

Über die partielle Acylierung der Aminogruppe in phenolischen Phenylalkanonaminen und Phenylalkanolaminen und weitere Umwandlungen solcher N-Acyl-Verbindungen.

(4. Mitteilung über Studien auf dem Gebiete der Phenylalkanolamine¹.)

Von H. Bretschneider.

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Innsbruck².

(Eingelangt am 11. Mai 1946. Vorgelegt in der Sitzung am 27. Juni 1946.)

Aus verschiedenen Gründen suchten wir nach einer Methode, die es gestattet, in phenolischen Phenylalkanonaminen bzw. Phenylalkanolaminen nur die *Aminogruppe* zu acylieren. Solche Derivate sind unseres Wissens bisher nicht beschrieben worden.

Es wurde nun an Hand mehrerer Beispiele gefunden, daß sich für unsere Zwecke das *Schotten-Baumannsche* Acylierungsverfahren mit Acylchlorid und Lauge unter gewissen Vorsichtsmaßregeln sehr gut eignet. Später erst zeigte sich, daß sich bei der Einwirkung von Essigsäureanhydrid in Eisessig auf die Base des Methylamino-methyl-3-oxy-phenyl-carbinols gleichfalls das nur am Stickstoff acetylierte Produkt bildet; die allgemeinere Anwendbarkeit dieser Reaktion wurde aber noch nicht bewiesen und deswegen sei sie im Zusammenhang mit anderen Reaktionen dieser Base in einer späteren Mitteilung besprochen.

N-Acylderivate von Oxyphenyl-alkanonaminen.

Zur Ausführung der N-Acylierung nach *Schotten-Baumann* werden die in der ca. äquivalenten Menge eisgekühlten Alkalien gelösten phenolischen Aminoketone (in gleicher Weise auch die weiter unten zu besprechenden

¹ 1. bis 3. Mitt. Mh. Chem. **76**, 355, 368 (1947), **77**, 385 (1947).

² Diese Arbeit wurde in einem Laboratorium der wissenschaftlichen Abteilung der Firma C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim a. Rh., in den Jahren 1941 bis 1944 ausgeführt. Es sei auch an dieser Stelle der Direktion der Firma für die Genehmigung zur Veröffentlichung gedankt.

Aminoalkohole) mit etwas mehr als einem Äquivalent Säurechlorid und Alkali in Anteilen acyliert. Das Säurechlorid wird in einem leicht flüchtigen, spezifisch schwereren (als Wasser) Lösungsmittel gelöst und durch das Reaktionsgemisch ein Stickstoff- oder Wasserstoffstrom geleitet. Dadurch wird die Oxydation der empfindlichen Aminophenole vermieden und das leicht flüchtige Lösungsmittel des Säurechlorids allmählich vertrieben, so daß dieses nach und nach zur Wirkung kommt. Nach erfolgtem Umsatz werden die N-Acyl-derivate auf Grund ihrer Löslichkeit in Alkali bzw. Unlöslichkeit in Säure oder auf Grund ihrer leichten Wasserlöslichkeit isoliert. Es wurden auf diesem Wege, ausgehend vom Methylamino-3,4-dioxy-acetophenon (Adrenalon = I) folgende N-Acyl-derivate in kristallisierter Form in guter Ausbeute erhalten:

- (II a) N-Acetyl-methylamino-3,4-dioxy-acetophenon
- (II b) N-Carbobenzoxy- " " "
- (II c) N-Benzoyl- " " "
- (II d) N-Chloracetyl- " " "

Ausgehend vom Methylamino-4-oxy-acetophenon (p-Sympaton = X) wurde das N-Carbobenzoxy-Derivat (XI) hergestellt. Die Konstitution aller Verbindungen wurde durch die Elementaranalyse, der Sitz der Acylgruppe am Stickstoff durch den Gang ihrer Darstellung und die qualitativen Reaktionen bewiesen; denn die Verbindungen sind unlöslich in Säure, hingegen leicht löslich in Lauge und geben mit Eisenchlorid die charakteristische Faroreaktion phenolischer Verbindungen.

N-Acyl-derivate von Oxyphenyl-alkanolaminen.

a) *N-Acetyl-adrenalin* (IV) aus Adrenalin (III): Die partielle Acetylierung am Stickstoff des noch um die reaktionsfähige Hydroxylgruppe der Seitenkette reicher Adrenalins (III) nach dem obigen Verfahren machte einige Schwierigkeiten. Diese sind aber anscheinend weniger in Nebenreaktionen oder der Empfindlichkeit des Ausgangsmaterials, als in der überraschend großen Wasserlöslichkeit des Endproduktes gelegen, welches hingegen in mit Wasser nicht mischbaren Extraktionsmitteln recht schwer löslich ist. Während Adrenalinbase bekanntlich in Wasser und hydroxylhaltigen Lösungsmitteln praktisch unlöslich ist, löst sich das N-Acetyl-adrenalin in Wasser sehr leicht auf. Wie Adrenalin selbst ist auch das N-Acetyl-derivat im Hochvakuum nicht destillierbar, sondern zersetzt sich vor Eintritt der Destillation. Die Elementaranalyse der Verbindung lieferte die der Formel entsprechenden Werte. Die Stellung des Acetylrestes am Stickstoff wird durch die Brenzcatechinreaktion (mit Eisenchlorid Grünfärbung) und durch die Tatsache bewiesen, daß es durch katalytische Reduktion (s. unter b) des obenerwähnten N-Acetyl-adrenalons (II a) gelingt, zu einer identischen Verbindung zu gelangen (Mischprobe).

Es sei erwähnt, daß im Vergleich zum höchst aktiven Adrenalin das nicht mehr basische N-Acetyl-adrenalin praktisch ohne Wirkung auf den Blutdruck ist (v. Warsberg³). Ob die Inaktivierung des *körpereigenen* Adrenalins durch

³ Unveröff. Vers.

N-Acetylierung erfolgt, ist noch nicht untersucht worden. *Peroral* verabreichtes Adrenalin wird, wie durch schöne Versuche *Richters*⁴ bewiesen wurde, als inaktiver saurer Phenolschwefelsäureester im Harn ausgeschieden.

b) *N-Acetyl-adrenalin durch Reduktion von N-Acetyl-adrenalon (II a).* Die katalytische Reduktion des N-Acetyl-adrenalons erfolgte in wäßrig-methanolischer Lösung am Palladium-Kohle-Kontakt, wobei aber trotz Erwärmen des Reaktionsgefäßes die zur Reduktion der Carbonylgruppe nötige Menge Wasserstoff nur langsam aufgenommen wurde. Auch hier erfolgte die Kristallisation des N-Acetyl-adrenalins so langsam, daß inzwischen Autoxydationserscheinungen am Brenzcatechinteil der Moleköl bemerkbar wurden. Wir sind daher geneigt, eine geringe Kristallisationstendenz der Verbindung anzunehmen. Das schließlich erhaltene Produkt erwies sich nach Eigenschaften, Schmelzpunkt und Mischprobe identisch mit der oben erwähnten Verbindung.

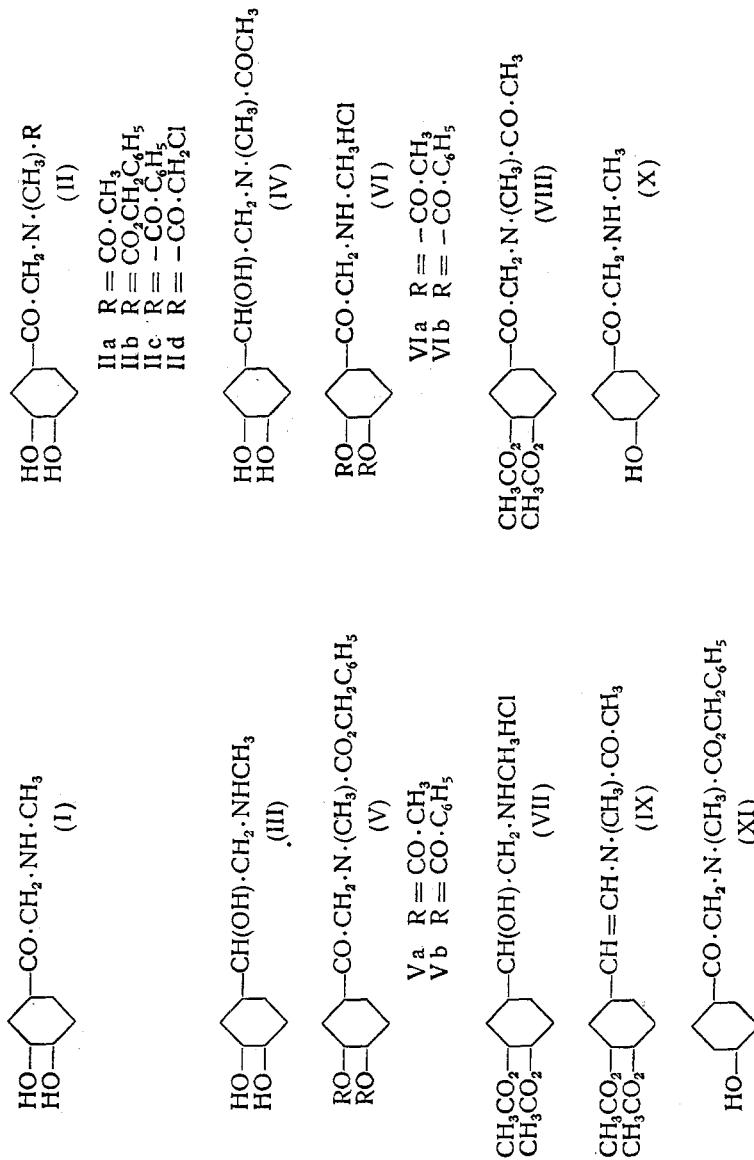
O-Acylderivate des N-Carbobenzoxy-adrenalons (II b) und deren reduktive Umwandlung in O-Acylderivate des Adrenalon-hydrochlorides bzw. Adrenalin-hydrochlorides.

a) *3,4-Diacetoxy-adrenalon-hydrochlorid (VI a) aus 3,4-Diacetoxy-N-carbobenzoxy-adrenalon (Va).* Die mit Essigsäureanhydrid und Pyridin vorgenommene O-Acylierung des N-Carbobenzoxy-adrenalons lieferte das 3,4-Diacetyl-Derivat nur als Harz, obwohl die völlige Elementaranalyse die absolute Reinheit des Produktes bewies. Das 3,4-Diacetoxy-N-carbobenzoxy-adrenalon kann nun je nach den Bedingungen der katalytischen Hydrierung entweder nur unter Abspaltung des Carbobenzoxy-Restes in Form von Toluol und CO₂ reduziert werden oder unter gleichzeitiger zusätzlicher Reduktion der Carbonylgruppe. Zur alleinigen Abspaltung des Carbobenzoxy-Restes genügt es, die in Eisessig gelöste Verbindung bei Zimmertemperatur an einem *Palladium-Mohr-Kontakt* mit Wasserstoff bis zum Ende der CO₂-Entwicklung zu schütteln. Aus dem Reaktionsprodukt kann durch Zugabe von salzsäuregesättigtem Essigester das 3,4-Diacetoxy-adrenalon-hydrochlorid (VI a) gefällt werden, welches schon in der 2. Mitt. beschrieben wurde. Die Identität beider Verbindungen wurde durch die Mischprobe bestätigt und die Konstitution durch Überführung des Esterhydrochlorides mit Kaliumacetat und Essigsäureanhydrid in das in der 1. Mitt. beschriebene 3,4-N-Triacetyl-adrenalon erhärtet.

b) *3,4-Diacetoxy-adrenalin-hydrochlorid (VII a) aus 3,4-Diacetoxy-N-carbobenzoxy-adrenalon (Va).* Wird hingegen zur katalytischen Reduktion des 3,4-Diacetoxy-N-carbobenzoxy-adrenalons ein Palladium-Kohle-Katalysator benutzt, so tritt schon bei Zimmertemperatur ein Wasserstoffverbrauch ein, welcher die Reduktion der Carbonylgruppe anzeigen, denn bei der Abhydrierung des Carbobenzoxy-Restes allein ist ja infolge der gleichzeitigen CO₂-Bildung kein Gasverbrauch festzustellen. Die Geschwindigkeit der Wasserstoffaufnahme sinkt aber, nachdem etwa die Hälfte der berechneten Menge aufgenommen wurde, stark ab und kommt erst nach dem Durchlüften und

⁴ J. Physiol. 98, 361 (1940).

Formel-Übersicht.



Durchströmen bei ruhendem Gefäß (Entfernung der Kohlensäure) und Anheizen wieder in Gang. Vielleicht ist der Katalysator durch das Toluol etwas inaktiviert worden. Aus dem Filtrat kann durch Zugabe von salzsäuresättigtem Essigester das 3,4-Diacetoxy-adrenalin-hydrochlorid kristallisiert abgeschieden werden, welches schon in der 3. Mitt. durch direkte Reduktion des 3,4-Diacetyl-adrenalon-hydrochlorides erhalten worden war. Die Identität der beiden Esterhydrochloride verschiedener Herstellungsart wurde durch die Mischprobe, die Nicht-Identität mit dem Esterhydrochlorid des Adrenalons gleichfalls durch die Mischprobe bestätigt.

c) *3,4-Dibenzoxy-adrenalon-hydrochlorid (VI b) aus 3,4-Dibenzoxy-N-carbobenzoxy-adrenalon (V b).* Im Gegensatz zum Diacetyl derivat des N-Carbobenzoxy-adrenalons konnte das Dibenzoat, dargestellt nach der Einhornschen Methode (mit Benzoylchlorid in Pyridin), kristallisiert erhalten werden.

Die katalytische Ablösung des Carbobenzoxy-Restes vom Stickstoff gelang auch hier mit am Palladium-Mohr katalysierten Wasserstoff in Eisessiglösung und bei der Aufarbeitung wurde das kristallisierte Hydrochlorid des 3,4-Dibenzoxy-adrenalons (VI b) gewonnen. Dieses Salz zeichnet sich durch eine bemerkenswerte Schwerlöslichkeit im Wasser aus.

Experimenteller Teil.

N-Acylderivate von Oxyphenyl-alkanonaminen.

N-Acetyl-methylamino-3,4-dioxy-acetophenon (II a). 10,9 g Adrenalon-hydrochlorid wurden in 75 ccm 2n-Natronlauge (3 Äquivalente) unter Kühlen mit Eis, Durchströmen mit Wasserstoff und Turbinieren gelöst. Dann wurden unter weiterer Kühlung je 5 ccm einer Lösung von 4,5 ccm Acetylchlorid, die mit Chloroform auf 50 ccm verdünnt war, und je 2,5 ccm 2n-Natronlauge allmählich dazugegeben. Beide Lösungen waren in Eiswasser vorgekühlt, die Zugabe erfolgte alle 12 Min. und der Ansatz wurde nach dem Ende des Eintragens noch $\frac{1}{2}$ Stunde nachgerührt. Zur Aufarbeitung wurden unter Weiterrühren und Kühlen 50 ccm ca. 4n-Salzsäure einfließen gelassen und in die kongosaure Lösung, welche nun nicht mehr gekühlt wurde, 150 g feingepulvertes Ammonsulfat eingerührt, wobei zur Lösung der letzten Reste desselben gelinde erwärmt werden mußte. Die erst ölige, bald fest werdende Abscheidung wurde abfiltriert und mit wenig Eiswasser und gesättigter Salzlösung gewaschen. Aus dem nochmals mit Ammonsulfat versetzten Filtrat sind durch dreimaliges Ausschütteln mit heißem Essigester noch etwa 0,6 g des Reaktionsproduktes gewinnbar. Die getrocknete Hauptmenge und die durch Essigesterextraktion gewonnenen Anteile (12,1 g) wurden mit 50 ccm Aceton am Rückflußkühler umgelöst, wobei 8,7 g N-Acetyladrenalon vom Schmp. 174° erhalten wurden. Aus den Mutterlaugen der Essigesterextraktion können durch Fällung mit Ammoniak 0,5 g nicht in Reaktion getretene Adrenalonbase rückgewonnen werden. Mit Rücksicht auf diese Menge beträgt die Ausbeute bei der Acylierung ca. 80%.

Bei einer Wiederholung des Versuches impfte man nach der Salzsäurezugabe und dem Ammonsulfatzusatz mit den eben gewonnenen Kristallen an und erzielte eine reinere und bessere Abscheidung, welche mit 20 ccm Eiwasser gewaschen wurde. Das noch feuchte und auf Lackmus schwach sauer reagierende Produkt wurde sofort aus 150 ccm Wasser unter Kohlezusatz im Kohlendioxydstrom umgelöst und das abgesogene Kristallisat mit 20 ccm Eiwasser gewaschen. Man erhielt 7,8 g vom Schmp. 181°.

Zur Analyse wurden 500 mg aus 4,5 ccm Wasser unter Filtration umgelöst und 350 mg vom Schmp. 181° erhalten.

$C_{11}H_{13}O_4N$ Ber. C 59,18, H 5,87, N 6,28,
Gef. C 59,15, H 5,80, N 6,36.

Die Verbindung ist leicht löslich in Methanol, Alkohol, weniger in Aceton, wenig löslich in heißem Essigester, noch weniger in heißem Benzol und Chloroform. Umkristallisiert aus heißem Wasser, worin sie leicht löslich ist, erscheint sie in Form spitzer Nadelchen. Sie ist in Lauge leicht löslich. Die kalte, wässrige Lösung gibt mit Eisenchlorid eine starke Grünfärbung.

N-Carbobenzoxy-methylamino-3,4-dioxy-acetophenon (II b). 12,5 g Adrenalon-hydrochlorid gelöst in 86,5 ccm 2n-Natronlauge (3 Äquivalente) wurden unter Rühren in Wasserstoffatmosphäre und Kühlung auf eine innere Temp. von 5—10° alle 10 Min. mit je 5 ccm 2n-Natronlauge und 5 ccm einer aus 8,5 ccm Benzylester-kohlensäure-chlorid⁵) und 21,5 ccm Chloroform bereiteten Lösung versetzt. Nach dem Eintragen wurde noch 1/2 Stunde nachgerührt. Darauf wurde der Ansatz in die eisgekühlte Mischung von 231 ccm 1n-Salzsäure und 100 ccm Wasser eingetragen. Die fast weiße Fällung wurde abgesogen und mit Wasser gewaschen. Man erhält 15,8 g bei 80° und 15 mm getrocknetes N-Carbobenzoxyadrenalon (87% d. Th.).

Zur Analyse wurden 1,2 g aus etwa 10 ccm Methanol unter Zusatz von etwas Alkohol umgelöst. Man erhielt 800 mg vom Schmp. 185—188° (Metallblock). Aus der Mutterlauge kamen noch 290 mg vom gleichen Schmp.

$C_{17}H_{17}O_5N$ Ber. C 64,75, H 5,44, N 4,44,
Gef. C 64,78, H 5,34, N 4,33.

Die Verbindung ist leicht löslich in Alkohol, sehr wenig hingegen in Chloroform und Wasser. Aus Alkohol und Wasser erscheint sie in Form feiner und dünner Nadeln. In 1n-Natronlauge löst sie sich mit etwas gelber Farbe und ist daraus mit 1n-Schwefelsäure wieder kristallin fällbar. Die in Vergleich mit Adrenalonbase in Alkohol ausgeführte Eisenchloridreaktion zeigt bei der Carbobenzoxy-Verbindung eine im Ton gleiche, aber etwas schwächere Grünfärbung.

N-Benzoyl-methylamino-3,4-dioxy-acetophenon (II c). 10,9 g Adrenalon-hydrochlorid wurden in 75 ccm eisgekühlter 2n-Natronlauge unter Rühren in einer Wasserstoffatmosphäre gelöst. Zu dieser Lösung gab man im Laufe von 2^{3/4} Stunden in 10 Anteilen jeweils 5 ccm einer Benzoylchlorid-Chloroformlösung (bereitet aus 6,10 ccm Benzoylchlorid ad 50 ccm Chloroform) und andererseits 2,5 ccm einer 2n-Natronlauge. Darauf wurde der Ansatz mit Äther ausgezogen, um überschüssiges Benzoylchlorid und Chloroform zu entfernen, und die wässrige Lösung in 50 ccm ca. 4n-Salzsäure unter Eiskühlung eingetragen. Man nahm die Abscheidung

⁵ Bergmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 65, 1195 (1932).

mit reichlich warmem Essigester auf und wiederholte die Extraktion nach Sättigung der Mutterlauge mit Ammonsulfat. Die stets warm gehaltenen Essigesterlösungen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Aus dem stark eingegangten Extrakt kristallisierte spontan die N-Benzoylverbindung. Die mit eiskaltem Essigester gewaschene Kristallisation wog 9,49 g (Ausbeute 83% d. Th.) und zeigte einen Schmp. von 177°.

Zur Analyse wurden 500 mg in Aceton gelöst, die heiße Lösung filtriert und nach dem starken Einengen mit Essigester versetzt. Man erhält 420 mg vom Schmp. 180–182° an analysenreinem Produkt.

$C_{16}H_{15}O_4N$ Ber. C 67,35, H 5,30, N 4,91,
Gef. C 67,38, H 5,14, N 4,92.

N-Chloracetyl-methylamino-3,4-dioxy-acetophenon (II d). 10,90 g Adrenalon-hydrochlorid wurden in 75 ccm 2n-Natronlauge unter Kühlung mit Eis gelöst und in die ständig von Wasserstoff durchströmte und turbinierte Lösung jeweils 5 ccm einer Auflösung von 4,2 ccm Chloracetylchlorid, verdünnt ad 50 ccm mit Chloroform, alle 10 Min. zugegeben, gefolgt von der Zugabe von 2,5 ccm 2n-Natronlauge. Nach der letzten Zugabe wurde noch 1/2 Stunde weiter gerührt, worauf trotz der niederen Temperatur der Reaktionslösung von ca. 10° alles Chloroform verdampft war. Man trug nun das Gemisch in 50 ccm 4n-Salzsäure ein, wobei ebenfalls stark gekühlt wurde, weil dadurch die erhaltene Fällung des Rohproduktes sofort in pulverisierbarer und filtrierbarer Form anfällt. Aus der Mutterlauge kam beim Sättigen mit Salz noch eine weitere Abscheidung. Man erhält 8,0 g Rohprodukt, nach dem Waschen mit eiskaltem Essigester und Äther. (Ausbeute 62% d. Th.) 2,6 g des Rohproduktes wurden aus Aceton unter Filtration vom anorganischen Salz und weitgehendem Einengen auf Essigesterzusatz umkristallisiert, wobei 2,08 g vom Schmp. 168° erhalten wurden.

Zur Analyse wurde nochmals in gleicher Weise umgelöst, wobei 1,75 g vom Schmp. 169° erhalten wurden.

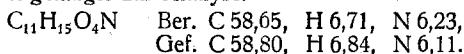
$C_{11}H_{12}O_4NCl$ Ber. C 51,27, H 4,70, N 5,44, Cl 13,76,
Gef. C 51,31, H 4,70, N 6,35, Cl 14,90.

N-Acylderivate von Oxyphenyl-alkanolaminen.

a) *N-Acetyl-adrenalin* (IV) aus Adrenalin (III). 5,49 g rac. Adrenalinbase wurden in 30 ccm eisgekühlter 2n-Natronlauge unter Durchströmen von Wasserstoff gelöst und unter Schütteln im Eiswasser mit jeweils 5 ccm einer Chloroformlösung von 3 ccm Acetylchlorid ad 30 ccm Chloroform versetzt, gefolgt von der Zugabe von 2,5 ccm 2n-Natronlauge. Nach 80 Min. war das Eintragen beendet. Man versetzte unter Kühlung mit 23 ccm ca. 4n-Salzsäure und gab zu der hellgelb gewordenen Lösung gepulvertes Ammonsulfat bis zum Auftreten einer Trübung. Nun zog man mit heißem Essigester im Scheidetrichter aus, wobei nach dem Abtrennen die wäßrige Schicht wiederum mit Ammonsulfat versetzt und mit warmem Essigester ausgeschüttelt wurde, welche Maßnahme man so lange wiederholte, bis die wäßrige Lösung mit dem Salz übersättigt war.

Die ständig warm gehaltenen Essigesterauszüge wurden über Natriumsulfat getrocknet und verdampft. Die vier Auszüge aus der auch noch am Schluß deutlich kongosauer reagierenden wäßrigen Lösung wurden zur Trockene verdampft und über Kalilauge und Kieselgel im Vakuum-exsikkator getrocknet. Es hinterblieben 5,8 g eines amorphen, sehr hygroscopischen Produktes, welches leicht löslich in Wasser, Alkoholen und Aceton ist, wenig hingegen in Essigester, noch weniger in Chloroform oder Äther. Die Kristallisation dieses amorphen Produktes bereitet einige Schwierigkeiten. Impfkristalle konnten aus Aceton-Petroläther, Aceton-Chloroform oder Aceton-Essigester erhalten werden, wobei sich aber meist die Substanz zuerst ölig abschied und dann erst in kristalline Krusten überging. 5,0 g des amorphen Harzes wurden aus Aceton-Essigester umgelöst. Die zunächst ölige Fällung setzt über Nacht teilweise kristalline Krusten ab. Man digerierte mit warmem Aceton und ließ bei Zimmertemp. stehen. Nach 12ständigem Stehen wurde abgesaugt und mit Essigester-Aceton-Gemisch und schließlich mit eiskaltem reinem Aceton gewaschen. Unter Verarbeitung der Mutterlauge erhielt man 2,99 g Kristalle, die bei 116 – 119° schmolzen.

Zur Analyse wurde zuerst im Extraktionsapparat aus der Hülse mit Essigester, welcher mit Wasser gesättigt worden war, umgelöst. Man goß die heiße Lösung von abgeschiedenem Harz ab und ließ auf Zimmertemp. erkalten. Neben dem Kristallisat erschienene Schmieren konnten durch vorsichtigen Acetonzusatz gelöst werden. Der Schmp. lag nun bei 134 – 135° und konnte durch anschließende Kristallisation aus Aceton auf 135 – 138° erhöht werden. Dieses bei 100° und 1 mm getrocknete Produkt gelangte zur Analyse.



Das kristallisierte N-Acetyl-adrenalin ist in Wasser sehr leicht löslich und gibt mit wäßriger Pikrinsäure keine Fällung, mit Eisenchlorid die für den freien Brenzatechinrest typische grüne Farbreaktion. Weiterhin spricht für das Vorliegen des freien Brenzatechinrestes, daß eine in Wasser gelöste Probe, mit einer alkoholisch-wäßrigen Lösung von Bleiacetat versetzt, eine gallertige Fällung liefert. In Alkoholen, auch höheren, wie Isopropylalkohol und Isobutylalkohol, ist die Verbindung leicht löslich. Schwerer löst sie sich in Aceton und Methyläthylketon, welche Lösungsmittel sich wohl noch am besten zur Umkristallisation eignen. In kochendem Essigester ist die Verbindung lediglich löslich, anscheinend weniger in kochendem Xylo. Sehr gering ist die Löslichkeit in Methylen- und Äthylenchlorid sowie Benzol.

Bei einem Versuch der Hochvakuumdestillation im Kugelrohr trat schon bei 150° Luftbadtemp. deutliche Zersetzung ein. Das N-Acetyl-adrenalin verhält sich also in dieser Hinsicht genau so wie Adrenalin.

b) *N-Acetyl-adrenalin (IV) aus N-Acetyl-adrenalon (II a) durch katalytische Reduktion.* 1,25 g Palladiumkohle mit 0,2 g Metallgehalt wurden in 15 ccm 50%igem Methanol aushydriert. Dazu fügte man die Lösung von 7,00 g N-Acetyl-adrenalon in 45 ccm 50%igem Methanol. Bei ständigem Anheizen auf eine Badtemp. von 60° wurden in 9 Stunden 787 ccm Wasserstoff aufgenommen (ber. 766 ccm). Das Filtrat wurde zur Trockene verdampft; die Kristallisation des harzartigen harten Eindampfrestes bereitete auch hier Schwierigkeiten. Nach vergeblichen Versuchen; eine Kristallisation aus Methyläthylketon und Methanol (3 : 1), ferner aus wäßrigem Methyläthyl-

keton (1:4) zu erhalten, wurde wiederum der Trockenrest hergestellt und aus der etwa 10fachen Menge Aceton umgelöst. Man erhielt nach längerem Stehen unter weitgehendem Verdunsten des Lösungsmittels harte Kristalle, die sich an der Wand abgeschieden hatten; sie wurden mit Aceton verrieben, abgesaugt und schließlich mit Aceton und Äther gewaschen. 1,53 g Kristalle vom gleichen Schmp. wie beim Versuch a). Die Mischprobe mit den Kristallen dieser anderen Herstellungsart ließ keine Depression erkennen.

O-Acylderivate des N-Carbobenzoxy-adrenalons (II b) und deren reduktive Umwandlung in O-Acylderivate des Adrenalon-hydrochlorides bzw. Adrenalin-hydrochlorides.

a 1) *3,4-Diacetoxy-N-carbobenzoxy-adrenalon* (Va). 2,835 g N-Carbobenzoxy-adrenalon (s. oben) (II b) gelöst in 6 ccm Pyridin wurden unter Kühlung auf -5° mit 1,86 ccm Essigsäureanhydrid (2 Mol + 10 %) versetzt. Nach 3stündigem Stehen im Kältegemisch war die in der Pyridinlösung anfangs schwarze Eisenchloridreaktion des Brenzcatechinteiles der Molekel schon lichtbraun, d. h. negativ. Nach Stehen über Nacht entfernte man im Vakuum das Pyridin bei möglichst tiefer Temperatur und nahm den schließlich bei 1 mm getrockneten Eindampfrest mit Eiswasser und Äther auf. Die Ätherlösung wurde der Reihe nach mit gekühlten Lösungen von $1/10$ n-Salzsäure, Kochsalzlösung und halbgesättigter Kaliumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und verdampft. Es hinterblieben 3,59 g eines viskosen Harzes (ber. Ausbeute 3,53 g). Es gelang nicht, das in fast allen Lösungsmitteln leicht lösliche Harz auch bei Anwendung von Gemischen von Lösungsmitteln zur Kristallisation zu bringen.

Die Verbindung ist leicht löslich in Essigester, etwas weniger in Äther, Aceton, Methanol, Eisessig und Benzol und schwer löslich nur in Petroläther. Die Eisenchloridreaktion in alkoholischer Lösung ist gänzlich negativ. Die Analyse eines im Hochvakuum zur Konstanz getrockneten Präparates zegte aber seine völlige Reinheit an. Zur Trocknung wurde das Präparat in einem Röhrchen, möglichst dünn an der ganzen Wand verteilt, bei 50° Badtemp. an das Hochvakuum angeschlossen.

$C_{21}H_{21}O_7N$ Ber. C 63,15, H 5,31, N 3,51,
Gef. C 63,25, H 5,33, N 3,55.

a 2) *3,4-Diacetoxy-adrenalon-hydrochlorid* (VI a) durch katalytische Reduktion von *3,4-Diacetoxy-N-carbobenzoxy-adrenalon* (Va). 3,65 g der diacetylierten N-Carbobenzoxy-Verbindung wurden in 17 ccm Eisessig (reinst) gelöst und mit ca. 0,5 g eisessigfeuchtem Palladium-Mohr versetzt. In das mit Eiswasser gekühlte, geschüttelte Reaktionsgefäß wurde trockener Wasserstoff eingeleitet, an das Ableitrohr des Reaktionsgefäßes war eine mit Phenolphthalein gefärbte Barytlösung in einer Waschflasche geschaltet. Das Ende der CO_2 -Abspaltung ist daran erkenntlich, daß bei phenolphthalein-alkalischer Reaktion kein Niederschlag von Bariumcarbonat mehr entstand. Dies war nach ca. 1stündigem Schütteln erreicht, worauf auch der Katalysator ausflockte. Nach dem Filtrieren wurde der Eindampfrest mit etwa 8 ccm Essigester aufgenommen und durch Zugabe von 6 ccm HCl-gas-gesättigtem Essigester vorsichtig das Chlorhydrat des 3,4-Di-

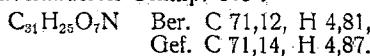
acetoxy-adrenalons ausgefällt. Der bei schließlich schwach kongosaurer Lösung erhaltene, zunächst ölige Niederschlag kristallisierte nach dem Impfen und Verreiben und wurde durch vorsichtige Ätherzugabe vermehrt. Man wusch mit wenig eiskaltem Essigester und Äther und erhielt so 2,29 g kristallisiertes rohes Hydrochlorid (83 % d. Th.). Nach dem Umkristallisieren aus Methanol-Essigester und anschließend aus der etwa 10fachen Menge siedendem Alkohol erhielt man das reine 3,4-Diacetoxy-adrenalon-hydrochlorid vom Schmp. 175°, welches sich als völlig identisch mit einem nach der 2. Mitt. erhaltenen Präparat der dort beschriebenen Herstellung (IX a) erwies. Zum vergleichenden Nachweis der Carbonylgruppe wurde das Esterhydrochlorid mit Essigsäureanhydrid und Kaliumacetat genau so wie das entsprechende Salz des Carbinolderivates (vgl. 3. Mitt.) zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet. An Stelle des dort erhaltenen olef. Vinyl-derivates wurde hier das in der 1. Mitt. beschriebene Triacetyladrenalon gewonnen und durch Schmelzpunkt und Mischprobe identifiziert.

b) *3,4-Diacetoxy-adrenalin-hydrochlorid (VII a) aus 3,4-Diacetoxy-N-carbobenzoxy-adrenalon (Va) durch Reduktion am Palladium-Kohle-Kontakt.* 2,1 g N-Carbobenzoxy-adrenalon-diacetat wurden in 18 ccm Eisessig mit einem Palladium-Kohle-Katalysator von ca. 0.2 g Metallgehalt in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nachdem bei Zimmertemperatur ein Gasverbrauch von etwa 50 % d. Th. erreicht worden war, sank die Aufnahmgeschwindigkeit sehr stark ab. In der Annahme, dies sei durch das gebildete CO₂ oder das entstandene Toluol bedingt, wurde $\frac{1}{4}$ Stunde lang bei ruhender Birne mit Wasserstoff durchströmt, wobei mit Barytwasser das CO₂ deutlich nachgewiesen und das Toluol am Geruch erkannt werden konnte. Trotzdem trat aber bei Zimmertemperatur kein weiterer Gasverbrauch nach der Durchströmung ein, wohl aber, nachdem man des Reaktionsgefäß auf etwa 100° Badtemp. erwärmt hatte und dann wieder erkalten ließ. Nach 2 $\frac{1}{2}$ Stunden betrug nun die Gesamtaufnahme etwas mehr als die berechnete Menge (150 ccm statt 130 ccm). Der nach dem Abfiltrieren und Eindampfen bei 60° Badtemp. und 1 mm erhaltene Rückstand wurde mit HCl-gas-gesättigtem Essigester und Verreiben mit Aceton kristallisiert erhalten. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol und Aceton erhielt man Kristalle des 3,4-Diacetoxy-adrenalin-hydrochlorides vom Schmp. 166°, deren Mischprobe mit der nach der 3. Mitt. dargestellten gleichlautenden Verbindung (vgl. 3. Mitt. II a) keine Erniedrigung des Schmelzpunktes zeigte, wohl aber war eine solche im Gemisch mit dem 3,4-Diacetoxy-adrenalon-hydrochlorid vom Schmp. 175° zu bemerken. — Die genaue Ausbeute an dem 3,4-Diacetoxy-adrenalin-hydrochlorid bei diesem Versuch kann infolge eines Unfalles leider nur geschätzt werden. Sie dürfte etwa 0,6 g betragen.

c 1) *3,4-Dibenzoxy-N-carbobenzoxy-adrenalon (V b).* 7,55 g N-Carbobenzoxy-adrenalon wurden mit 10 ccm Pyridin übergossen, auf -5° gekühlt und mit 6,4 ccm Benzoylchlorid (2,2 Mol) versetzt, wobei die Temperatur auf 15° anstieg. Man gab noch 4 ccm Pyridin dazu, mischte gut durch und ließ den dicken Brei über Nacht bei Zimmertemperatur

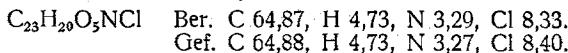
stehen. Nach weiteren 6 Stunden war die Eisenchloridreaktion eines Probetropfens rein braun (nicht mehr schwarz wie zu Beginn), und es wurde aufgearbeitet. Man verrührte mit Eiswasser und nahm mit 75 ccm Essigester auf. Die Essigesterlösung wurde mit eisgekühlter $\frac{1}{10}$ n-Salzsäure bis zum kongosauren Ablauf, dann mit salzgesättigtem Wasser und schließlich eiskalter halbgesättigter Kalumbicarbonatlösung bis zum alkalischen und wieder mit Salzlösung bis zum neutralen Ablauf (Lackmus) gewaschen. Der Eindampfrückstand (13,0 g Harz) wurde aus 5 ccm Aceton und 20 ccm Methanol unter weitgehendem Vertreiben des Acetons umkristallisiert. Nach längerem Stehen im Kältegemisch wurde der Kristallbrei in der Reibschale zerrieben, abgesaugt und mit eiskaltem Methanol gewaschen. Man erhielt 11,25 g vom Schmp. 103°.

Zur Analyse wurde eine Probe aus der Hülse im Extraktionsapparat mit Hilfe von Äther umgelöst. Unveränderter Schmp. 103°.



c 2) *3,4-Dibenzoxy-adrenalon-hydrochlorid (VI b) durch katalytische Reduktion von 3,4-Dibenzoxy-N-carbobenzoxy-adrenalon am Palladium-Mohr-Kontakt.* 11,18 g N-Carbobenzoxy-adrenalon-dibenzoat wurden in 50 ccm reinstem Eisessig unter gelindem Erwärmen gelöst, die gekühlte Lösung mit 1,67 g Palladium-Mohr versetzt und in der im Beispiel a 2) beschriebenen Weise im Wasserstoffstrom bis zum Ende der CO_2 -Entwicklung geschüttelt. Die vom Katalysator befreite Lösung wurde im Vakuum verdampft, der amorphe Eindampfrest in 15 ccm Essigester gelöst und mit 10 ccm HCl-gas-gesättigtem Essigester vorsichtig versetzt, so zwar, daß auf feuchtem Kongopapier noch keine Blaufärbung erzielt wurde. Die erhaltene kristalline Fällung wurde abgesaugt, zuerst mit der Mutterlauge, dann mit Essigester-Äther (1 : 1), darauf (1 : 4) und schließlich mit Äther allein trocken gewaschen. Mit Einbeziehung der aus den Mutterlaugen durch starkes Einengen und neuerlichen Zusatz von HCl-gesättigtem Essigester gewonnenen Kristalle erhielt man 5,9 g (63 % d. Th.) Hydrochlorid des 3,4-Dibenzoxy-adrenalons. Durch Aufkochen mit 60 ccm 95 % igem Alkohol am Rückflußkühler wurde die Verbindung gereinigt, wobei aber keine Lösung eintrat. Das Kristallisat wurde nach Stehen im Kältegemisch abgesaugt und mit Aceton, schließlich mit Äther gewaschen. 5,25 g vom Schmp. 220 – 222°.

Zur Analyse wurde eine Probe aus der ca. 40fachen Menge 95 % igem Alkohol umgelöst, wodurch aber der Schmelzpunkt nicht erhöht wurde.



Das Hydrochlorid des 3,4-Dibenzoxy-adrenalons ist in Wasser überraschend schlecht löslich. Die kalt bereitete Lösung wurde vom Ungleisten filtriert und mit ihr Versuche angestellt: Die Reaktion gegen Lackmus ist sehr schwach sauer, die Eisenchloridreaktion ist gänzlich negativ, nach dem Eintragen in wäßrige Pikrinsäure wird eine starke Fällung erhalten. Beim Erwärmen der wäßrigen Lösung tritt eine geringe Trübung (Opaleszenz) auf, ohne daß aber eine Eisenchloridreaktion oder eine saure Reaktion gegen Kongo nunmehr gegeben wird. Leicht löslich ist das Chlorhydrat in Methylalkohol, viel schwerer aber in Äthylalkohol.