

Literatur

- (1) *K. Fajans*, Die chemische Analyse, Bd. 33, VII, 175 (Stuttgart).
- (2) *J. B. Conant* und *N. F. Hall*, J. Amer. chem. Soc. 49, 3062 (1927); *C. W. Pifer* und *E. G. Wollish*, Analytic. Chem. 24, 300 (1952); *P. Ekeblad*, Chem. Zbl. 7389 (1952); *K. Dimroth* und *H. G. Meyer-Brunot*, Biochem. Z. 323, 338 (1952); *I. S. Fritz*, Analytic. Chem. 22, 578 (1950); *C. P. Markunas* und *I. A. Riddick*, ibid. 23, 337 (1951); *St. Veibel* u. a., Acta chem. scand. 6, 1066 (1952); *T. Canbäck*, J. Pharmac. Belgique 7, 386, (1952); *G. A. Fritz*, Ref. Angew. Chem. 62, 392 (1950).
- (3) *E. Schuleck* und *E. Pungor*, Chem. Zbl. 3238, I (1951).
- (4) *G. Bertrand*, Bull. Soc. chim. France, Documentat. 21, 434 (1899).
- (5) *E. O. North* und *G. D. Beal*, J. Amer. pharmac. Assoc. 13, 889 (1924).
- (6) *B. Kljatschkina* und *M. Strugadski*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 267/39, 177 (1929).
- (7) *R. Jaretzky* und *B. Axer*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 272/44, 152 (1934).
- (8) *H. Wachsmuth*, Chem. Zbl. 895 (1952).
- (9) *P. Souchay*, Ann. Chimie 2, 233 (1912).
- (10) *N. S. Gorgainowa*, Chem. Zbl. 553, II (1938).
- (11) *S. Valette*, Bull. Trav. Soc. Pharmaz. Bordeaux 40, 28 (1933).
- (12) *A. Guillaume*, Bull. Sci. pharmacol. 34, 151 (1927).
- (13) *C. A. Rojahn* und *R. Seifert*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 268/40, 499 (1930).

1251. Josef Klosa

Untersuchungen über den Austausch der Diazoniumgruppe gegen die Nitrogruppe zur Darstellung von p-Nitroacetophenon

3. Mitteilung über Versuche zur Synthese von Chloromycetin (Chloramphenicol)¹⁾

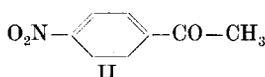
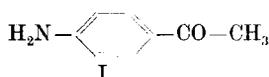
(Eingegangen am 14. April 1953)

Für die Synthese zahlreicher Arzneimittel ist es bedeutungsvoll, von möglichst leicht und billig darstellbaren Ausgangsmaterialien auszugehen. So ist p-Nitroacetophenon, welches für die Synthese des Chloromycetins (Chloramphenicol) verwendet wird, immerhin recht schwierig zugänglich, zumindest auf technischem Gebiet. Es erschien daher die Frage von Bedeutung, ob p-Nitroacetophenon nicht von Anilin über p-Aminoacetophenon zugänglich ist, zumal p-Aminoacetophenon leichter darstellbar ist. Diese Frage könnte nur gelöst werden über Diazotierung des p-Aminoacetophenons und Verkochung der Diazoniumsalzlösungen nach *Sandmeyer*²⁾. Über den Austausch der Diazoniumgruppe gegen die Nitrogruppe liegen bisher nicht viele Erfahrungen vor, zumindest nicht auf dem Gebiete der aromatischen Aminoketone, von Aminoarylketonen. Erst in allerletzter Zeit sind einige verbessernde Methoden der Einführung von Nitrogruppen über die Diazoniumsalze in Aryle beschrieben worden³⁾. Danach ist es möglich, p-Chloranilin mit 35%iger Ausbeute in p-Chlornitrobenzol überzuführen und ebenso ist es möglich, ähnliche Aniline in die entsprechenden Nitrobenzole überzuführen.

¹⁾ I. Mitteilung Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 286, 34 (1953); II. Mitteilung, ebenda (im Druck).

²⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 20, 1494 (1887); vgl. *Hantsch* und *Blagden*, ebenda 33, 2544 (1900).
³⁾ *Hodgson*, *Heyworth* und *Ward*, J. chem. Soc. (London) (1948) 1512—14; *Hodgson* und *Marsden*, ebenda, 22 (1944).

Zur Darstellung von p-Nitroacetophenon (II) wurde zunächst Anilin mit Eisessig bei Gegenwart von Phosphoroxychlorid⁴⁾ in das Acetanilid überführt, und das letztere wurde bei 185—195° C mittels Aluminiumchlorid in p-Aminoacetophenon (I) umgelagert. I wurde nach den gewöhnlichen Arbeitsweisen diazotiert und die Diazolösung nach verschiedenen Methoden verkocht. Es zeigte sich, daß sowohl bei Gegenwart von Kobalti- wie Kupfersalzen und Kuprooxyd sehr hohe Ausbeuten bis zu 70% erzielt werden können. Selbst im alkalischen Medium bei Gegenwart von viel Natriumnitrit ist eine Verkochung möglich, allerdings sind die Ausbeuten an II nur gering. Ebenso werden die Ausbeuten an II bei Gegenwart von Natriumsulfit sehr stark herabgesetzt, wahrscheinlich wirkt hier dann Natriumsulfit auf das gebildete II wieder reduzierend.



Beschreibung der Versuche

Acetanilid

100 g Anilin wurden mit 300 ccm Eisessig unter Kühlung vermischt. In diese Mischung wurden wiederum unter Kühlung 70 g Phosphoroxychlorid eingetragen. Es wurde 30 Min. auf dem Wasserdampfbade erwärmt und abkühlen gelassen. Der Kolbeninhalt erstarrte zu einem dicken und festen Kristallbrei, der nun gründlich mit Wasser gewaschen und getrocknet wurde. Nach Umkristallisieren aus Wasser betrug die Ausbeute 110 g.

p-Aminoacetophenon (I)

30 g gut getrocknetes Acetanilid (es darf auf keinen Fall nach Eisessig riechen) wurden mit 140 g frischem Aluminiumchlorid (peinlich wasserfreiem!) vermischt bzw. im Mörser zerrieben. Die Masse wurde unter dem Steigrohr langsam auf 150° C erhitzt. Dauer 2 Std. Hierauf wurde die Temperatur nach 1 Stde. langsam innerhalb 4 Std. auf 185—195° C gesteigert und bei dieser Temperatur noch 6 Std. erhitzt. Die tiefdunkle Masse, die teils sehr fest war, wurde nach dem Abkühlen vorsichtig mit dem 10fachen Volumen Eiswasser versetzt und 1 Std. unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen schied sich ein rosafarbener cremeartiger Niederschlag ab, der aus Alkohol und Wasser umkristallisiert schöne farblose Kristalle vom Schmp. 104—106° C ergab. Ausbeute 3,6.

Die Ausbeuten nach diesem Verfahren sind relativ schlecht, so daß die Darstellung von I nach den bekannten Verfahren aus Acetanilid, Essigsäurechlorid und Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff vorteilhafter ist.

p-Nitroacetophenon (II)

a) 5 g I wurden mit 6 ccm konz. Salzsäure und 15 ccm Wasser versetzt. Das Gemisch wurde auf -5° C abgekühlt und bei dieser Temperatur mit einer Lösung von 4 g Natriumnitrit in 15 ccm Wasser diazotiert. Die erhaltene grüne Lösung wurde nun vorsichtig bei -3° C mit analysenreinem Calciumcarbonat neutralisiert und hierauf nach der Neutralisation noch 1 g Calciumcarbonat zugesetzt. (Man kann aber auch so arbeiten, daß man die Diazolösung auf das Calciumcarbonat gießt.) Ein Überschuß von Calciumcarbonat störte die nachfolgenden Umsetzungen nicht, sondern schien noch vorteilhaft zu sein. Diese neutralisierte Diazoniumsalzlösung wurde nun in ein Gemisch von 20 g Natriumnitrit, 20 g Kupfersulfat und 8 g Kuprooxyd in 350 ccm Wasser bei 60—80° C eingetragen. Die Eintragung erfolgte portionsweise. Es wurde nun solange erhitzt, bis sich kein Stickstoff mehr entwickelte. Das Reaktionsgut wurde abgekühlt, mit dem dop-

4) J. Klossa, Über Acylierungen einiger aromatischer Amine bei Gegenwart von Phosphoroxychlorid, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. (im Druck).

pelten Volumen Wasser verdünnt und filtriert. Der Rückstand wurde getrocknet und mit Benzol ausgekocht. Nach dem Trocknen des Benzols mit wasserfreiem Natriumsulfat wurde zur Trockene eingedampft. Es hinterblieb ein gelbliches Öl, das nach Kühlung und Reiben mit einem Glasstabe erstarrte. Aus Alkohol und Wasser Schmp. 78–80° C. Ausbeute 3,4 g.

Mischschmelzpunkte ergaben keine Depression.

Wurde nach derselben Arbeitsweise noch während der Verkochung 13 g Natriumsulfat zugesetzt, so betragen die Ausbeuten an II nur 1,3 g. Auch durch Variierung der Natriumsulfatmenge von 5–20 g konnte keine wesentliche Ausbeutesteigerung erzielt werden.

b) 4 g I wurden mit 3 g Natriumnitrit nach gewöhnlichen Arbeitsweisen diazotiert. Die Diazollösung wurde nach Neutralisation mit Calciumcarbonat filtriert und die neutrale klare Lösung in ein Gemisch von 8 g Kobaltnitrit, 9 g Natriumnitrit, 9 g Kupfersulfat und 4 g Kuprooxyd bei 60–80° C portionsweise eingetragen (die letztere Mischung zur Verkochung wurde in der Weise vorbereitet, daß das fein gepulverte Kobaltnitrit portionsweise unter intensivem Rühren in die wäßrige Lösung von Natriumnitrit und Kupfersulfat, in welcher das Kuprooxyd suspendiert war, eingetragen wurde). Das Ganze wurde nun solange erwärmt, bis die Stickstoffentwicklung aufgehört hatte. Es wurde abkühlen gelassen und wie bei a aufgearbeitet. Ausbeute 2,2 g.

c) 6 g I wurden wie üblich diazotiert. Die Diazollösung wurde mit einem Überschuß von Calciumcarbonat versetzt, und hierauf wurde noch mit Calciumhydroxyd deutlich alkalisiert, $pH = 11-12$. Dieses Gemisch wurde nun in ein Gemisch von 80 g Natriumnitrit in 250 ccm Wasser (Natriumnitrit war nicht vollständig gelöst) bei 50–70° C portionsweise eingetragen. Nun wurde wiederum solange erhitzt, bis sich kein Stickstoff mehr entwickelte. Nach dem Abkühlen wurde das Ganze mit dem 5fachen Volumen Wasser verdünnt und angesäuert. Nach längerem Stehen wurde das ausgeschiedene Öl kristallin. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol und Wasser Schmp. 78–80° C. Ausbeute 1,7 g.

1252. Werner Stühmer, Günter Meßwarb und Klaus-Dietrich Ledwoch:

Über die Konstitution des Kondensationsproduktes aus Benzoin und Anilin

Aus dem Institut für organ. Chemie der Technischen Hochschule Hannover

(Eingegangen am 15. April 1953)

Mit Hilfe von Ultrarot-Absorptionsspektren konnte gezeigt werden, daß dem Kondensationsprodukt aus Benzoin und Anilin nicht die Konstitution einer Schiff-schen Base (Benzoinanil), sondern die Konstitution eines Aminoketons (Desyl-anilids) zugeschrieben werden muß.

Vor kurzem berichteten wir¹⁾ über die Reduktion der Kondensationsprodukte aus Benzoin und aromatischen Aminen. Da die Frage nach der Konstitution dieser Kondensationsprodukte bisher nicht eindeutig geklärt werden konnte, haben wir uns erneut diesem Problem zugewandt.

Im allgemeinen reagieren Ketone mit aromatischen Aminen unter Bildung von Schiff-schen Basen. Alkohole bilden dagegen unter vergleichbaren Bedingungen mit den aromatischen Aminen keine sekundären Amine (Anilide). Zieht man diese empirischen Tatsachen zur Deutung des Kondensationsvorganges zwischen Ben-

¹⁾ Vgl. die vorangegangene Mitteilung über N-substituierte 1,2-Diphenyl-2-amino-äthanol (1), W. Stühmer und G. Meßwarb, Arch. Pharmaz., Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 286, 19 (1953).