

Temperatur nicht über 0° steigt. Nach beendigtem Zusatz läßt man die Temperatur auf $+10^{\circ}$ steigen, wodurch ein vorher vorhandener Niederschlag in Lösung geht. Hierauf wird bei 0° langsam mit eisgekühlter 5-proz. Essigsäure versetzt. Das sofort ausfallende Rohprodukt wird aus wenig Alkohol umkristallisiert. Farblose, perlmutterglänzende Blättchen vom Schmp. 77° . Ausbeute 30%.

0.1255 g Subst.: 16.6 ccm N (19° , 732 mm).

$C_9H_{10}O_3N_2$. Ber. N 14.4. Gef. N 14.8.

Der Körper ist leicht löslich in Alkohol, Benzol, Pyridin, unlöslich in Wasser und verdünnter Essigsäure.

Beim Kochen mit α -Amino-pyridin in alkoholischer Lösung entsteht das schon bekannte Di-2-pyridyl-oxamid vom Schmp. 160° .

178. Erwin Ott: Zur Kenntnis der Adrenalin-Synthese.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Münster i. W.]

(Eingegangen am 1. April 1926.)

Das für medizinische Zwecke in immer steigendem Maße gebrauchte Adrenalin wird heute wohl ausschließlich auf dem zuerst von F. Stolz¹⁾ in den Höchster Farbwerken ausgearbeiteten synthetischen Wege dargestellt. Derselbe geht vom Brenzcatechin aus, verwandelt dasselbe durch Einwirkung von Chlor-essigsäure oder Chlor-acetylchlorid in das ω -Chlor-acetobrenzcatechin, ersetzt in diesem das Chloratom durch die Methylamino-gruppe und reduziert das ω -Methylamino-acetobrenzcatechin zum *racem.* Adrenalin. Die erste Phase dieser Synthese, von der in der vorliegenden Untersuchung die Rede sein soll, die Überführung des Brenzcatechins in das ω -Chlor-acetobrenzcatechin ist ein Beispiel der allgemeinen, zuerst von Nencki und seinen Schülern bei einer Anzahl verschiedener Phenole und Säuren untersuchten Methode zur Darstellung von Phenol-ketonen²⁾. Das Ergebnis ihrer Untersuchungen fassen Nencki und Dziergowski³⁾ in die folgende Regel zusammen: Aus Phenol, Hydrochinon und Guajacol werden bei der Einwirkung von halogen-substituierten Fettsäuren unter dem Einfluß von Phosphoroxchlorid die Phenol-ester der Säuren erhalten, aus Brenzcatechin und Pyrogallol dagegen die halogen-substituierten Phenol-ketone. Seither ist es K. Fries und seinen Schülern gelungen, die Acetate und Chloracetate der einwertigen Phenole und Naphthole durch Erhitzen mit der doppelten Gewichtsmenge Aluminiumchlorid in die Phenol-ketone umzulagern⁴⁾.

Auf Grund dieser Arbeiten durfte angenommen werden, daß auch beim Brenzcatechin und Pyrogallol die Esterbildung als erste Phase der Reaktion eine Rolle spielen müsse, und daß die Umlagerung der Ester in die Phenol-ketone entweder schon bei der zur Veresterung angewandten Reaktions-Temperatur oder unter einem bisher unbekanntem Katalysator-Einfluß stattfinden könne. Da diese erste Phase der Adrenalin-Synthese zu

¹⁾ B. **37**, 4149 [1904].

²⁾ B. **15**, 1579, 2908 [1882], **26**, Ref. 588, 589 [1893].

³⁾ B. **26**, Ref. 589 [1893].

⁴⁾ B. **41**, 4276 [1908], **43**, 214 [1910], **46**, 4019 [1913], **54**, 711, 717 [1921].

den unerfreulichsten der auch im übrigen beim Arbeiten nach den Angaben der Literatur nicht immer sehr erfreulichen Synthese gehört und auch nach der neueren, von C. Mannich und Hahn⁵⁾ herrührenden Vorschrift als Rohprodukt eine schwarze Schmiere erhalten wird, aus der ein nicht immer einfach zu reinigendes Chlor-acetobrenzcatechin in wechselnder, höchstens 36—50% d. Th. betragender Ausbeute abgeschieden werden kann, erschien es mir wichtig, die Einzelheiten dieser offenbar kompliziert verlaufenden Reaktion genau aufzuklären, um dann mit Hilfe der gewonnenen Erkenntnis möglicherweise die unerwünschten Nebenreaktionen ausschalten zu können.

Um zu möglichst übersichtlichen Verhältnissen zu gelangen, habe ich das Brenzcatechin mit Chlor-acetylchlorid im molekularen Verhältnis ohne Kondensationsmittel in Reaktion gebracht. Es zeigte sich dabei, daß die Schmierbildung gänzlich, die Farbstoffbildung fast völlig unterbleibt, wenn ein geeignetes Verdünnungsmittel, wie Benzol oder Toluol, zugesetzt wird, ferner daß der Reaktionsverlauf sehr von der Herkunft des angewandten Säurechlorids abhängt. Beim Kochen der Komponenten in Benzol-Lösung ist die berechnete Chlorwasserstoff-Menge, die als Maß für das Fortschreiten der Reaktion jeweils bestimmt wurde, nach 36—50 Stdn. entwickelt. Wurde ein Chlor-acetylchlorid verwendet; das durch Einwirkung von Thionylchlorid auf überschüssige Chlor-essigsäure dargestellt worden war, so war die erhaltene Lösung nur gelblich gefärbt, veränderte ihre Farbe bei weiterem Kochen nicht mehr und ergab bei der Aufarbeitung nur drei Reaktionsprodukte: als Hauptprodukt das Mono-chloracetat des Brenzcatechins, eine sehr schön krystallisierende, im Vakuum unzersetzt flüchtige Verbindung vom Schmp. 81°, daneben das schon bekannte, auf andere Weise von Abderhalden und Kautzsch⁶⁾ dargestellte Di-chloracetat und eine ihm entsprechende Menge unverändertes Brenzcatechin. Wurde dagegen ein Chlor-acetylchlorid verwendet, das aus der Säure mit Hilfe von Phosphor-trichlorid dargestellt worden war, so war die Lösung dunkler gefärbt und vertiefte ihre Farbe auch noch beim Weitererhitzen. Beim Aufarbeiten ergab die braun gewordene Lösung neben den drei schon genannten Reaktionsprodukten als viertes Chlor-acetobrenzcatechin in einer Ausbeute von 37% der theoretisch möglichen, also den von Mannich und Hahn beim Umsatz von Chlor-essigsäure mit Brenzcatechin und Phosphor-oxychlorid erhaltenen Ausbeuten entsprechend.

Aus diesen Beobachtungen geht bereits hervor, daß Chloride des Phosphors die Katalysatoren sind, die das Brenzcatechin-monochloracetat, das primäre Reaktionsprodukt, in das Chlor-acetobrenzcatechin umzulagern vermögen. In der Tat gelang es dann auch, den reinen Monoester, der sich auch bei langem Erwärmen auf 100° nicht verändert, durch Erwärmen mit Phosphoroxychlorid mit Ausbeuten von etwa 90% d. Th. in das isomere Halogen-ke-ton umzulagern. Es ist dazu nur ein geringer Zusatz von reinem Phosphoroxychlorid erforderlich, schon bei 5—10% ist das Maximum der Wirkung erreicht. Sehr bemerkenswert ist, daß Aluminiumchlorid, das von Fries mit Erfolg zur Umlagerung der Ester einwertiger Phenole angewandt wurde, hier beim Zusatz in der gleichen Menge von 5—10% nur in geringem Maße die Umlagerung bewirkte. Nur das ganz reine Phosphoroxychlorid hat sich als geeignet erwiesen beim Vergleich auch mit anderen Verbindungen,

⁵⁾ B. 44, 1548 [1911].

⁶⁾ H. 65, 76 [1910].

die durch ihre Fähigkeit, Umlagerungen zu bewirken, bekannt sind, wie Phosphortrichlorid, Zinntetrachlorid, Chlorschwefel und Chlorzink.

Die Zusammenfassung der bei der Aufklärung des Reaktionsverlaufs gemachten Beobachtungen ermöglicht also eine systematische Aufarbeitung der Hauptreaktionsprodukte auf Chlor-acetobrenzcatechin unter Zurückgewinnung des unverändert gebliebenen Brenzcatechins und seines als Nebenprodukt auftretenden Di-chloracetats. Die Materialverluste werden auf ein Minimum verringert, gleichzeitig wird die für die Weiterverarbeitung des Ketons unumgänglich notwendige, völlige Reinigung durch die Vermeidung der Verschmierung sehr erleichtert und abgekürzt.

Beschreibung der Versuche.

110 g Brenzcatechin werden mit 115–120 g Chlor-acetylchlorid (aus überschüssiger Säure unter Verwendung von Phosphortrichlorid dargestellt) und 500 ccm trockenem Benzol gekocht. Nach 24–36 Stdn. ist die berechnete Chlorwasserstoff-Menge entwickelt, zur möglichst weitgehenden Umlagerung wurde im ganzen etwa 240 Stdn. gekocht. Nach dem völligen Abdampfen des Benzols unter schwach, zuletzt stark vermindertem Druck wurde der Rückstand mit Tetrachlorkohlenstoff gekocht und das fest abgeschiedene Chlor-acetobrenzcatechin heiß abgesaugt. Es war nur schwach violett gefärbt und lieferte beim einmaligen Umkrystallisieren aus kochendem Wasser unter Zusatz von Tierkohle und Einleiten von Schwefeldioxyd ein völlig reines Präparat in einer Ausbeute von 69 g (37% d. Th.). Das vom Keton abgesaugte Öl trennt sich im Filtrat von dem farblos bleibenden Tetrachlorkohlenstoff, in dem es unlöslich ist, und wird am bequemsten nach einer Vorreinigung durch einmaliges Krystallisieren aus Benzol durch Destillation im Vakuum in seine drei Bestandteile zerlegt. Der bis 174° bei 15 mm übergende Hauptanteil ist ein Gemisch von wenig Brenzcatechin mit seinem Mono-chloracetat. Durch Verreiben der im rohen Zustand schon bei etwa 77° schmelzenden Krystallmasse mit wenig kaltem Wasser wird das Brenzcatechin daraus extrahiert und kann so zurückgewonnen werden. Das Di-chloracetat geht als Fraktion vom Sdp.₁₁ 194–196° über, die beiden Ester lassen sich durch 1–2-maliges Fraktionieren völlig von einander trennen. Die Trennung des Gemischs kann auch durch fraktionierte Krystallisation aus Benzol bewirkt werden, wobei das Di-chloracetat in den letzten Mutterlaugen bleibt; es schmilzt entsprechend den Angaben von Abderhalden und Kautzsch (l. c.) bei 57.5–58°.

Das Mono-chloracetat vom Schmp. 81° zeigt im reinen Zustand völlig unzersetzt den Sdp.₁₅ 174°. Beim Fraktionieren des rohen Gemisches wurde aber mehrfach eine spontane Zersetzung unter Rauchentwicklung und völliger Verkohlung beobachtet, wenn beim Wechseln der Vorlagen durch die Unterbrechung der Destillation eine Überhitzung eintrat. Es empfiehlt sich daher, zum Wechseln der Vorlagen die bekannten Vorrichtungen zu benutzen, bei denen die Destillation nicht unterbrochen wird; noch sicherer ist es, außerdem bei noch niedrigerem Druck zu destillieren, d. h. unter Anwendung einer Kapselpumpe (0.5–1 mm). Gegen kurzes Verreiben mit kaltem Wasser, in dem es unlöslich ist, und sofortiges Trocknen durch Ausbreiten auf Filtrierpapier ist das Mono-chloracetat unempfindlich, was zur Trennung von Brenzcatechin, die auf andere Weise nur unvollständig bewirkt werden kann, wichtig ist. Durch Schütteln mit konz. Kaliumbicarbonat-

Lösung geht der Ester sofort unter völliger Verseifung in Lösung. Das Mono-chloracetat ist stark licht-empfindlich. Es geht durch die Lichtwirkung in einen tiefgrünen Farbstoff über, der bei weiterer Belichtung gelbbraun wird und im Gegensatz zu dem in Benzol sehr leicht löslichen Ester in diesem Lösungsmittel unlöslich ist. Der Farbstoff scheidet sich daher beim Belichten von Benzol-Lösungen in zugeschmolzenen Röhren ab und soll noch näher untersucht werden.

0.0943 g Mono-chloracetat: 0.0723 g AgCl (nach Carius).

$C_8H_7O_3Cl$. Ber. Cl 19.03. Gef. Cl 18.97.

Auch bei der in der Literatur bisher als beste Darstellungsweise für das Chlor-acetobrenzcatechin empfohlenen Kondensation von Brenzcatechin mit Chlor-essigsäure und Phosphoroxchlorid verhindert ein Zusatz von Benzol in ganz erheblicher Weise die Verschmierung. Sehr wesentlich ist es aber außerdem, nicht mehr als die zur Kondensation gerade erforderliche Menge an Phosphoroxchlorid anzuwenden, d. h. nur die Hälfte der nach den Literatur-Angaben vorgeschriebenen Menge. Folgende Arbeitsweise hat sich bewährt: 22 g Brenzcatechin, 19 g frisch destillierte Chlor-essigsäure und 10 g Phosphoroxchlorid, das durch Behandlung seiner Chloroform-Lösung mit Eis von anderen Phosphorchloriden befreit worden war, wurden in 100 ccm trockenem Benzol 24 Stdn. gekocht. Nach völligem Abdampfen des Benzols im Vakuum wurde der Kolbenrückstand mit Tetrachlorkohlenstoff ausgekocht und abgesaugt, wobei bereits ein nur schwach violett gefärbtes, durch einmalige Krystallisation aus Wasser völlig zu reinigendes Chlor-acetobrenzcatechin in einer Ausbeute von 19.5 g (52% d. Th.) erhalten wurde, was den höchsten Angaben der Literatur über die sonst wechselnden Ausbeuten entspricht.

Das mit dem Tetrachlorkohlenstoff abgesaugte Öl lieferte bei der Fraktionierung 5 g Chlor-essigsäure zurück, ein Zeichen, daß die Kondensation nur unvollständig verläuft, was sich aber nach Parallelversuchen auch beim Steigern der Menge des Phosphoroxchlorids nicht ändern läßt. Brenzcatechin oder einer seiner Ester ließ sich aus dem stark verharzten Rückstand nicht mehr gewinnen, so daß sich das Verfahren mit Chlor-acetylchlorid für eine rationelle Gewinnung des Chlor-acetobrenzcatechins besser eignet, wenn auch die Ausbeute an direkt entstehendem Keton nicht so hoch ist, wie bei der Anwendung von Phosphoroxchlorid als Kondensationsmittel.

Die Umlagerung des reinen Mono-chloracetats durch Phosphoroxchlorid, das auf die oben beschriebene Weise zu reinigen ist⁷⁾, erfolgt beim Erwärmen mit 5–10% des Katalysators auf dem Wasserbad, wobei ein Zusatz des gleichen Volumens Benzol zweckmäßig, aber nicht unbedingt erforderlich ist. Schon nach wenigen Stunden erstarrt der sich sonst auch bei tagelangem Erhitzen auf 100° nicht verändernde Ester unter Violettfärbung zu dem krystallisierenden, leicht durch einmalige Krystallisation aus Wasser mit Tierkohle unter Einleiten von Schwefeldioxyd völlig zu reinigenden Chlor-acetobrenzcatechin. Die Ausbeute betrug nach 1–2-tägigem Erhitzen 90%

⁷⁾ Die Reinigung des Phosphoroxchlorids durch Behandeln seiner Chloroform-Lösung mit Eis, schnelles Trocknen der Lösung mit Phosphorperoxyd und fraktionierte Destillation hat sich als notwendig erwiesen, weil schon ein geringer Gehalt an Tri- oder Pentachlorid eine sehr verstärkte Schmier- und Farbstoffbildung unter starker Verringerung der Ausbeute bewirkt.

des angewandten Esters. Bei der Anwendung von Aluminiumchlorid in der gleichen Menge und unter den gleichen Bedingungen betrug die Ausbeute nur wenige Prozente des Esters, bei Anwendung von Zinnchlorid findet nur Harz- und Farbstoffbildung statt, ebenso bei der Anwendung eines von Phosphoroxchlorid freien Phosphortrichlorids als Katalysator.

Meinen Privatassistenten Dr. Otto Lüdemann und Dr. Rudolf Schröter, die mich bei der experimentellen Bearbeitung auf das eifrigste unterstützt haben, danke ich für ihre geschickte Hilfe.

179. F. Arndt und P. Nachtwey: Zur Bestimmung der Überchlorsäure.

(Eingegangen am 8. April 1926.)

Hr. R. Weinland machte uns freundlich darauf aufmerksam, daß von Weinland und Mitarbeitern¹⁾ bei einer Reihe von Perchloraten komplexer anorganischer Kationen die Überchlorsäure dadurch bestimmt worden ist, daß die konz. wäßrige Lösung des Salzes mit alkoholischer Kaliumacetat-Lösung behandelt und das ausgeschiedene Kaliumperchlorat gewogen wurde; also im wesentlichen auf die gleiche Weise wie wir²⁾ es kürzlich für die Analyse organischer Perchlorate allgemein als naheliegend und bequem empfahlen.

Zusatz bei der Korrektur: Wie inzwischen gefunden wurde, hat schon früher K. A. Hofmann, B. 43, 1081 [1910], solche Analysen-Möglichkeit erwähnt, gleichzeitig mit einer Angabe über die früher zitierte Sodaschmelze-Methode, die von J. Piccard, Am. 40, 1088 [1918], näher beschrieben wurde.

¹⁾ R. Weinland und Stroh, B. 55, 2713 [1922]; siehe auch B. 57, 1512 [1924]; Z. a. Ch. 126, 297, 152, 42.

²⁾ B. 59, 446 [1926]; siehe auch B. 58, 1651 [1925].