

### Zusammenfassung

Es wurde durch Gegenstromverteilung mit dem System Chloroform-iso-Amylalkohol-Wasser eine Auftrennung des Cardenolidkomplexes der *Convallaria majalis* L. in Komponentengemische erreicht. Besonders deutlich ist die Abtrennung eines Teiles der Ballaststoffe, die in den Elementen 0 bis 4 und 59 bis 63 angereichert werden. Von den Cardenoliden konnte nur Convallatoxin in kristallisierter Form erhalten werden.

Anschrift: Dr. R. Laufke, Jena, Gladiolenweg 2.

1626. Herbert Oelschläger

## Über lokalanästhesierende $\alpha$ -Amino-3-alkyl-acetanilide

### (1. Mitt. über Synthesen neuer Verbindungen mit lokalanästhetischer Wirkung)

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg

(Eingegangen am 29. Juli 1957)

Seit Einführung des  $\alpha$ -Diäthylamino-2,6-dimethyl-acetanilids (Xylocain WZ.) in den Arzneischatz (1948) sind sowohl von *N. Löfgren*, dem Erfinder dieses Lokalanästhetikums, und seinen Mitarbeitern, als auch von anderen Forschern<sup>1)</sup> umfangreiche Versuche unternommen worden mit dem Ziel, Amidamine mit noch günstigeren Eigenschaften zu schaffen. Abgesehen vom N-Methyl-hexahydro-picolinsäure-2,6-dimethylanilid (Carbocain, Scandicain WZ.)<sup>2)</sup> war aber diesen Bemühungen bisher kein nennenswerter Erfolg beschieden.

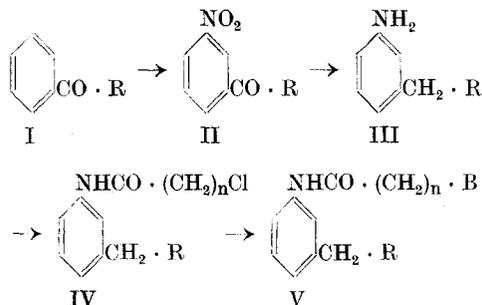
In vorliegender Arbeit und einigen ihr folgenden Veröffentlichungen soll über Synthesen bisher schwer zugänglicher Amidamine berichtet werden, die sich vom Xylocain vornehmlich durch die Substitution in der Anilinkomponente unterscheiden. Anknüpfend an die Beobachtung von *J. Büchi* und *R. Lieberherr*<sup>3)</sup>, daß bei den lokalanästhesierenden Diäthylaminoacetaminophenoläthern die m-Butoxyverbindung dreieinhalbmal stärker wirkte als das p-Butoxyderivat, wurden zahlreiche unbekannte Derivate des  $\alpha$ -Aminoacet- und  $\beta$ -Aminopropionanilids dargestellt, die in 3-Stellung zum Anilinstickstoff ein Alkyl mit wenigstens 2 C-Atomen oder einen Aralkylrest aufweisen. Die disubstituierten Amidamine tragen außerdem in 6-Stellung kleinere Alkyl- oder Alkoxygruppen. Der beschrittene Weg\*) durchläuft folgende Stufen:

\*) Über einen zweiten Weg wird später berichtet.

<sup>1)</sup> Siehe u. a. *J. Büchi* u. Mitarb., *Helv. chim. Acta* 34, 278 (1951); *E. Hofstetter* und *A. E. W. Smith*, *Chem. Zb.* 1954, 10459; *D. Beke* u. *K. Lempert*, *Chem. Zb.* 1956, 4405; *B. Samdahl* u. Mitarb., *C. A.* 1955, 4566; *V. Hach* u. Mitarb., *Chem. Zbl.* 1955, 7198, 7202; *Chem. Zbl.* 1957, 4389.

<sup>2)</sup> *B. af Ekenstam* u. Mitarb., *Chem. Zbl.* 1957, 5055.

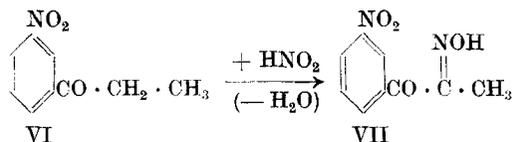
<sup>3)</sup> *R. Lieberherr*, *Diss. ETH. Zürich* 1950.



R = Alkyl; B = Rest eines Amins; n = 1 oder 2

Die Stufen IV bis V entsprechen einer der Synthesen des Xylocains<sup>4)</sup>.

Die in Stufe II erforderlichen 3-Nitroacylbenzole wurden bisher, soweit es sich um 3-Nitrophenyl-alphyl-ketone handelte, überwiegend durch Nitrierung aliphatisch-aromatischer Ketone gewonnen. Dabei differierten die Versuchsbedingungen erheblich und auch die Ausbeuten waren, zum Teil bedingt durch Nebenreaktionen, starken Schwankungen unterworfen. Bei der Nitrierung des Acetophenons und einiger seiner Derivate hat sich, auch nach neueren Versuchen, konz. Schwefelsäure als Lösungsmittel bewährt (Ausbeuten etwa 80% d. Th.)<sup>5)</sup>. In ihr liegen nach *J. W. Baker*<sup>6)</sup> die Ketone weitgehend als hydrolyseempfindliche Oxoniumsalze vor. Da für die geplanten Synthesen der Amidamine zahlreiche 3-Nitrophenylalphyketone benötigt wurden, untersuchte ich zunächst die Frage, ob die Schwefelsäuremethode in der modernsten Ausführung<sup>7)</sup> auch für die Darstellung von höheren Homologen des 3-Nitroacetophenons geeignet ist. Jedoch schon bei der Nitrierung des Propiophenons unter den für Acetophenon bewährten Bedingungen konnten bestenfalls 50% d. Th. reines 3-Nitropropiophenon gewonnen werden. Der Grund für den unbefriedigenden Verlauf dieser Nitrierung war, wie ich fand, darin zu suchen, daß ein beträchtlicher Teil der angestrebten Nitroverbindung (VI) durch intermediär entstandene salpetrige Säure in das bisher noch unbekannte  $\alpha$ -Isonitroso-3-nitropropiophenon (VII)\* umgewandelt wurde:



\*) Seine Konstitution konnte durch Nitrosierung von 3-Nitropropiophenon mit Amylnitrit in n-Propanol bewiesen werden. Das auf diesem Wege erhaltene  $\alpha$ -Isonitroso-3-nitropropiophenon stimmt in allen Eigenschaften mit dem bei der Nitrierung angefallenen Produkt überein.

<sup>4)</sup> *N. M. Löfgren* und *B. J. Lundqvist*, Schwed. Patent 128 901 v. 1. 8. 1950; ref. C. A. 1951, 5183.

<sup>5)</sup> *Org. Synth.*, Coll. Vol. II, S. 434, New York 1950 bei Wiley and Sons, Inc.; *R. E. Lutz* u. Mitarb., *J. org. Chemistry* 12, 617 (1947).

<sup>6)</sup> *J. chem. Soc. [London]* 1931, 307.

Um der durch Oxydationsvorgänge bedingten Bildung von salpetriger Säure entgegenzuarbeiten, wurde 1. der Salpetersäureüberschuß von 60% der Originalvorschrift auf 33% verringert (bei weiterer Verkleinerung des  $\text{HNO}_3$ -Überschusses sank die Ausbeute!), 2. bei  $-25^\circ$  statt bei  $-5$  bis  $-10^\circ$  nitriert, und 3. mehr als die doppelte Menge konz. Schwefelsäure als Lösungsmittel eingesetzt, wie sie *Morgan* und *Watson*<sup>7)</sup> benutzten. Als Nitriersäure diente ein auf  $-5^\circ$  abgekühltes, wasserfreies, also die Bildung von Nitroniumionen weitgehend begünstigendes Gemisch von Schwefel- und Salpetersäure. Diese Verbesserungen der Schwefelsäuremethode verhinderten praktisch die Bildung des Isonitrosoketons, wodurch sich die Ausbeute an 3-Nitropropiofenon auf 75% d. Th. erhöhte.

Wie Tabelle 3 zeigt, bewährte sich die verbesserte Methode auch bei der Nitrierung anderer aliphatisch-aromatischer Ketone (Ausbeute 70—95% d. Th.).

Die unbefriedigenden Ergebnisse bei der Nitrierung des 4-Fluoracetophenons, 4-Chlorpropiofenons und Caprophenons erklären sich dadurch, daß die drei Ketone unter den gewählten Bedingungen in nur geringem Umfang angegriffen wurden. Nebenreaktionen traten bei ihren Nitrierungen nicht auf. Auch durch höhere oder niedrigere Reaktionstemperaturen ließ sich z. B. die Ausbeute an 4-Fluor-3-nitroacetophenon nicht steigern; denn sowohl bei  $-5^\circ$  als auch bei  $-35^\circ$  resultierten nur etwa 5% der 3-Nitroverbindung.

Die Methode von *F. Micheel* und *D. Noffz*<sup>8)</sup> für die Nitrierung von 4-Fluorbenzaldehyd (Ausbeute ca. 70% d. Th.) ergab bei der Übertragung auf 4-Fluoracetophenon ebenfalls nur wenig 4-Fluor-3-nitroacetophenon. Außerdem trat unter diesen Versuchsbedingungen eine Oxydation der Acetylgruppe ein, denn als Nebenprodukt konnte 4-Fluor-3-nitrobenzoesäure isoliert werden. Diese Säure entstand auch bei der Permanganatoxydation des 4-Fluor-3-nitroacetophenons, wodurch der Konstitutionsbeweis für dasselbe erbracht worden ist. Über die große Reaktionsfähigkeit seines Fluoratoms wird im Rahmen der 2. Mitt. berichtet werden. Bei der Nitrierung des 3,4-Dimethoxypropiofenons trat die Nitrogruppe überwiegend (60%) in 6-Stellung, also in o-Stellung zur Acylgruppe, ein. Dies konnte durch Hydrierung des bisher unbekanntes 6-Nitro-propioveratrons zum bekannten 2-Propyl-4,5-dimethoxyvanilin und dessen Amidierung mit Essigsäure<sup>9)</sup> bewiesen werden.

Die Nitrierung mit Hilfe der modifizierten Schwefelsäuremethode bietet außer guten Ausbeuten den Vorteil, daß Nebenreaktionen, wie sie bei anderen Nitrierverfahren häufig auftreten, weitgehend vermieden werden. So konnte weder die Bildung von Dinitrokörpern und Benzoylfuroxanen<sup>10)</sup> noch die Zerschlagung der Arylalphylketone unter Bildung aromatischer Nitrokörper und Carbonsäuren<sup>10)11)</sup> beobachtet werden.

<sup>7)</sup> *V. G. Morgan* und *H. B. Watson*, *J. Soc. chem. Ind., Chem. and Ind.* 55, 29 T (7. 2. 1936).

<sup>8)</sup> *Chem. Ber.* 90, 1586 (1957).

<sup>9)</sup> *Beilstein*, 4. Aufl., H 13, 802.

<sup>10)</sup> *V. J. Harding*, *J. chem. Soc. [London]* 1914, 2790.

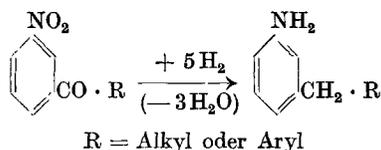
<sup>11)</sup> *J. v. Alphen*, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* 49, 383 (1930).

Da die für meine Synthesen erforderlichen Mononitrodiarylketone: 3-Nitrobenzophenon, 3-Nitro-4'-methoxybenzophenon und 3-Nitro-3',4'-dimethoxybenzophenon durch Nitrierung nicht erhältlich waren, wurden sie durch Umsetzung von Benzol, Anisol bzw. Veratrol mit dem leicht zugänglichen 3-Nitrobenzoylchlorid nach der Methode von *Friedel-Crafts* bereitet:

	Ausbeute in % der Theorie
3-Nitrobenzophenon	93
3-Nitro-4'-methoxybenzophenon	83
3-Nitro-3',4'-dimethoxybenzophenon	41

Ein weiterer, theoretisch möglicher Weg zur Darstellung dieser Mononitrodiarylketone, nämlich die Ketonisierung der genannten Aromaten mit 3-Nitrobenzoesäure unter Verwendung von Bortrifluorid, erwies sich — vermutlich wegen der Instabilität der Molekülverbindung des Borfluorids mit 3-Nitrobenzoesäure — als nicht gangbar. Diese Beobachtung ergänzt meine frühere Feststellung in der Resorcinreihe<sup>12)</sup>, daß der Aufbau von Nitrophenyl-2,4-dioxy-phenylketonen aus Nitrobenzoesäuren und Resorcin mit Borfluorid nicht möglich ist.

Für die Überführung der 3-Nitroacylbenzole in m-Alkylaniline hatte ich bereits früher ein Verfahren ausgearbeitet<sup>13)</sup>, bei dem die in Eisessig gelösten 3-Nitroketone bei 20° in Gegenwart von Pd-mohr unter Verwendung von Schwefelsäuremonohydrat als Aktivator in einer Operation zu den Anilinderivaten durchhydriert wurden:



Im Rahmen dieser Arbeit wurden in analoger Weise weitere 3-Alkylaniline aus den entsprechenden Nitroverbindungen gewonnen; über die Ergebnisse orientiert zusammenfassend die Tabelle 1:

Tabelle 1

## Hydrierungen von 3-Nitroacylbenzolen zu 3-Alkylanilinen

Ausgangsmaterial	Reaktionsprodukt	Ausbeute in % d. Th.
3-Nitroacetophenon	3-Äthylanilin	95
3-Nitropropiofenon	3-(n-Propyl)-anilin	84
3-Nitrobutyrophenon	3-(n-Butyl)-anilin	91
4-Methyl-3-nitroacetophenon	2-Methyl-5-äthylanilin	79
4-Äthyl-3-nitroacetophenon	2,5-Diäthylanilin	50
4-Methoxy-3-nitroacetophenon	2-Methoxy-5-äthylanilin	84
4-Äthoxy-3-nitroacetophenon	2-Äthoxy-5-äthylanilin	85
4-Methyl-3-nitropropiofenon	2-Methyl-5-propylanilin	79
4-Methyl-3-nitrobutyrophenon	2-Methyl-5-butylanilin	84
3-Nitrobenzophenon	3-Benzylanilin	92

<sup>12)</sup> H. Oelschläger, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 238/60, 104 (1955).

<sup>13)</sup> H. Oelschläger, Chem. Ber. 89, 2025 (1956).

Wie ich weiter fand, gelingt unter den gleichen Bedingungen auch die Hydrierung der 3-Aminoketone, z. B. des 3-Aminoacetophenons und des 3-Aminopropiophenons zu 3-Äthyl- bzw. 3-Propylanilin mit Ausbeuten von 80 bis 85% d. Th. *R. Long* und *K. Schofield*<sup>14)</sup> konnten dagegen diese Ketone auch bei 95° mit Pd-BaSO<sub>4</sub>-Katalysator und Überchlorsäure als Aktivator nur mit sehr schlechten Ergebnissen hydrieren.

Die Umwandlung der 3-Alkylaniline (III) in die angestrebten Amidamine (V) gelang vorteilhaft in der Weise, daß man sie zunächst bei 20° in Aceton mit Chloracetylchlorid bzw.  $\beta$ -Chlorpropionylchlorid zu den entsprechenden  $\omega$ -Chlor-3-alkylacet (bzw. propion) -aniliden (IV) reagieren ließ, wobei Natriumhydrogenkarbonat als Akzeptor für den freiwerdenden Chlorwasserstoff diente. Der Austausch des  $\omega$ -ständigen Chloratoms gegen den jeweiligen Aminrest geschah — im Gegensatz zu der *Löfgrenschen* Synthese<sup>15)</sup> — ohne Isolierung<sup>16)</sup> der gechlorten Anilide, indem nach beendeter Einwirkung des Säurechlorids dem Reaktionsgemisch das in Toluol gelöste, überschüssige Amin zugefügt und mehrere Stunden zum Sieden erhitzt wurde. Über die in guter Ausbeute erhaltenen Amidamine orientiert Tabelle 2. In Isobutanol gelöst, fluoreszierten sie vor der Quarzlampe intensiv hellblau bis blaugrün. Ihre Chlorhydrate waren mit schwach saurer Reaktion leicht in Wasser löslich. Die Lösungen der 3,6-substituierten Amidaminchlorhydrate erwiesen sich beim Sterilisieren und auch bei über zweijähriger Lagerung als sehr stabil.

Tabelle 2

	Ausbeute in % d. Th. ber. auf einges. 3-Alkylanilin
$\alpha$ -Morpholino-3-n-butyl-acetanilid	73
$\alpha$ -Diäthylamino-3-benzyl-acetanilid	83
$\alpha$ -(2-Methyl)-piperidino-3-äthyl-6-methyl-acetanilid	72
$\alpha$ -(3-Methoxy)-propylamino-3-äthyl-6-methyl-acetanilid	80
$\alpha$ -Diäthylamino-3-n-propyl-6-methyl-acetanilid	72
$\alpha$ -Diäthylamino-3-n-butyl-6-methyl-acetanilid	81
$\alpha$ -Diäthylamino-3,6-diäthyl-acetanilid	63
$\alpha$ -Diäthylamino-3-äthyl-6-methoxy-acetanilid	87
$\alpha$ -Diäthylamino-3-äthyl-6-äthoxy-acetanilid	83
$\beta$ -Diäthylamino-3-äthyl-6-methyl-propionanilid	91

Sowohl die mono- als auch die disubstituierten Amidamine wirkten im Hornhauttest am Kaninchenaugen zum Teil stark oberflächenanästhesierend. Bei der Prüfung auf Leitungsanästhesie im Froschplexusversuch übertrafen viele das Novocain, waren jedoch dem Xylocain nicht überlegen.

<sup>14)</sup> J. chem. Soc. [London] 1953, 2066.

<sup>15)</sup> Diss. Stockholm 1948.

<sup>16)</sup> Ähnlich verfuhr *G. Piper* (Diss. Hamburg 1953) beim Aufbau von  $\alpha$ -Dialkylamino-4-alkoxy-acetaniliden.

## Versuchsteil

(Alle Schmelz- und Siedepunkte unkorrigiert.)

I. Nitrierung des Propiophenons gemäß *Morgan* und *Watson*<sup>17)</sup>

53,6 g (0,4 Mol) Propiophenon wurden nach obiger Vorschrift für die Darstellung von 3-Nitroacetophenon mit einem Gemisch von 58 g Salpetersäure (d 1,42) und 180 g konz. Schwefelsäure nitriert. Das nach einmaligem Umkristallisieren erhaltene Reaktionsprodukt schmolz nicht einheitlich bei 100—1°, wie es die Literatur<sup>17)</sup> für 3-Nitropropiophenon verlangt, sondern zu einem kleineren Teil erst zwischen 130—5° (Koflerblock). Durch mehrfaches Umkristallisieren konnte die höher schmelzende Verunreinigung abgetrennt werden. Die Ausbeute an reinem 3-Nitropropiophenon vom Schmp. 100° betrug 50% der Theorie.

Zur Isolierung der höherschmelzenden Verunreinigung wurden 5 g der nach einmaligem Umkristallisieren gewonnenen Nitroverbindung mit 25 ml 5%iger Natronlauge geschüttelt und die rotbraune alkalische Lösung anschließend 2mal mit einem Äther/Methylenchloridgemisch zur Befreiung vom 3-Nitropropiophenon ausgeschüttelt. Aus der alkalischen Lösung erhielt man durch Ansäuern und Ausäthern 1,3 g  $\alpha$ -Isonitroso-3-nitropropiophenon vom Schmp. 166—167°.

$C_9H_8N_2O_4$ (208,17)	Ber.: C 51,90%	Gef.: C 51,80%
	Ber.: H 3,85%	Gef.: H 4,00%
	Ber.: N 13,45%	Gef.: N 13,33%

Mol. Gew. nach *Rast*: 202.

Aus der Äther/Methylenchloridschicht resultierten nach Trocknen der Lösung über  $CaCl_2$  und Verjagen der Solventien 3,65 g 3-Nitropropiophenon vom Schmp. 100—2°. Demnach bestand also das nach der Vorschrift von *Morgan* und *Watson* erhaltene Nitrierungsprodukt aus 73% 3-Nitropropiophenon und 26%  $\alpha$ -Isonitroso-3-nitropropiophenon.

$\alpha$ -Isonitroso-3-nitropropiophenon: Um zu beweisen, daß bei vorstehender Nitrierung als Nebenprodukt  $\alpha$ -Isonitroso-3-nitropropiophenon entstanden war, wurde diese Verbindung wie folgt synthetisiert: 32 g (0,18 Mol) 3-Nitropropiophenon löste man in 125 ml n-Propanol von 75° und tropfte unter Rühren in 1 Stunde gleichzeitig 23 g (0,18 Mol + 10%) frisch destilliertes Amylnitrit und 6 ml 38%iger Salzsäure zu. Nach beendetem Zutropfen wurde noch 1 Stunde bei 75° weitergerührt. Dann ließ man das Reaktionsgemisch abkühlen, wobei es zum Teil kristallisierte, und trug den gelblichen Brei in überschüssige, eiskalte 5%ige Natronlauge ein. Die alkalische Lösung wurde 2mal mit Äther durchgeschüttelt und darauf rasch unter Rühren in 6%ige Salzsäure von 0°, die Eisstücke enthielt, eingetropt. Hierbei schied sich die Isonitrosoverbindung kristallin ab. Sie wurde mit Äther extrahiert, die ätherische Schicht über  $CaCl_2$  getrocknet und das Solvens abdestilliert. Es hinterblieben 32 g (86% d. Th.) reines  $\alpha$ -Isonitroso-3-nitropropiophenon in Form schwach gelblicher Kristalle vom Schmp. 166—167°, die in verdünnter Natronlauge unter Gelbfärbung löslich waren. Nach kurzem Stehen färbte sich die alkalische Lösung rötlich/braun. Der Mischschmelzpunkt dieser Isonitrosoverbindung mit dem bei der Nitrierung erhaltenen Nebenprodukt vom Schmp. 166—167° ergab keine Depression.

## II. 3-Nitrophenylalphyketone

Allgemeine Arbeitsweise: In einem mit Porzellanpropellerrührer ausgestatteten 2-Liter-Becherglas wurden unter langsamem Rühren (Rührwerk RM 22 der Fa. Janke u. Kunkel, Staufen i. Br.) 500 g 96%iger Schwefelsäure auf —15° abgekühlt (Methanol/Trockeneis). Dann ließ man unter lebhaftem Rühren das jeweilige Keton (0,3 Mol\*) in etwa 15 Minuten in die Schwefelsäure eintropfen, wobei die Temperatur nicht über —10° stieg, und begann nach Abkühlen auf —25° mit der Nitrierung. Die Nitriersäure bestand

\*) Kristalline Arylalphyketone wurden im geschmolzenen Zustand eingetropt.

<sup>17)</sup> N. J. Leonard und S. N. Boyd jr., J. org. Chemistry 11, 405 (1946).

aus einem kalten Gemisch ( $-5^\circ$ ) von 39 g 65%iger Salpetersäure (0,3 Mol + 33%) und 300 g rauchender Schwefelsäure mit 20%  $\text{SO}_3$ . Sie wurde unter heftigem Turbinieren in 30—45 Minuten der schwefelsauren Lösung des Ketons zugetropft, wobei durch intensives Kühlen dafür gesorgt wurde, daß im Reaktionsgemisch stets eine Temperatur von  $-25^\circ$  herrschte. Nach beendetem Zutropfen rührte man noch 30 Minuten bei gleicher Temperatur weiter und goß dann das Reaktionsgemisch auf kleingehacktes Eis. Hierbei schied sich das 3-Nitroketon in den meisten Fällen kristallin ab. Nach dem Schmelzen des Eises wurde die kristalline Nitroverbindung abgenutscht, 2- bis 3mal mit Wasser auf der Nutsche gewaschen und gründlich trockengesogen. Die Hauptmenge der öligen Verunreinigungen konnte so entfernt werden. Die erzielten Rohausbeuten schwankten zwischen 80—100% d. Th. Zur weiteren Reinigung kristallisierte man aus Methanol oder Äthanol um, bei hochschmelzenden Nitroketonen unter Zusatz von Isopropanol.

War das anfallende 3-Nitrophenylalphyketon ölig, so wurde es nach dem Schmelzen des Eises mit Äther extrahiert, die Ätherschicht mit gesättigter Natriumhydrogenkarbonatlösung säurefrei gewaschen und über  $\text{CaCl}_2$  getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers fraktionierte man den verbliebenen Rückstand im Feinvakuum.

Über die gewonnenen 3-Nitroacylbenzole, die erzielten Ausbeuten und die Schmelz- bzw. Siedepunkte orientiert folgende Tabelle:

Tabelle 3  
3-Nitrophenylalphyketone

	Ausbeute in % d. Th.	Schmp. bzw. Sdp.	Schmp. d. Lit.
3-Nitroacetophenon	80	78—79°	77° <sup>7)</sup>
3-Nitropropiofenon	75	99—100°	100—101° <sup>17)</sup>
3-Nitrobutyrophenon	69	64—65°	62—63° <sup>18)</sup>
3-Nitrocapprophenon	30	153—156° (3 Torr)	
$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (221,25) Ber.: N 6,33% Gef.: N 6,38%			
3-Nitro-4-methylacetophenon	88	60—61°	60—61° <sup>19)</sup>
3-Nitro-4-äthylacetophenon	71	143—144° (0,8 Torr)	
$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (193,2) Ber.: N 7,25% Gef.: N 7,67%			
3-Nitro-4-methoxyacetophenon	90	98°	99,5° <sup>20)</sup>
3-Nitro-4-äthoxyacetophenon	83	67—68°	
$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (209,22) Ber.: N 6,70% Gef.: N 6,61%			
3-Nitro-4-fluoracetophenon	15	49—50°	
$\text{C}_8\text{H}_6\text{FNO}_3$ (183,14) Ber.: C 52,40% Gef.: C 52,88% Ber.: H 3,28% Gef.: H 3,59% Ber.: N 7,64% Gef.: N 7,57%			
3-Nitro-4-methylpropiofenon	68	50—51°	51° <sup>21)</sup>
3-Nitro-4-methoxypropiofenon	96	101°	99—101° <sup>22)</sup>
3-Nitro-4-chlorpropiofenon	10	61°	
$\text{C}_9\text{H}_9\text{ClNO}_3$ (213,62) Ber.: N 6,56% Gef.: N 6,57%			
3-Nitro-4-methylbutyrophenon	92	75—77°	77,5° <sup>21)</sup>

<sup>18)</sup> I. R. Keneford und J. C. E. Simpson, J. chem. Soc. [London] 1948, 2319.

<sup>19)</sup> R. E. Lutz u. Mitarb., J. org. Chemistry 12, 672 (1947).

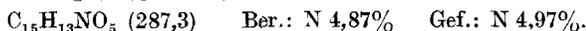
<sup>20)</sup> Beilstein, 4. Aufl., H 8, 89.

<sup>21)</sup> W. H. Hartung und J. C. Munch, J. Amer. chem. Soc. 51, 2572 (1929).

<sup>22)</sup> L. Szekeeres, C. A. 1951, 7990.

## III. Mononitro-diarylketone

1. 3-Nitrobenzophenon: Aus 93 g (0,5 Mol) 3-Nitrobenzoylchlorid, 390 g (0,5 Mol) Benzol und 73 g (0,5 Mol + 10%)  $\text{AlCl}_3$  wurden nach *Friedel-Crafts* in der üblichen Weise 105 g (93% d. Th.) 3-Nitrobenzophenon erhalten; Schmp. 94—96° aus Isoopropanol/Methanol [Lit.<sup>23</sup>): 95°].
2. 3-Nitro-4'-methoxybenzophenon: In eine Lösung von 93 g (0,5 Mol) 3-Nitrobenzoylchlorid und 59,4 g (0,5 Mol + 10%) Anisol in 200 g  $\text{CCl}_4$  wurden in kleinen Anteilen 80 g (0,5 Mol + 20%)  $\text{AlCl}_3$  während 2 Stunden unter Köhlen eingetragen. Dann rührte man weitere 8 Stunden bei 20°, erwärmte abschließend 10 Minuten auf 60° und arbeitete in der üblichen Weise auf. Ausbeute 107 g (83% d. Th.), Schmp. 93—94° aus Äthanol [Lit.<sup>24</sup>): 95°].
3. 3-Nitro-3',4'-dimethoxybenzophenon: In 200 g Nitrobenzol wurden 55,8 g (0,3 Mol) 3-Nitrobenzoylchlorid und 45,5 g (0,3 Mol + 10%) Veratrol gelöst und der Lösung in 3 Stunden 48 g (0,3 Mol + 20%)  $\text{AlCl}_3$  in kleinen Anteilen zugefügt. Nach 10stündigem Rühren bei 20° erwärmte man abschließend 2 Stunden auf 50—60°. Bei der üblichen Aufarbeitung resultierte ein zwischen 238—240° (5 Torr) siedendes, zähes, klebriges Keton, das durch Aufnehmen in warmem Benzol/Äthanol und langsames Abkühlen kristallin erhalten werden konnte. Farblose Kristalle vom Schmp. 135°. Ausbeute 35 g (41% d. Th.)



## IV. 3-Alkylaniline

## a) aus 3-Nitroacylbenzolen

Über die Gewinnung von 3-Alkylanilinen aus 3-Nitroacylbenzolen durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Pd-Mohr unter Zusatz von Schwefelsäuremonohydrat als Aktivator habe ich bereits ausführlich in den Chem. Ber. 89, 2025 (1956) berichtet. Außer den dort aufgeführten 3-Alkylanilinen wurden in analoger Weise noch folgende Aniline dargestellt:

1. 2,5-Diäthylanilin (Ausgangsmaterial: 4-Äthyl-3-nitro-acetophenon): Die Ausbeute an 2,5-Diäthylanilin vom Sdp.<sub>12</sub> 123—127° betrug 50% der Theorie. Sein Acetyl-derivat schmolz nach dem Umkristallisieren aus Toluol bei 153—154° [Lit.<sup>25</sup>): 154°].
2. 2-Äthoxy-5-äthylanilin (Ausgangsmaterial: 4-Äthoxy-3-nitro-acetophenon): Die Ausbeute an 2-Äthoxy-5-äthylanilin vom Sdp.<sub>9</sub> 126—129° betrug 85% der Theorie; farblose Kristalle vom Schmp. 33—34° aus Petroläther.  
 $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO} \quad (165,23) \quad \text{Ber.: N } 8,48\% \quad \text{Gef.: N } 8,58\%$   
 Das Pikrat schmolz bei 151—153° (aus Benzol).
3. 2-Methyl-5-(n-propyl)-anilin (Ausgangsmaterial: 4-Methyl-3-nitropropio-phenon): Das gewonnene 2-Methyl-5-(n-propyl)-anilin (Ausbeute 79% der Theorie) siedete zwischen 117—119° (9 Torr) [Lit.<sup>26</sup>): Sdp.<sub>13</sub> 128—130°]. Sein Pikrat schmolz bei 160° (aus Benzol).
4. 2-Methyl-5-(n-butyl)-anilin (Ausgangsmaterial: 4-Methyl-3-nitrobutyrophenon): Das in einer Ausbeute von 84% der Theorie als farbloses Öl erhaltene 2-Methyl-5-(n-butyl)-anilin siedete bei 129—130° (9 Torr),  $n_D^{20}$  1,5322.  
 $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N} \quad (163,25) \quad \text{Ber.: N } 8,58\% \quad \text{Gef.: N } 8,73\%$   
 Sein Pikrat schmolz bei 135—136°.

<sup>23</sup>) P. J. Montagne, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 36, 260 (1916).

<sup>24</sup>) W. Blakey u. Mitarb., J. chem. Soc. [London] 1927, 2871.

<sup>25</sup>) W. J. Gaudion u. Mitarb., J. chem. Soc. [London] 1947, 1633.

<sup>26</sup>) E. P. Taylor und G. E. Watts, J. chem. Soc. [London] 1952, 1125.

## b) aus 3-Aminoacylbenzolen

1. 3-Äthylanilin: 6,8 g (0,05 Mol) 3-Aminoacetophenon wurden in 50 ml Eisessig gelöst, dann 7 g (0,05 Mol + 20%) Schwefelsäuremonohydrat zugefügt und mit 0,5 g Pd-Mohr bei 20° unter 2,5 atü hydriert. In 60 Minuten wurde die erforderliche Wassermenge aufgenommen, und die Hydrierung kam zum Stillstand. Die Aufarbeitung erfolgte nach der früher mitgeteilten Vorschrift<sup>13</sup>) und ergab 4,9 g (81% der Theorie) 3-Äthylanilin vom Sdp.<sub>10</sub> 97—99°.
2. 3-(n-Propyl)-anilin: Die Beispiel b) 1 analoge Hydrierung von 7,4 g (0,05 Mol) 3-Aminopropiophenon lieferte 85% der Theorie 3-(n-Propyl)-anilin vom Sdp.<sub>22</sub> 119—120°.

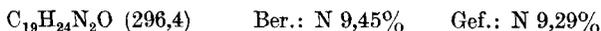
V.  $\omega$ -Amino-3-alkyl-acet (bzw. propion)-anilide

Allgemeine Arbeitsweise: 0,1 Mol 3-Alkylanilin wurde in 150 ml Aceton gelöst, in dem 20 g NaHCO<sub>3</sub> suspendiert waren. Dann ließ man in einer Stunde unter lebhaftem Rühren und Kühlen 0,1 Mol + 5% frisch destilliertes Chloracetylchlorid bzw.  $\beta$ -Chlorpropionylchlorid zutropfen. Nach beendetem Zutropfen wurde noch 30 Minuten gerührt; darauf ließ man 0,3 Mol des jeweiligen sekundärenamins in 50 ml Toluol zulaufen und erwärmte das Reaktionsgemisch unter Rückfluß und raschem Rühren zum Sieden. Nach 6stündigem Sieden ließ man erkalten, saugte von den Salzen ab und wusch diese gründlich mit Aceton nach. Das Filtrat wurde im schwachen Vakuum vom Aceton, Toluol und überschüssigen Amin befreit und der Rückstand in 5%iger Salzsäure gelöst. Die salzsaure Lösung schüttelte man zur Befreiung von geringen Mengen nichtbasischer Anteile 2- bis 3mal mit Äther durch, machte sie stark alkalisch und sammelte das ausgefallene Amidamin in Äther (oder Methylenchlorid). Nach dem Waschen der Ätherschicht mit Wasser wurde diese über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand im Feinvakuum fraktioniert. Auf diese Weise konnten folgende Amidamine, die in Isobutanol vor der Quarzlampe intensiv hellblau bis blaugrün fluoreszierten, gewonnen werden:

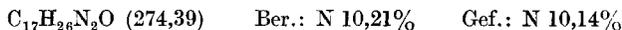
1.  $\alpha$ -Morpholino-3-(n-butyl)-acetanilid: Farbloses Öl vom Sdp.<sub>0,4</sub> 197—199° (Ausbeute 73% der Theorie). Das Pikrat schmolz bei 156—157° (aus Benzol).



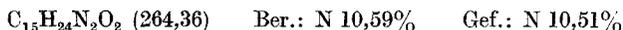
2.  $\alpha$ -Diäthylamino-3-benzyl-acetanilid: Zähes, farbloses Öl vom Sdp.<sub>0,6</sub> 213° bis 214° (Ausbeute 83% der Theorie). Das Chlorhydrat schmolz bei 162—163°.



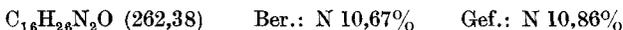
3.  $\alpha$ -(2-Methyl)-piperidino-3-äthyl-6-methyl-acetanilid: Farblose Kristalle vom Sdp.<sub>0,5</sub> 190—191° und Schmp. 88—89° aus Petroläther (Ausbeute 72% d. Th.).



4.  $\alpha$ -(3-Methoxy)-propylamino-3-äthyl-6-methyl-acetanilid: Gelbliches Öl vom Sdp.<sub>1</sub> 207—209°,  $n_D^{20}$  1,5265 (Ausbeute 80% der Theorie). Das Pikrat schmolz bei 135° (aus Benzol/Aceton).



5.  $\alpha$ -Diäthylamino-3-n-propyl-6-methyl-acetanilid: Farbloses Öl vom Sdp.<sub>1</sub> 185—186°,  $n_D^{20}$  1,5209 (Ausbeute 72% der Theorie). Das Pikrat schmolz bei 125—126° (aus Benzol/Aceton).



6.  $\alpha$ -Diäthylamino-3-n-butyl-6-methyl-acetanilid: Farbloses Öl vom Sdp.<sub>0,8</sub> 183—184°,  $n_D^{20}$  1,5174 (Ausbeute 81% der Theorie). Das Pikrat schmolz bei 122° (aus Toluol).
- $C_{17}H_{28}N_2O$  (276,41)      Ber.: N 10,13%      Gef.: N 10,46%
7.  $\alpha$ -Diäthylamino-3,6-diäthyl-acetanilid: Farbloses Öl vom Sdp.<sub>0,8</sub> 171—173°  $n_D^{20}$  1,5226 (Ausbeute 63% der Theorie). Das Pikrat schmolz bei 148° aus Aceton/Äther
- $C_{16}H_{26}N_2O$  (262,38)      Ber.: N 10,67%      Gef.: N 10,70%
8.  $\alpha$ -Diäthylamino-3-äthyl-6-methoxy-acetanilid: Farbloses Öl vom Sdp.<sub>1</sub> 179—180°,  $n_D^{20}$  1,5241 (Ausbeute 87% der Theorie). Das Pikrat schmolz ohne weitere Reinigung bei 158—160°.
- $C_{15}H_{24}N_2O_2$  (264,36)      Ber.: N 10,59%      Gef.: N 10,60%
9.  $\alpha$ -Diäthylamino-3-äthyl-6-äthoxy-acetanilid: Farbloses Öl vom Sdp.<sub>0,6</sub> 170—171°,  $n_D^{20}$  1,5196 (Ausbeute 83% der Theorie). Das Pikrat schmolz ohne weitere Reinigung bei 133—134°.
- $C_{16}H_{26}N_2O_2$  (278,38)      Ber.: N 10,05%      Gef.: N 10,14%
10.  $\beta$ -Diäthylamino-3-äthyl-6-methyl-propionanilid: Farbloses Öl vom Sdp.<sub>0,8</sub> 194°,  $n_D^{20}$  1,5304 (Ausbeute 91% der Theorie), fluoreszierte in Isobutanol vor der Quarzlampe nur schwach hellblau; Pikrat Schmp. 95—97° aus Aceton/Äther. Das Chlorhydrat war nur etwa 1%ig in Wasser löslich.
- $C_{16}H_{26}N_2O$  (262,38)      Ber.: N 10,67%      Gef.: N 10,74%

## VI. Weitere Versuche

1. 3,4-Dimethoxy-6-nitropropiofenon: Die Nitrierung von 19,4 g (0,1 Mol) Propioveratron gemäß II ergab 21 g rohes Nitroketon, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol/Aceton bei 132—133° schmolz, Ausbeute 14,2 g (60% der Theorie).



2. 2-Propyl-4,5-dimethoxy-anilin: 6 g (0,025 Mol) 6-Nitro-propioveratron wurden in 75 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 3,2 g (0,025 Mol + 10%) Schwefelsäuremonohydrat in Gegenwart von 1 g Pd-Mohr bei 20° unter 2,5 atü hydriert. Die berechnete Menge Wasserstoff (0,125 Mol) war in 135 Minuten verbraucht. Die Aufarbeitung gemäß IV ergab 60% der Theorie 2-Propyl-4,5-dimethoxy-anilin vom Sdp.<sub>20</sub> 185—188° und Schmp. 56—57° [Lit.<sup>9)</sup>: 59°]. Bereits nach kurzem Stehen an der Luft färbt sich das Amin bräunlich. Sein Acetamid schmolz bei 146—148° [Lit.<sup>9)</sup>: 144°], das Chlorhydrat bei 208—210° aus n-Propanol/Äther.

