

mit 100ccm Benzol, läßt man unter Erhitzen zum Sieden eine Lösung von 11.3g öligem *Phosphornitрилchlorid* ($\bar{n} = 14.8$) in 30ccm Benzol zutropfen. Es entwickelt sich *Isobutylene*, das in einer gekühlten Falle ausgefroren werden kann. Nach einige Stunden währendem Sieden trennt man Lösung und festen Rückstand. Der Rückstand wird mehrmals mit Methanol gewaschen; dann wird mit 50-proz. Methanol das NaCl herausgelöst. Der jetzt noch vorhandene Rückstand wird in Wasser gelöst, unter Eiskühlung mit konz. Salzsäure stark angesäuert und die farblose, feste *Polymetaphosphimsäure* als *Monohydrat* durch Zugabe von Methanol gefällt. Diese letztere Operation wird zur Reinigung der Säure mehrmals wiederholt. Man trocknet nach Waschen mit Alkohol und Äther i. Hochvak. über P_4O_{10} und KOH. Ausb. 3.1g (33% d. Th.).

Analyse: P 32.4 N 14.4

Setzt man 6.3g *Phosphornitрилchlorid-Kautschuk*, gelöst in 200ccm eines Benzol/Xylol-Gemisches (1:1), in gleicher Weise mit *Natrium-tert.-butylat* (5g Na, 60g tert.-Butanol, 150ccm Xylol) um, so fällt *Polymetaphosphimsäure* neben NaCl aus dem Reaktionsgemisch aus. Der Niederschlag wird mit methanolhaltiger Salzsäure ausgewaschen, bis er frei von Na^{\oplus} ist. Dann wird mehrfach mit Methanol und schließlich Äther gewaschen und wie oben getrocknet. Ausb. 1.4g (27% d. Th.).

Das so erhaltene farblose, feste *Polymetaphosphimsäure-hydrat* ist im Gegensatz zu dem oben beschriebenen schwer löslich in Wasser.

Analyse: P 32.4 N 14.3

Hydrolyse von öligem Phosphornitрилchlorid: Man trägt 20g öliges *Phosphornitрилchlorid* ($\bar{n} = 14.8$) unter Rühren in 540ccm heiße 1n NaOH ein und erhitzt bis zur fast vollständigen Lösung. Dann wird rasch von den Rückständen abfiltriert, mit Eis gekühlt und mit konz. Salzsäure und Methanol versetzt. Es fällt wasserlösliches *Polymetaphosphimsäure-monohydrat* aus, das durch mehrmaliges Umfällen in der oben beschriebenen Weise gereinigt wird. Ausb. 23% d. Th.

Analyse: P 32.2 N 14.4

RUDOLF GREWE und HANS-WERNER HERBERG

Verbindungen der Hexahydro-adrenalin-Reihe

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

(Eingegangen am 24. Januar 1959)

Die Hydrierung des Adrenalins mit Raney-Nickel liefert keine brauchbaren Ergebnisse. Das Hexahydro-adrenalin (Xb) wird deshalb synthetisch aus Tetrahydro-benzaldehyd in 5 Stufen in guter Ausbeute dargestellt. Es wird gezeigt, daß das synthetische Produkt eine sterisch weitgehend einheitliche Verbindung ist und die 3(*trans*),4(*cis*)-Konfiguration besitzt.

Vom Adrenalin (Ib) oder seinem Des-*N*-Methylderivat, dem Arterenol (Ia), sind bis heute keine Hexahydroverbindungen bekannt, im Gegensatz zu verschiedenen anderen Phenyl-alkanolaminen¹⁾. Alle unsere Versuche, das Adrenalin in Gegenwart

¹⁾ A. SKITA, F. KEIL und H. MEINER, Ber. dtsch. chem. Ges. 66, 974, 983 [1933]; W. WINDUS und C. S. MARVEL, J. Amer. chem. Soc. 52, 2543 [1930]; H. ADKINS und H. R. BILLICA, ebenda 70, 3121 [1948].

von Raney-Nickel katalytisch zu hydrieren, sind gescheitert; immer entstehen optisch inaktive Produkte von brauner, harziger Beschaffenheit.

Die außerordentliche Empfindlichkeit des Adrenalins, insbesondere in alkalischer Lösung, hat mehrere Ursachen. Die Brenzcatechin-Struktur erlaubt eine leichte De-



hydrierung zum Adrenochrom-Typ. Auch unter den vorliegenden Bedingungen, also in Wasserstoff-Atmosphäre ohne Anwesenheit eines besonderen Oxydationsmittels, müssen derartige Veränderungen, wahrscheinlich durch Disproportionierung in den Anfangsstadien der Reduktion, eine Rolle spielen. Es genügen bereits geringe Anteile zersetzter Base, um noch unangegriffenes Material in undurchsichtiger Weise zu verändern²⁾. Sehr empfindlich ist auch die Methylaminogruppe, die sowohl in alkalischer Lösung in der Wärme, als auch in saurer Lösung bei Gegenwart von Nickelionen leicht abgespalten wird³⁾. Schließlich stellt die sekundäre OH-Gruppe des Adrenalins die Ursache für unerwünschte Veränderungen dar. Man muß damit rechnen, daß sie hydrogenolytisch leicht abgespalten wird, da sie in α -Stellung zum aromatischen Kern steht; außerdem kann sie eliminiert werden unter Bildung eines Olefins. Wir haben ein Beispiel für die leichte Wasserabspaltung gefunden, als wir eine Lösung von Adrenalin in Methanol bei Raumtemperatur mit Acetanhydrid versetzten, um die empfindliche Aminogruppe zu schützen. Diese milde Methode der partiellen *N*-Acetylierung ohne Bildung von *O*-Acetaten hat sich bisher bei unseren empfindlichen Aminoalkoholen gut bewährt⁴⁾. Im vorliegenden Versuch jedoch entsteht nicht das erwartete *N*-Acetyl-adrenalin, sondern das Styrol-Derivat II. Berücksichtigt man ferner, daß bei der Ab-sättigung des Benzolringes mit Wasserstoff drei neue Asymmetriezentren entstehen, so müßte man immer mit der Bildung eines Gemisches rechnen, auch wenn es im günstigsten Falle gelänge, die mit großer Leichtigkeit vorweglaufende Racemisierung des Adrenalins zu verhindern. Da auch Versuche, Acetyl-derivate des Adrenalins katalytisch zu hydrieren, fehlschlügen, erschien es nicht lohnend, diesen Weg zur Darstellung des Hexahydro-adrenalins weiterzuverfolgen.

Dagegen muß eine Totalsynthese des Hexahydro-adrenalins erfolgreich sein, wenn die einzelnen Schritte zur Angliederung von drei Substituenten an einen Cyclohexan-Ring eine genügende Stereospezifität besitzen. Diese Voraussetzung scheint in der Regel für die Epoxyd- bzw. Glykolbildung bei Cyclohexen-Derivaten zuzutreffen; es gibt zahlreiche Beispiele, bei denen diese Addition streng stereospezifisch in Abhängigkeit von bereits vorhandenen Substituenten verläuft⁵⁾. Aus diesem Grunde dürfte als

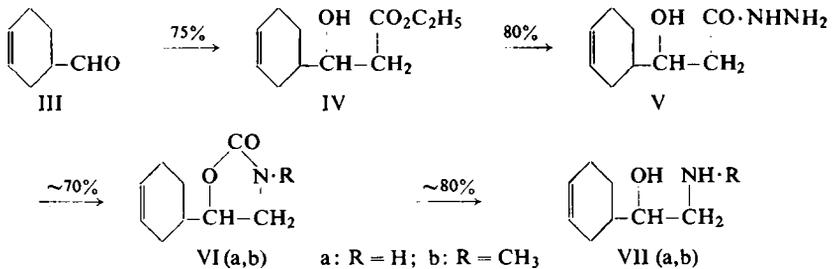
²⁾ B. KISCH, *Biochem. Z.* **220**, 84 [1930].

³⁾ P. FINHOLT und T. STOKKE, *Norsk Apothekerforenings Tidsskrift* **60**, 323 [1952]; vgl. *Dtsch. Apotheker-Ztg.* **5**, 34 [1953].

⁴⁾ R. GREWE und E. NOLTE, *Liebigs Ann. Chem.* **575**, 1 [1951].

⁵⁾ D. H. R. BARTON, *J. chem. Soc. [London]* **1953**, 1027; D. H. R. BARTON und R. C. COOKSON *Quart. Rev. (chem. Soc., London)* **10**, 44 [1956].

Ausgangsmaterial der Tetrahydrobenzaldehyd (III), welcher durch Diensynthese aus Butadien und Acrolein leicht darstellbar ist⁶⁾, für die geplante Synthese geeignet sein.



Der Tetrahydrobenzaldehyd (III) wird zunächst einer Folge von Umsetzungen unterworfen, die im Prinzip bereits 1910 G. SCHROETER⁷⁾ gefunden hat und die inzwischen in vielen ähnlichen Fällen erfolgreich angewendet worden ist⁸⁾. Es folgen aufeinander: Reformatzky-Reaktion zu IV, Bildung des Hydrazids V, Umsetzung mit HNO₂ zum kristallinen Oxazolidinon-Derivat VI a⁹⁾ und Spaltung zur Base VII a. Diese Spaltung erfordert besondere Methoden, die von den bisher üblichen abweichen. Konzentrierte Salzsäure greift den Oxazolidinon-Ring nicht an. Offenbar muß dieser, wenn die Reaktion Erfolg haben soll⁸⁾, durch einen benachbarten aromatischen Ring gelockert sein. Durch Alkalien wird der Oxazolidinon-Ring an der Lacton-Gruppierung zwar geöffnet; beim anschließenden Ansäuern und Erwärmen tritt jedoch keine Decarboxylierung, sondern Rückbildung von VI a ein. Die Spaltung mit Baryt jedoch, bei der sich in der Wärme BaCO₃ abscheidet und somit das Gleichgewicht in der gewünschten Weise verschiebt, liefert glatt den öligen Aminoalkohol VII a, der durch ein kristallines Hydrochlorid gekennzeichnet ist.

Man kann VI a durch aufeinanderfolgende Behandlung mit Natriummethylat und Dimethylsulfat in 72-proz. Ausbeute in die entsprechende *N*-Methylverbindung VI b überführen und daraus durch Spaltung mit Baryt VII b erhalten.

Zur Hydroxylierung des Cyclohexen-Ringes geht man nicht von den empfindlichen Aminoalkoholen VII a bzw. b, sondern zweckmäßig von den beständigen Oxazolidinon-Derivaten VI a bzw. b aus. Im folgenden wird die *trans*-Addition zweier Hydroxyl-Gruppen an die Doppelbindung von VI a und VI b näher untersucht, die durch Perameisensäure mit quantitativer Ausbeute durchführbar ist. Man erhält die beiden Glykole VIII a bzw. b als farblose, nicht destillierbare sehr zähe Öle, die bei der Titration genau 1 Mol Perjodsäure sowohl in saurer als auch in hydrogencarbonat-alkalischer Lösung verbrauchen. Zur Charakterisierung des Glykols VIII b dient die ent-

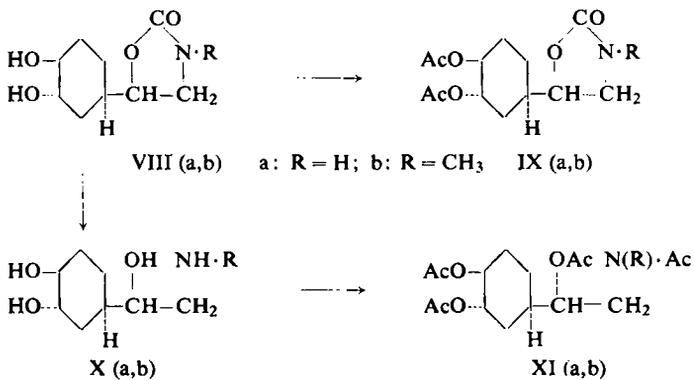
⁶⁾ R. W. SHORTRIDGE, J. Amer. chem. Soc. **70**, 948 [1948]; J. HEILBRON, J. chem. Soc. [London] **1949**, 739.

⁷⁾ G. SCHROETER, Dtsch. Reichs-Pat. 220852 [1910]; Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 2336, 3356 [1919].

⁸⁾ D. SHOPIRO, J. org. Chemistry **15**, 1027 [1950]; E. D. BERGMANN und M. SULZBACHER, ebenda **16**, 84 [1951]; R. BALZLY und Mitarbb., J. Amer. chem. Soc. **62**, 164 [1940]; **70**, 1084 [1948]; M. S. NEWMAN, ebenda **71**, 378 [1949].

⁹⁾ Typisch für diese Reaktion ist ein hochschmelzendes Nebenprodukt, vgl. l. c.⁸⁾, das auch in vorliegendem Falle in 4-proz. Ausb. entsteht, vgl. Versuchsteil.

sprechende Diacetylverbindung IXb, die im Hochvakuum destillierbar ist und dann eine richtige Elementaranalyse liefert.



Konstellationsanalytische Betrachtungen geben eine erste Möglichkeit, über die räumliche Anordnung der Substituenten eine Aussage zu machen. Im Ausgangsprodukt VI muß der große Oxazolidinon-Rest die äquatoriale Lage einnehmen¹⁰⁾. Man weiß ferner, daß eine *trans*-Hydroxylierung primär zwei Hydroxylgruppen liefert, die beide axial angeordnet sind¹¹⁾. Wenn man die wahrscheinliche Annahme macht, daß der Oxazolidinon-Rest während der Reaktion seine äquatoriale Lage nicht verläßt, so müssen im Endprodukt VIII der Oxazolidinon-Rest an C-1 äquatorial, die OH-Gruppen an C-3 und an C-4 dagegen axial angeordnet sein. Daraus würde für VIII folgen, daß der Oxazolidinon-Rest und die im Ring gegenüberstehende Hydroxylgruppe die *cis*-Stellung zueinander einnehmen, die Hydroxylgruppe an C-3 jedoch *trans*-ständig angeordnet ist. Diese Verteilung der Substituenten ist in der Formulierung für VIII angegeben, deren Richtigkeit weiter unten bewiesen wird.

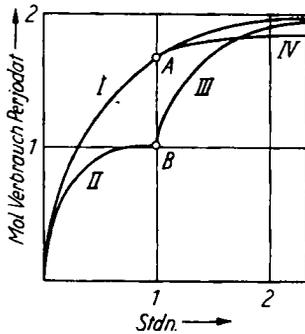
Die Aufspaltung des Oxazolidinon-Ringes von VIIIa bzw. b durch Baryt liefert das gesuchte Hexahydro-arterenol (Xa) bzw. das Hexahydro-adrenalin (Xb). Beide Stoffe sind hygroskopische, nicht destillierbare Öle, die sich beim Aufbewahren allmählich gelb färben. Xb ist in dieser Beziehung besonders empfindlich und kann nur auf umständliche Weise durch Fixierung an Austausch-Säulen und geeignete Elution vorübergehend farblos erhalten werden. Zur Charakterisierung werden die entsprechenden Tetraacetyl-Verbindungen XIa bzw. b hergestellt. Auch diese beiden Verbindungen sind in Wasser leicht löslich, sind aber nicht mehr hygroskopisch; sie lassen sich im Hochvakuum destillieren und geben bei der Elementaranalyse die richtigen Werte.

Der Konfigurationsbeweis von Xb soll durch Abbau der Seitenkette mit Perjodsäure erbracht werden, der zu einer bekannten Dihydroxy-cyclohexancarbonsäure führen müßte, falls die selektive Abspaltung der Seitenkette möglich ist. Das Verhalten von Xb bei der Titration mit Perjodsäure in saurer ($1n\text{H}_2\text{SO}_4$) bzw. alkali-

¹⁰⁾ D. H. R. BARTON, *Experientia* [Basel] **6**, 316 [1950].

¹¹⁾ „Fürst-Plattnersche Regel“, vgl. M. E. ALI und L. N. OWEN, *J. chem. Soc.* [London] **1958**, 2119; siehe auch l. c.⁵⁾

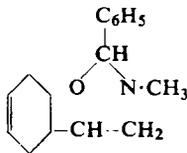
scher (NaHCO_3) Lösung wird durch die Abbild. wiedergegeben. Demnach ist in saurer Lösung die selektive Aufspaltung des Ringes möglich, weil unter diesen Bedingungen Aminoalkohole beständig sind¹²⁾. Umgekehrt findet in alkalischer Lösung



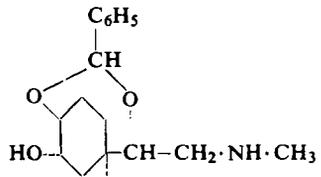
Titration des Hexahydro-adrenalins mit Perjodsäure

- I in alkalischer Lösung: Verbrauch 2 Mol
 II in saurer Lösung: Verbrauch 1 Mol
 III Zusatz von Alkali nach 1 Stde. (Punkt B): erneuter Verbrauch von 1 Mol
 IV Zusatz von Säure nach 1 Stde. (Punkt A): Verbrauch von nur etwa der Hälfte der restlichen Perjodsäure

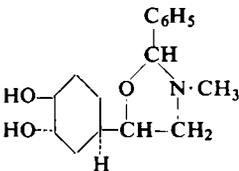
kein bevorzugter Angriff auf die Seitenkette statt. Kurve IV (Abbild.) zeigt, daß in alkalischer Lösung Ring und Seitenkette ungefähr gleich schnell oxydiert werden. Man muß deshalb, um zum Ziel zu kommen, einen Umweg einschlagen.



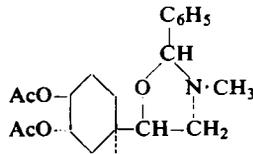
XIII



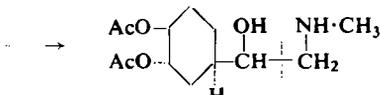
XIV



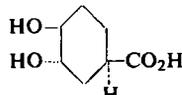
XV



XVI



XVII



XVIII

¹²⁾ MC. CASLAND, J. Amer. chem. Soc. 73, 5164 [1951].

Ein Vorversuch zeigt, daß der Aminoalkohol VIIb mit Benzaldehyd reagiert und glatt die *O.N*-Benzyliden-Verbindung XIII liefert. Auch das Hexahydro-adrenalin reagiert mit Benzaldehyd; es entsteht die ölige, nicht destillierbare Verbindung XV, in welcher der Benzyliden-Rest sehr locker gebunden ist. Bemerkenswert ist eine Umlagerung, die XV in der Hitze erleidet. Es entsteht eine gelbe Base, die im Hochvakuum destillierbar ist und dabei die auffallend leuchtend gelbe Farbe beibehält. Der Stoff verbraucht keine Perjodsäure, mit verd. Säure spaltet er Benzaldehyd (97% d. Th.) ab, ferner liefert er ein neutrales *O.N*-Diacetat, das auch nach Abspaltung des Benzaldehyds keine Perjodsäure verbraucht. Wird jedoch anschließend mit Alkali verseift, so verbraucht die *N*-Monoacetylverbindung sowohl in saurer wie in alkalischer Lösung 1 Mol Perjodsäure. Diese Eigenschaften, zusammen mit der basischen Natur des „gelben“ Stoffes und den räumlichen Ringschlußmöglichkeiten, sprechen für die Formel XIV. Die gelbe Farbe muß demnach auf eine Verunreinigung zurückgeführt werden. Wir haben jedoch den Stoff nicht weiter untersucht, weil er außerhalb der Richtung unserer Arbeit liegt.

Die *O.N*-Benzylidenverbindung XV spaltet bereits mit Essigsäure bei Raumtemperatur den gesamten Benzaldehyd wieder ab. Die Acetylierung von XV mit Acetanhydrid in Pyridin liefert die entsprechende Diacetylverbindung XVI. Bei dieser Reaktion läßt es sich nicht vermeiden, daß ein Teil des Benzaldehyds abgespalten wird, auch wenn die Acetylierung möglichst vorsichtig in kurzer Zeit unter starker Kühlung durchgeführt wird. Infolgedessen enthält das Rohprodukt XVI stets das Tetraacetylhexahydro-adrenalin (XI b) beigemischt. Die Trennung der beiden Stoffe ist jedoch nicht erforderlich, weil man anschließend mit verd. Essigsäure hydrolysiert. Dabei wird die Tetraacetyl-Verbindung XI b nicht angegriffen, während XVI Benzaldehyd abspaltet und in die Diacetylverbindung XVII übergeht. Das erhaltene Gemisch besteht somit aus dem Neutralstoff XI b und der Base XVII; es kann deshalb leicht an einer Austauschersäule getrennt werden.

Die neue Base XVII wird in schwach saurer Lösung von Perjodsäure nicht angegriffen; in schwach alkalischer Lösung wird dagegen genau 1 Mol Perjodat verbraucht. Damit ist die Richtigkeit der Formel XVII bewiesen, in der die beiden Hydroxylgruppen am Ring durch Acetylierung verschlossen sind. Deshalb wird XVII in wäßriger Lösung bei Gegenwart von NaHCO_3 mit Perjodat gespalten, der gebildete Aldehyd mit Silberoxyd zur Säure oxydiert und diese schließlich entacetyliert. Die auf diese Weise in 60-proz. Ausbeute gewonnene Rohsäure besteht zu 91% aus der reinen 3,4-Dihydroxy-cyclohexancarbonsäure vom Schmp. 134° , die mit der früher auf anderem Wege¹³⁾ von uns dargestellten 3(*trans*). 4(*cis*)-Säure XVIII identisch ist. Es ist wahrscheinlich, daß in den restlichen 9% unserer Säureausbeute noch weitere Mengen XVIII stecken, jedenfalls haben wir die isomere 3(*cis*). 4(*trans*)-Säure vom Schmp. 108° , die wir kennen¹³⁾, nicht darin gefunden. Im ganzen ist der Abbau des Hexahydroadrenalins auf dem großen Umweg relativ verlustreich. Da aber die Operationen an der Seitenkette kaum von der weit entfernten Glykolgruppierung beeinflusst werden dürften und da somit auch die Verluste nicht stereoselektiv sein können, schließen

¹³⁾ R. GREWE, A. HEINKE und CH. SOMMER, Chem. Ber. 89, 1978 [1956].

wir aus der weitgehenden Reinheit unserer Abbausäure, daß auch unser Hexahydroadrenalin eine weitgehend einheitliche Verbindung ist.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

ω-[Methyl-acetyl-amino]-3,4-dihydroxy-styrol (II): 1.83 g Adrenalin (Ib) werden in 60ccm absol. Methanol suspendiert und unter Eiskühlung und Umschütteln mit 2.4ccm frisch destilliertem Acetanhydrid versetzt. Es tritt alsbald klare Lösung ein. Nach dem Aufbewahren über Nacht bei Raumtemperatur wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand bei 50° i. Hochvak. getrocknet. II ist eine farblose, amorphe Substanz. Sie wird durch Acetylierung und Hydrierung charakterisiert.

Acetylierung: II wird in 10ccm absol. Pyridin gelöst und nach Zugabe von 5ccm Acetanhydrid (Eiskühlung) 20 Stdn. bei Raumtemperatur sich selbst überlassen. Man dampft i. Vak. ein und nimmt den öligen Rückstand in etwa 25ccm warmen Wassers auf. Die hierauf mit K₂CO₃ gesätt. Lösung wird dreimal mit je 10ccm Benzol ausgeschüttelt, der Benzolauszug mit wenig eiskalter 2*n*HCl, Wasser und kalt gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand siedet i. Hochvak. bei etwa 200°/0.04 Torr und liefert ein farbloses, sehr zähes Destillat, das nach dem Anreiben mit 70-proz. Methanol kristallisiert. Durch Umkristallisieren aus verd. Methanol erhält man 2.18 g (75% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 110–111°. Das Produkt ist identisch mit einem nach H. BRETSCHNEIDER¹⁴⁾ dargestellten Präparat (Misch-Schmp.).

Hydrierung: 1.9 g der amorphen Substanz II werden in 40ccm Methanol gelöst, mit einer Spur 30-proz. Natronlauge und einer Spatelspitze Raney-Nickel versetzt und bei 180°/150 at Anfangsdruck im Autoklaven hydriert. Nach 2½ Stdn. bleibt der Druck konstant. Die Druckabnahme entspricht etwa 1 Mol Wasserstoff. Sofort nach dem Öffnen des Autoklaven (schwacher Geruch nach Methylamin) wird der Inhalt schwach essigsauer gemacht und die vom Katalysator abfiltrierte Lösung i. Vak. eingedampft. Die Behandlung des goldgelben Rückstandes mit Acetanhydrid in Pyridin führt nach dem Abdampfen des Lösungsmittels zu einem zähen Sirup. Dieser wird mit wenig Wasser verrieben und unter Eiskühlung mit halbkonz. Salzsäure angesäuert. Nach dem Sättigen der fast klaren Lösung mit Ammoniumsulfat extrahiert man mit Chloroform und wäscht die Auszüge mit eiskalter gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung. Letztere färbt sich hierbei tiefrot. Die Chloroformlösung liefert nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels ein hellgelbes Öl, welches bei 170–190°/0.03 Torr farblos übergeht und beim Anreiben mit Äther kristallisiert. Die Ausb. beträgt nach dem Umkristallisieren aus Essigester 2.1 g (72% d. Th.). Die feinen Nadeln schmelzen bei 110° und ergeben keine Schmelzpunktsdepression mit dem bekannten *Triacetyl-epinin*¹⁴⁾.

β-Hydroxy-β-[13-cyclohexenyl]-propionsäure-äthylester (IV): 39.5 g Zinkspäne werden durch Erhitzen mit etwas Jod aktiviert, mit 200ccm absol. Benzol übergossen und auf dem Dampfbad erhitzt. Man fügt aus zwei Tropftrichtern die Lösungen von 60.5 g *Tetrahydrobenzaldehyd* (III) und 100 g *Bromessigester* in je 100ccm Benzol unter mäßigem Sieden im Verlauf einer Stunde gleichmäßig hinzu. Man erhitzt anschließend 3 Stdn. unter intensivem Rühren, läßt über Nacht stehen und zerlegt die gebildeten Zinkkomplexe mit Eis und 360ccm 5*n* H₂SO₄. Die Benzolschicht wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird i. Hochvak. destilliert; Sdp. 70–72°/0.03 Torr, Ausb. 81.5 g (75% d. Th.). Zur Weiterverarbeitung auf das Hydrizid V braucht der Ester nicht destilliert zu werden.

¹⁴⁾ Mh. Chem. 76, 355 [1947].

β-Hydroxy-β-(Δ³-cyclohexenyl)-propionsäure-hydrazid (V): 81 g Ester IV werden mit 55ccm Äthanol und 60 g 80-proz. Hydrazinhydrat vermischt und 1 Stde. bei 50° gehalten. Läßt man anschließend bei Raumtemperatur stehen, so erstarrt das Gemisch zu einem festen Brei. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol erhält man 60.7 g (80.5% d. Th.) des Hydrazids in langen Nadeln vom Schmp. 166°.

$C_9H_{16}N_2O_2$ (184.2) Ber. C 58.67 H 8.75 N 15.21 Gef. C 58.72 H 8.86 N 15.52

Wenn das Hydrazid V weiter zum Oxazolidinon-Derivat VI umgesetzt werden soll, braucht es nicht umkristallisiert zu werden.

5-(Δ³-Cyclohexenyl)-oxazolidinon-(2) (VIa): Einer Suspension von 60 g V in 300ccm Wasser, 300 g Eis und 55ccm Eisessig läßt man unter intensivem Rühren und guter Eiskühlung die Lösung von 32.5 g Natriumnitrit in 70ccm Wasser im Verlauf einer Stunde zutropfen, rührt eine weitere Stunde unter Eiskühlung, worauf man im Verlauf von 2 Stdn. langsam auf 40° erwärmt. Hierbei geht das ölig ausgeschiedene Azid unter Stickstoff-Entwicklung teilweise in Lösung. Schließlich wird zum Sieden erhitzt und die nunmehr fast klare Lösung von einem unlöslichen Nebenprodukt abfiltriert. Nach dem Abkühlen scheidet sich VIa, zuerst als Trübung, dann in Form verfilzter Blättchen aus. Dieses Rohprodukt (44 g) schmilzt bei 101–102°. Zum Umkristallisieren wird es zweckmäßig in möglichst wenig Methanol gelöst, worauf man diese Lösung in 700ccm kochendes Wasser eingießt. Das nach langsamem Abkühlen auskristallisierende VIa schmilzt bei 103–104°. Ausb. 39 g (72% d. Th.).

$C_9H_{13}NO_2$ (167.2) Ber. C 64.65 H 7.84 N 8.38 Gef. C 64.67 H 7.87 N 8.45

Das vorstehend erwähnte „unlösliche Nebenprodukt“ kristallisiert aus Eisessig in winzigen Nadeln vom Schmp. 204°. Der Stoff ist katalytisch nicht hydrierbar (Pt in Eisessig, Pd/Kohle in Methanol), Brom in Chloroform wird nicht entfärbt, desgleichen verläuft die Kaliumpermanganat-Probe in Eisessig negativ.

$(C_9H_{14}NO_2)_n$ (168.2) Ber. C 64.26 H 8.39 N 8.33 Gef. C 64.22 H 8.39 N 8.51

3-Methyl-5-(Δ³-cyclohexenyl)-oxazolidinon-(2) (VIb): 83.6 g VIa werden mit einer Lösung von 17 g Natrium in 500ccm absol. Methanol vereinigt. Man dampft i. Vak. zur Trockne, verrührt den Rückstand mit etwa 500ccm Toluol und gibt tropfenweise unter Eiskühlung und Rühren 95 g frisch destilliertes Dimethylsulfat zu. Man läßt nun langsam auf Raumtemperatur erwärmen, wobei die Lösung häufig gallertartig erstarrt. Schließlich erwärmt man unter dauerndem Rühren 2 Stdn. auf dem Dampfbad. Nach dem Stehenlassen über Nacht wäscht man mit gesätt. Ammoniumsulfatlösung, dampft i. Vak. ab und destilliert den Rückstand i. Hochvak. Das farblos übergehende VIb siedet bei 110–115°/0.027 Torr; die Ausb. beträgt 65 g (72% d. Th.). Das Produkt ist im Dunkeln, versetzt mit 1% Hydrochinon, lange Zeit haltbar.

$C_{10}H_{15}NO_2$ (181.2) Ber. C 66.27 H 8.34 N 7.73 Gef. C 66.13 H 8.64 N 7.22

β-Hydroxy-β-(Δ³-cyclohexenyl)-äthylamin (VIIa): 1.67 g VIa werden mit 3.8 g Bariumhydroxyd (Octahydrat) in 40ccm Wasser 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Hierbei scheidet sich Bariumcarbonat als dicker Niederschlag ab. Zur Entfernung überschüssigen Baryts leitet man in die siedende Lösung einen kräftigen CO₂-Strom ein, kocht noch 10 Min. weiter, filtriert nach dem Abkühlen vom Bariumcarbonat ab, dampft die wäßr. Lösung i. Vak. ein und destilliert den Rückstand i. Hochvak., Sdp. 125–128°/0.02 Torr. Ausb. 1.2 g (85% d. Th.). Das Hydrochlorid, aus der äther. Lösung der Base mit Chlorwasserstoff hergestellt und aus Alkohol/Essigester umkristallisiert, bildet kleine flache Tafeln und schmilzt bei 136° (Zers.).

$C_8H_{15}NO \cdot HCl$ (177.7) Ber. C 54.08 H 9.08 N 7.88 Gef. C 53.91 H 9.10 N 7.43

Methyl-β-hydroxy-β-(Δ³-cyclohexenyl)-äthylamin (VIIb): 1.81 g VIb werden mit 3.8 g Bariumhydroxyd, wie vorstehend beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Die Base siedet

i. Hochvak. bei 115–120°/0.06 Torr. Ausb. 1.26 g (81% d. Th.). Aus äther. Lösung liefert die Base mit Oxalsäure ein aus Äthanol/Essigester schwierig umzukristallisierendes saures Oxalat vom Schmp. 124° (Zers.).

$C_9H_{17}NO$ (155.2) Ber. C 69.63 H 11.04 N 9.02 Gef. C 68.16 H 10.73 N 8.88

Perjodsäure-Titration: Man sättigt die Lösung von 400 mg Base VII b in 50 ccm Wasser mit festem Natriumhydrogencarbonat und versetzt mit 200 ccm 0.0144 *m* Kaliumperjodat. Von dieser Mischung werden jeweils 25 ccm nach den unten angeführten Zeiten mit $n/_{10}$ $Na_2S_2O_3$ titriert. Hierzu wird die entnommene Probe mit 2 *n* H_2SO_4 angesäuert und mit einem Körnchen Kaliumjodid versetzt. Die von der Substanz verbrauchte Menge Perjodsäure ergibt sich aus der Differenz des in einer Probe titrierten Jods und einer unter gleichen Bedingungen durchgeführten Blindprobe¹⁵⁾. Der Differenz von 20 ccm $n/_{10}$ $Na_2S_2O_3$ entspricht hierbei 1 mMol verbrauchter Perjodsäure.

Zeit (Std.)	1/4	1/2	3/4	1	2	4
Perjodat-Verbrauch (Mol)	0.62	0.80	0.90	0.96	0.98	0.98

5-[3.4-Dihydroxy-cyclohexyl]-oxazolidinon-(2) (VIIIa): Im Verlauf von 30 Min. wird eine Mischung von 1.4 ccm 30-proz. *Hydrogenperoxyd*-Lösung und 6 ccm 88-proz. Ameisensäure mit 1.7 g *Vla* versetzt. Die Temperatur steigt hierbei nicht über 35°. Man erwärmt auf 40° und hält 4 Std. bei dieser Temperatur. Dann wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit 2 ccm 30-proz. Natronlauge versetzt und 2 Std. bei 0° belassen. Man verdünnt mit Wasser, extrahiert einmal mit Äther und gibt die wäßr. Lösung zuerst über einen Kationen-Austauscher (Amberlite IR-120), das sauer abfließende Filtrat dann über einen Anionen-Austauscher (Amberlite IR-4 b), um schließlich die resultierende neutrale Lösung i. Vak. einzudampfen. Das zurückbleibende *VIIIa* ist eine farblose, nicht destillierbare glasige Substanz. Die Ausb. beträgt 1.9 g (94% d. Th.).

3-Methyl-5-[3.4-dihydroxy-cyclohexyl]-oxazolidinon-(2) (VIIIb): 1.8 g *Vlb* werden, wie vorstehend beschrieben, mit *Perameisensäure* behandelt, sodann mit 30-proz. Natronlauge verseift und über die beiden Austauscher aufgearbeitet. Man gewinnt ein glasig erstarrendes, nicht destillierbares Harz. Die Ausb. ist fast quantitativ. Zur Charakterisierung wird mit Acetanhydrid in Pyridin die *Diacetylverbindung IXb* vom Sdp. 228–230°/0.005 Torr dargestellt.

$C_{14}H_{21}NO_6$ (299.3) Ber. C 56.17 H 7.07 N 4.68 Gef. C 56.27 H 7.23 N 4.89

Hexahydro-arterenol (Xa): 16.7 g *Vla* werden wie oben beschrieben mit 14 ccm 30-proz. *Hydrogenperoxyd* und 60 ccm 88-proz. Ameisensäure behandelt und die Lösung i. Vak. eingedampft. Den öligen Rückstand nimmt man mit 200 ccm Wasser auf, gibt 45 g Bariumhydroxyd (Octahydrat) hinzu und erhitzt 1 Stde. zum Sieden. Dann leitet man in die heiße Lösung einen kräftigen Kohlendioxyd-Strom ein, läßt abkühlen und filtriert vom ausgeschiedenen Bariumcarbonat ab. Die klare Lösung wird nun mit 2 *n* H_2SO_4 angesäuert, filtriert und über eine Anionen-Austauscher-Säule (50 ccm Austauscher-Harz, Amberlite IR-4 b) gegeben. Aus dem Filtrat fixiert man die Base an einer Kationen-Austauscher-Säule (50 ccm Harz, Amberlite IR-120), wäscht zunächst mit Wasser und Äthanol, dann mit 50 ccm 0.01 *n* alkohol. Essigsäure und wieder mit Wasser aus und eluiert mit 5-proz. Ammoniaklösung. Nach dem Eindampfen des Eluates bleibt *Xa* als farbloses, in Wasser leicht lösliches Öl zurück. Ausb. 13 g (74% d. Th.).

¹⁵⁾ P. FLEURY, J. COURTOIS und M. GRANDCHEMP, Bull. Soc. chim. France 1949, 88; C. A. 43, 6570 [1949].

Zur Analyse wird die destillierbare *Tetraacetyl-Verbindung XIa* dargestellt, indem man 1.75 g vom öligen *Xa* in 14 ccm Pyridin löst und unter Eiskühlung mit 10 ccm *Acetanhydrid* versetzt. Nach 3tägig. Stehenlassen bei Raumtemperatur wird i. Vak. eingedampft, mit 10 ccm Wasser und halbkonzentrierter Salzsäure bis zur sauren Reaktion unter Eiskühlung versetzt, mit Ammoniumsulfat gesättigt und mit Benzol ausgeschüttelt. Der Benzolauszug wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand i. Hochvak. destilliert; Sdp. 195–200°/0.015 Torr. Ausb. 2.3 g (67% d. Th.).

$C_{16}H_{25}NO_7$ (343.4) Ber. C 55.96 H 7.34 N 4.08 Gef. C 56.00 H 7.55 N 4.27

Hexahydro-adrenalin (Xb): 18 g *VIb* werden wie vorstehend beschrieben mit 14 ccm 30-proz. *Hydrogenperoxyd* und 60 ccm 88-proz. Ameisensäure umgesetzt und mit 45 g Bariumhydroxyd verseift. Man erhält 15 g schwach gelbliches *Xb* (79% d. Th.). Das Produkt verfärbt sich schnell und ist sehr hygroskopisch. In wasserfreiem Zustand ist es ein zähes, nicht destillierbares Öl.

Zur Analyse wird es in die destillierbare *Tetraacetyl-Verbindung XIb* auf die oben beschriebene Weise übergeführt. Das Produkt ist mäßig löslich in Wasser und scheidet sich aus schwach salzsaurer Lösung erst nach dem Aussalzen mit Ammoniumsulfat ab. Beim Aufbewahren unter Luftzutritt verfärbt es sich innerhalb weniger Tage. Unter Stickstoff ist es lange Zeit haltbar.

$C_{17}H_{27}NO_7$ (357.4) Ber. C 57.13 H 7.62 N 3.92 Gef. C 56.53 H 7.66 N 4.18

Perjodsäure-Titration: 760 mg *Xb* werden in genau 500 ccm Wasser gelöst. Von dieser Lösung werden jeweils 25 ccm abpipettiert und mit 40 ccm 0.0144 *m* Kaliumperjodat versetzt. Die sauren Titrations-Proben erhalten zuvor einen Zusatz von 4 ccm 2 *n* H_2SO_4 , die schwach alkalischen werden mit festem Natriumhydrogencarbonat gesättigt. In zwei weiteren Versuchsreihen werden die sauren Titrationsproben nach 60 Min. mit Natriumhydrogencarbonat, die alkalischen Proben mit 2 *n* H_2SO_4 versetzt. Die Titration erfolgt in der oben beschriebenen Weise. Die Ergebnisse sind in der Abbild. graphisch dargestellt.

3-Methyl-5-[Δ^3 -cyclohexenyl]-2-phenyl-oxazolidin (XIII): Die Lösung von 1.55 g *VIb* in 5 ccm absol. Benzol wird mit 1.17 g frisch destilliertem *Benzaldehyd* (1.1 Äquiv.) in 5 ccm Benzol versetzt. Nach kurzer Zeit scheidet sich Wasser aus. Nach 1stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur dampft man i. Vak. ein und destilliert das Oxazolidin-Derivat i. Hochvak., Sdp. 140–145°/0.03 Torr. Man erhält 1.95 g eines farblosen, schwer flüssigen Öls (84% d. Th.).

$C_{16}H_{21}NO$ (243.3) Ber. C 78.97 H 8.70 N 5.76 Gef. C 78.62 H 8.60 N 6.14

Abbau des Hexahydro-adrenalins (Xb) zur 3,4-Dihydroxy-cyclohexancarbonsäure (XVIII): Die Lösung von 3.75 g *Xb* in 10 ccm absol. Methanol wird mit 2.35 g frisch destilliertem *Benzaldehyd* in 10 ccm Methanol versetzt, 5 Min. auf dem Dampfbad zum Sieden erhitzt und dann 2 Stdn. bei Raumtemperatur stengelassen. Nach dem Eindampfen i. Vak. bleibt ein neutral reagierendes Öl zurück, welches in 30 ccm Pyridin aufgenommen und unter Eis/Kochsalz-Kühlung mit 20 ccm frisch destilliertem *Acetanhydrid* versetzt wird. Nach Stehenlassen über Nacht (nicht länger) dampft man das Lösungsmittel ab und trocknet das zurückbleibende zähe Öl bei 50° i. Hochvak. Dann wird in Äther aufgenommen, mit eiskalter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und nach dem Trocknen der äther. Lösung i. Vak. eingedampft. Es bleibt ein Öl zurück, das i. Hochvak. bei 180–190°/0.003 Torr farblos übergeht und in der Vorlage glasig erstarrt. Ausbeute 4.5 g.

Das Produkt ist nicht einheitlich. Die weiteren Umsetzungen (s. u.) ergeben, daß das Gemisch 48% der gesuchten *Diacetylverbindung XVI* enthält. Der Rest ist *Tetraacetyl-hexahydro-adrenalin (XIb)*. Damit stimmt die quantitative Benzaldehyd-Bestimmung mit 2,4-Dinitro-

phenylhydrazin-Reagenz¹⁶⁾ überein, welche aus 100 mg des Gemisches 39 mg Benzaldehyd-2,4-dinitro-phenylhydrazin vom Schmp. 225° liefert. (49% d. Th.).

4.40 g des vorstehenden Gemisches werden über Nacht mit 40 ccm 2*n* Essigsäure bei Raumtemperatur stehengelassen. Der abgespaltene Benzaldehyd wird durch Ausäthern entfernt und die wäßrige saure Lösung über eine Kationen-Austauscher-Säule gegeben (10 ccm Amberlite IR-120). Nach gründlichem Auswaschen mit Wasser eluiert man die fixierte Base mit 5-proz. Ammoniak, dampft das Eluat i. Vak. ein und erhält 1.55 g eines farblosen, hygroskopischen, nicht destillierbaren Öls (XVII); Ausb. 48% d. Th. 35 mg dieses Öls verbrauchen in schwach alkalischer Lösung 8.75 ccm 0.0144 *m* Kaliumperjodat, entspr. 0.98 Mol, ber. für reines XVII.

Eine Lösung von 1.44 g 3,4-Diacetyl-hexahydro-adrenalin (XVII) in 40 ccm Wasser wird mit festem Natriumhydrogencarbonat sowie mit einer Lösung von 1.1 g fester Paraperjodsäure (0.95 Äquiv.) in wenig Wasser versetzt und 10 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Die anfangs farblose Lösung färbt sich dabei schwach gelblich. Die in der Lösung vorhandenen Natrium-Ionen und die entstandene Jodsäure werden nun durch Ionen-Austauscher (Amberlite IR-120, Amberlite IR-4b) entfernt, worauf man das neutrale Filtrat i. Vak. eindampft. Der Rückstand wird mit Silberoxyd oxydiert¹⁴⁾, indem man ihn in wenig Äthanol löst und bei etwa 50° frisch gefälltes, noch feuchtes Silberoxyd (aus 1.1 g Silbernitrat) hinzufügt. Man läßt die Mischung etwa 1 Stde. bei 40–50° unter Rühren stehen. Dann wird abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand wird zur Verseifung der Acetylgruppen über Nacht bei Raumtemperatur mit methanol. KOH stehengelassen. Man versetzt mit Wasser, engt zur Entfernung des Methanols ein und äthert zur Entfernung der löslichen Anteile aus. Die wäßr. Lösung wird auf eine Anionen-Austauscher-Säule (10 ccm Harz) gegeben, die man gründlich mit Wasser und wenig Alkohol auswäscht und dann mit 3*n* Essigsäure eluiert. Der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand (0.50 g entspr. 60% d. Th.) wird zunächst aus Eisessig, dann aus Essigester umkristallisiert und schmilzt bei 134°. Das Produkt ist mit einer authent. 3,4-Dihydroxy-cyclohexancarbonsäure (XVIII) identisch (Misch-Schmp.).

Umlagerung der Benzylidenverbindung XV in XIV: 1.89 g *Xb* werden mit 1.17 g Benzaldehyd, wie oben beschrieben, umgesetzt. Beim Versuch, das Reaktionsprodukt XV i. Hochvak. zu destillieren, erhält man bei 195–205°/0.006 Torr einen stark alkalisch reagierenden, leuchtend gelb gefärbten Sirup, der in der Vorlage glasig erstarrt (2.8 g). Das Produkt XIV verbraucht in schwach alkalischer Lösung keine Perjodsäure. Mit Dinitrophenylhydrazin-Reagenz lassen sich 97.5% d. Th. des gebundenen Benzaldehyds nachweisen. Durch Acetylierung geht XIV in ein farbloses, öliges Diacetat vom Sdp. 193–195°/0.006 Torr über.



Durch Benzaldehyd-Abspaltung mit 2*n* Essigsäure bei Raumtemperatur erhält man aus dem Diacetat ein farbloses Öl, das keine Perjodsäure verbraucht. Die Verseifung dieses Öls mit methanol. KOH führt zu einem in Wasser leicht löslichen, hellgelben Öl von neutraler Reaktion, welches sowohl in schwach schwefelsaurer Lösung als auch in Natriumhydrogencarbonatlösung ziemlich genau 1 Mol Perjodsäure verbraucht (0.94 bzw. 0.96 Mol).

¹⁶⁾ 2 g 2,4-Dinitro-phenylhydrazin, 7 ccm konz. Schwefelsäure, 100 ccm Methanol.