Proben gelingt es, das Salz nahezu weiß zu erhalten.

0.1420 g Sbst.: 9.35 ccm N (18°, 769 mm).

$C_{12}H_{17}O_3N_2Br$. Ber.: N 8.02. Gef.: N 7.8.

ω -Dimethylamino-3,4-dimethoxy-6-amino-acetophenon-hydrobromid (XVIII).

7.25 g ω -Dimethylamino-3,4-dimethoxy-6-nitro-acetophenon-hydrobromid (XVII) werden in einer Mischung von 130 ccm Aceton und 20 ccm Wasser suspendiert und mit 70 mg Platinoxid als Katalysator hydriert. Wenn die Wasserstoffaufnahme vorzeitig zum Stillstand kommen sollte, so wird sie durch Zugabe von etwas Katalysator und wenig Wasser wieder in Gang gebracht. Der Körper nimmt drei Mol. H_2 auf. Man filtriert vom Katalysator ab und läßt eindunsten. Die zurückbleibenden Kristalle werden aus Wasser in grüngelben Nadelchen vom Schmp. 192°, erhalten. Die freie Base ist aus verdünnter wäßriger Lösung nicht fällbar.

0.1238 g Sbst.: 9.2 ccm N (19°, 776 mm).

$C_{12}H_{19}O_3N_2Br$. Ber.: N 8.78. Gef.: N 8.9.

N-Acetyl-derivat: 0.4 g Hydrobromid werden mit 1 ccm Essigsäureanhydrid 2 Minuten gekocht. Nach dem Abkühlen scheiden sich Kristalle ab, die aus Methanol umgelöst werden. Sie schmelzen unter Zersetzung gegen 218°.

$C_{14}H_{21}O_4N_2Br$. Ber.: C 46.53. H 5.81. N 7.75.

Gef.: C 46.7. H 5.7. N 7.5.

ω -Dimethylamino-3,4-dioxy-6-amino-acetophenon-dihydrobromid (XIX).

5 g ω -Dimethylamino-3,4-dimethoxy-6-amino-acetophenon-hydrobromid (XVIII) werden mit 30 ccm 48%iger Bromwasserstoffsäure 6 Stunden gekocht. Die Lösung wird mit Tierkohle entfärbt und durch eine Sinternutsche filtriert. Über Nacht fallen 4 g Kristalle aus, aus der Mutterlauge lassen sich durch Eindampfen noch weitere 1.4 g gewinnen. Das Salz wird aus 48%iger Bromwasserstoffsäure, der etwas Methanol zugesetzt wird, umkristallisiert. Es bildet hellgelbe Kristalldrusen, Schmp. 249° unter Aufschäumen. Es ist in Wasser, Alkoholen, Aceton und Dioxan löslich. Das pH der wäßrigen Lösung beträgt 3—4. Sie gibt mit Eisenchloridlösung eine grüne Brenzkatechinreaktion. Aus der wässrigen Lösung scheiden sich durch Alkalizusatz braune Flocken ab.

$C_{10}H_{16}O_3N_2Br_2$. Ber.: C 32.26. H 4.30.

Gef.: C 32.4. H 4.6.
