

Martin Fischer, Willy Friedrichsen, Rudolf Grewe und Hellmuth Haendler

Künstliche Vorstufen vom Adrenalin-Typ, I

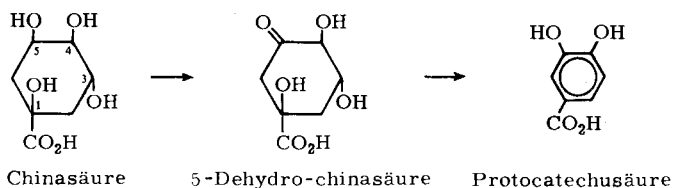
## Umwandlung der Chinasäure in Dopamin und Noradrenalin

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

(Eingegangen am 26. April 1968)

Aus der Chinasäure werden nach verschiedenen Verfahren durch Verlängerung der Seitenkette und Dehydrierung einer Hydroxylgruppe das 5-Dehydro- $\beta$ -chinoäthylamin und die beiden epimeren 5-Dehydro- $\beta$ -chinoäthanolamine dargestellt. Diese Verbindungen gehen unter „zellmöglichen“ Bedingungen in ihre physiologisch aktiven Aromatisierungsprodukte Dopamin und (–)- bzw. (+)-Noradrenalin über.

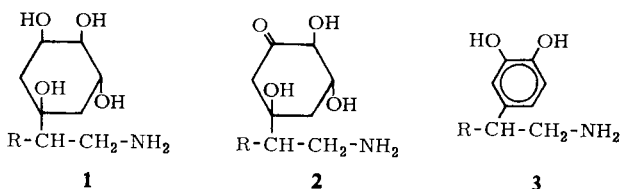
Die Dehydrierung der Chinasäure zur 5-Dehydro-chinasäure läßt sich sowohl enzymatisch<sup>1)</sup> als auch mit Salpetersäure<sup>2)</sup>, Brom<sup>3)</sup> oder Platindioxid/Sauerstoff<sup>4)</sup> durchführen. Untersuchungen von Heyns und Paulsen<sup>5)</sup> haben gezeigt, daß nach dem letzteren Verfahren bei Cyclohexanpolyolen ausschließlich axiale OH-Gruppen oxidiert werden.



Die 5-Dehydro-chinasäure geht in Lösung sehr leicht unter Wasserabspaltung in die Protocatechusäure über<sup>6)</sup>. Diese Beobachtung hat uns veranlaßt, Verbindungen

- 1) S. Mitsuhashi und B. N. Davis, *Biochim. biophysica Acta* [Amsterdam] **15**, 54, 268 (1954).
- 2) R. Grewe und H. Haendler in C. Maehly, *Biochem. Preparations*, Vol. **11**, S. 21, John Wiley & Sons, Inc., New York 1966.
- 3) R. Grewe und G. Winter, *Angew. Chem.* **71**, 163 (1959).
- 4) K. Heyns und H. Gottschalk, *Chem. Ber.* **94**, 343 (1961).
- 5) Zusammenfassende Darstellung: K. Heyns und H. Paulsen in *Advances Carbohydrate Chem.* **17**, 169 (1962).
- 6) R. Grewe und J.-P. Jeschke, *Chem. Ber.* **89**, 2080 (1956).

der Chinasäurereihe mit einer Äthylamin- bzw. Äthanolamin-Seitenkette vom Typ **1** (R = H oder OH) zu synthetisieren.



Wie man aus Kernresonanzuntersuchungen weiß, liegt die Chinasäure in Lösung in einer Sesselform mit äquatorialer Carboxylgruppe vor<sup>7)</sup>; in dieser Konformation steht die OH-Gruppe an C-5 in axialer Position und wird bevorzugt oxydiert. Wir folgern daraus, daß auch das Amin **1** in einer analogen Konformation vorliegt und somit an C-5 selektiv dehydrierbar sein müßte.

Allerdings ist es fraglich, ob man die Dehydroverbindung **2** überhaupt fassen kann, da zu erwarten ist, daß sie in Lösung äußerst leicht in **3** (R = H: Dopamin, R = OH: Noradrenalin) übergeht. Im folgenden wird die Darstellung des Hydrochlorids von **2** beschrieben, eines kristallinen Stoffes, der in dieser Form haltbar ist, sich aber erwartungsgemäß in alkalischer Lösung rasch aromatisiert.

Verbindungen, die unter bestimmten Voraussetzungen gut haltbar sind, sich aber unter zellmöglichen Bedingungen leicht und quantitativ in physiologisch hochaktive Substanzen umlagern lassen, sollen im folgenden „Künstliche Vorstufen“ genannt werden.

### Verbindungen der Äthylamin-Reihe

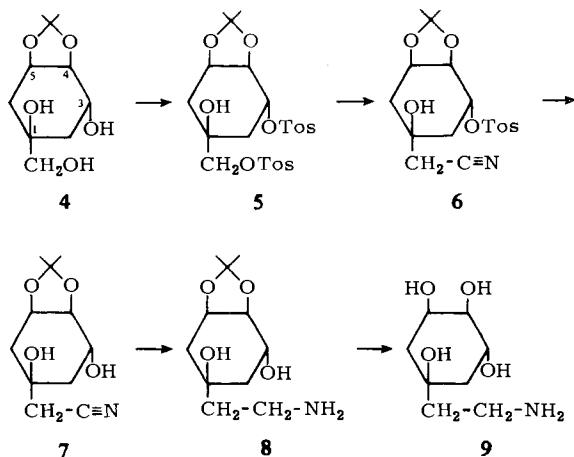
Die Synthese geht aus vom  $\beta$ -Chinoäthylamin (**9**), das bereits früher von uns dargestellt worden ist<sup>8)</sup>. Allerdings enthält das damalige Verfahren zwei experimentell aufwendige Schritte. Zunächst müssen nach der Reduktion des Acetyl-acetonchinids große Mengen Wasser abgedampft werden; weiterhin ist die Monotosylierung des Aceton-chinaalkohols (**4**) sehr umständlich. Unser neues Verfahren ist nun insofern wesentlich einfacher, als man direkt vom Acetonchinid ausgeht und dann ohne Zusatz überschüssigen Wassers nach dem eleganten Verfahren von *Mičović* und *Mihailović*<sup>9)</sup> aufarbeitet. Außerdem wird der Aceton-chinaalkohol (**4**) nicht partiell tosyliert, sondern in das Ditosylat **5** übergeführt und dieses mit Kaliumcyanid in Äthanol zum Nitril **6** umgesetzt. Aus dieser Verbindung läßt sich der zusätzliche Tosylatrest mit Natriumamalgam<sup>10)</sup> leicht wieder entfernen. Die Reduktion des Nitrils **7** zum 4.5-Isopropy-

<sup>7)</sup> J. Corse, R. E. Lundin, E. Sondheimer und A. C. Waiss, jr., *Phytochemistry* **5**, 767 (1966); *C. A.* **65**, 16836 h (1966).

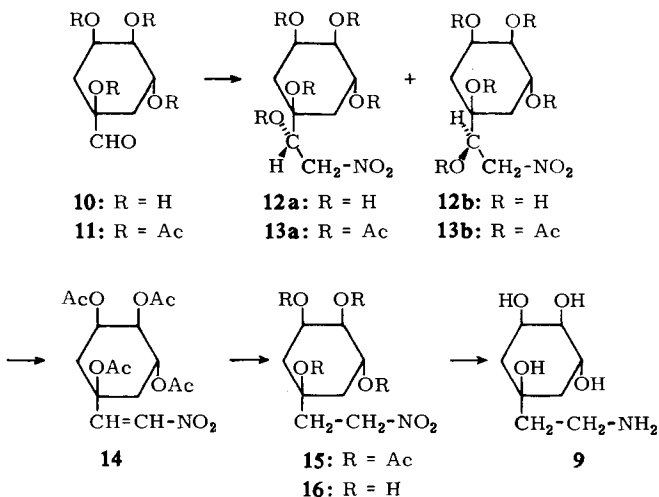
<sup>8)</sup> R. Grewe und E. Nolte, *Liebigs Ann. Chem.* **575**, 1 (1952).

<sup>9)</sup> V. M. Mičović und M. L. J. Mihailović, *J. org. Chemistry* **18**, 1190 (1953).

<sup>10)</sup> K. Freudenberg und F. Braun, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **55**, 3233 (1922).



liden- $\beta$ -chinoäthylamin (**8**) führt man am besten mit Raney-Kobalt aus. Die Abspaltung des Isopropylidenrestes aus **8** erfolgt mit verdünnter Salzsäure. Die Gesamtausbeute an dem  $\beta$ -Chinoäthylamin (**9**) beträgt 31 %, bezogen auf Chinasäure als Ausgangsmaterial.



Das  $\beta$ -Chinoäthylamin (**9**) ist auch aus dem Tetraacetylchinaldehyd (**11**)<sup>11)</sup> bzw. dem freien Chinaldehyd (**10**)<sup>11)</sup> bequem zugänglich. Zunächst kondensiert man in alkalischer Lösung mit Nitromethan<sup>12)</sup>, wobei die *O*-Acetylgruppen abgespalten werden. Das Reaktionsgemisch läßt sich durch fraktionierte Kristallisation in die epimeren Nitroalkohole **12a** (Schmp. 185°) und **12b** (Monohydrat; Schmp. 95°) zerlegen. Beide

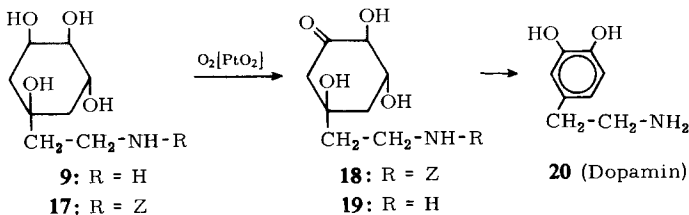
<sup>11)</sup> R. Grewe und H. Haendler, Liebigs Ann. Chem. **658**, 113 (1962).

<sup>12)</sup> Zusammenfassende Übersicht: J. C. Sowden in Advances Carbohydrate Chem. **6**, 291 (1951).

Nitroverbindungen sind linksdrehend; ihre konfigurative Zuordnung folgt aus weiter unten angegebenen Versuchen.

Für die Synthese von **9** ist jedoch die Trennung von **12** in die reinen Epimeren nicht erforderlich. Das Nitroalkoholgemisch wird mit Acetanhydrid/konz. Schwefelsäure in das Gemisch der Pentaacetate **13a** und **13b** übergeführt. Durch Abspaltung von Essigsäure mit Natriumhydrogencarbonat in Benzol<sup>13)</sup> erhält man daraus das einheitliche  $\beta$ -[Tetra-*O*-acetylchino]-nitroäthylen (**14**) in 75proz. Ausbeute (bezogen auf **11**). In der folgenden Stufe wird die Doppelbindung katalytisch reduziert und das gebildete Nitroäthan-Derivat **15** entweder nach dem *Zemplén*-Verfahren<sup>14)</sup> oder durch Umesterung mit Methanol/Chlorwasserstoff zum  $\beta$ -Chino-nitroäthan **16** verseift. Schließlich führt die Reduktion der Nitrogruppe mit Raney-Nickel in einer Gesamtausbeute von 41% (bezogen auf Chinasäure) wiederum zu der für die geplante katalytische Dehydrierung benötigten Ausgangsverbindung **9**.

Wenn man das Hydrochlorid der Base **9** in wäßriger Lösung mit Sauerstoff bei Gegenwart von PtO<sub>2</sub> behandelt, so nimmt die Lösung alsbald stark reduzierende Eigenschaften an, aber selbst unter optimalen Bedingungen<sup>15)</sup> erreicht man kaum



80% des für eine Verbindung vom Typ **19** zu erwartenden Reduktionswertes<sup>16)</sup>. Aus solchen Lösungen lassen sich auch keine einheitlichen Verbindungen isolieren; statt dessen erhält man amorphe Produkte, die sich an der Luft rasch braun färben und schmierig werden.

Man kommt jedoch zum Ziel, wenn man den Umweg über die *N*-Benzyloxycarbonyl-Verbindungen einschlägt. Die Dehydrierung von **17** verläuft rascher und vollständiger als beim freien Amin. Das Reaktionsprodukt **18** ist zwar amorph und wenig haltbar, liefert jedoch mit Acetanhydrid/Pyridin in 46proz. Ausbeute ein kristallines Diacetat. Aus dem Diacetat erhält man durch reduktive Abspaltung des Benzyloxycarbonyl-Restes mit Palladium/Tierkohle fast quantitativ das 3,4-Di-*O*-acetyl-5-dehydro- $\beta$ -chinoäthylamin. Umesterung mit Methanol/Salzsäure liefert schließlich das gesuchte 5-Dehydro-chinoäthylamin (**19**).

<sup>13)</sup> Verfahren von *E. Schmidt* und *G. Rutz*, Ber. dtsh. chem. Ges. **61**, 2142 (1928).

<sup>14)</sup> *G. Zemplén* und *A. Kunz*, Ber. dtsh. chem. Ges. **56**, 1705 (1923).

<sup>15)</sup> Der Oxydationsverlauf hängt entscheidend von der Temperatur und dem pH-Wert der Lösung sowie der angewandten Menge PtO<sub>2</sub> ab.

<sup>16)</sup> Das mit Fehlingscher Lösung gebildete Kupfer(I)-oxid wurde mit Kaliumpermanganat titriert: *K. Heyns* und *H. Paulsen*, Chem. Ber. **86**, 833 (1953).

Das Amin **19** läßt sich besser direkt aus der *N*-Benzyloxycarbonyl-Verbindung **18** durch Hydrogenolyse in über 80proz. Ausbeute darstellen, allerdings unter der Voraussetzung, daß man die Dehydrierung, chromatographische Reinigung von **18** und Hydrogenolyse, möglichst rasch durchführt. Das *Hydrochlorid* bildet farblose Nadeln und ist in dieser Form gut haltbar; dagegen ist es in Lösung sehr zersetzlich und kann deshalb nur bei Raumtemperatur umkristallisiert werden.

Im IR-Spektrum findet man die CO-Bande an der erwarteten Stelle bei 1725/cm. Die Verbindung liefert mit Acetanhydrid/Pyridin ein Triacetat. Bei der katalytischen Hydrierung (Pt) wird 1 Mol Wasserstoff aufgenommen<sup>17)</sup> und das  $\beta$ -Chinoäthylamin zurückgebildet.

Die Dehydroverbindung **19** ist gegen verdünnte Mineralsäure in der Kälte beständig, jedoch außerordentlich empfindlich gegen Laugen. Bereits nach einstündigem Aufbewahren in alkalischer Lösung läßt sich das Dopamin (**20**) als Hydrochlorid in fast 90proz. Ausbeute isolieren. Systematische Versuche über den pH-Bereich und die Geschwindigkeit der Aromatisierung stehen noch aus, doch sprechen die bisherigen Ergebnisse dafür, daß sich die Umwandlung in die aktive Form bereits unter „zellmöglichen Bedingungen“ vollzieht.

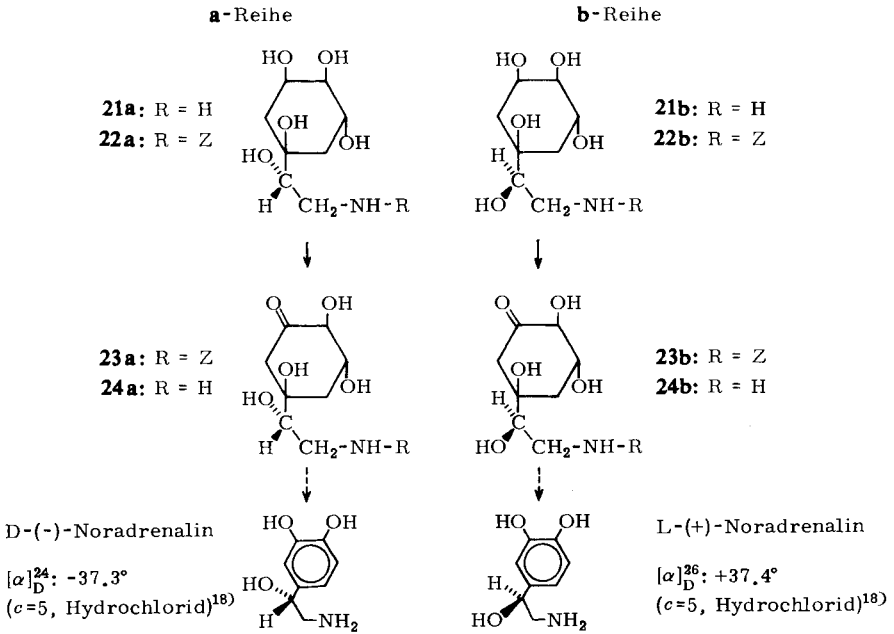
### Verbindungen der Äthanolamin-Reihe

Die epimeren Nitroalkohole **12a** und **12b** lassen sich einzeln durch Reduktion mit Raney-Nickel leicht in die entsprechenden epimeren  $\beta$ -Chinoäthanolamine (**21a** und **21b**) überführen.

Aus ihnen stellt man die entsprechenden *N*-Benzyloxycarbonyl-Verbindungen **22a** und **22b** dar und dehydriert diese mit Platindioxid/Sauerstoff. Schließlich spaltet man aus den so erhaltenen 5-Dehydro-amiden **23a** und **23b** die Schutzgruppe hydrogenolytisch wieder ab und erhält die epimeren 5-Dehydro- $\beta$ -chinoäthanolamine (**24a** und **24b**). Beide Verbindungen werden in Form ihrer kristallinen und haltbaren Hydrochloride isoliert, die bei 141° bzw. 144° schmelzen und sich durch ihre Drehwerte charakteristisch unterscheiden (s. Versuchsteil). In alkalischer Lösung verwandeln sich die freien Basen unter Racemisierung rasch in ( $\pm$ )-*Noradrenalin*.

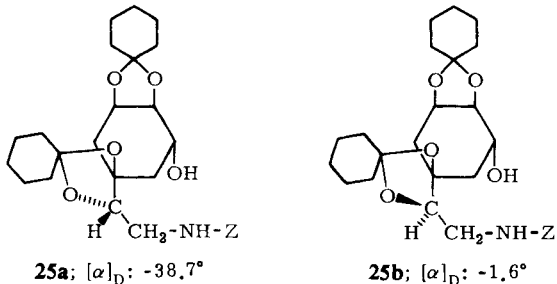
Auf einem Umwege kann die Racemisierung weitgehend unterdrückt werden. Aromatisiert man die *N*-Benzyloxycarbonyl-Verbindungen **23a** bzw. **23b** durch Alkali und spaltet anschließend den Benzyloxycarbonyl-Rest ab, so erhält man aus **23a** ein linksdrehendes *Noradrenalin*-hydrochlorid ( $[\alpha]_D: -25^\circ$ ) und aus **23b** eine rechtsdrehende Form ( $[\alpha]_D: +15^\circ$ ). Der Verlust an optischer Reinheit ist möglicherweise bedingt durch die langsame Racemisierung, die in saurer Lösung während der Hydrogenolyse der *N*-Benzyloxycarbonyl-Verbindung vor sich geht. Die verbliebenen Drehwertsunterschiede sind jedoch charakteristisch genug, um eine konfigurative

<sup>17)</sup> In Analogie zur 5-Dehydro-chinasäure, I. c.<sup>6)</sup>



Verknüpfung der synthetischen Epimeren mit den Antipoden des Noradrenalins zu erlauben. Demnach entsprechen die Verbindungen der **a**-Reihe dem natürlichen D-(-)-Noradrenalin („Arterenol“)<sup>19)</sup>; ihr Chiralitätszentrum in der Seitenkette hat folglich *S*-Konfiguration. Umgekehrt haben die Verbindungen der **b**-Reihe *R*-Konfiguration.

Diese Zuordnung wird durch die Drehwerte der Bis-cyclohexyliden-Derivate **25a** und **25b** bestätigt, die man aus **22a** und **22b** durch Umsetzen mit Cyclohexanon erhält. In den beiden neuen Ketalen gehört das Chiralitätszentrum der Seitenkette einem



<sup>18)</sup> B. F. Tullar, J. Amer. chem. Soc. **70**, 2067 (1948).

<sup>19)</sup> Die absol. Konfiguration der Noradrenaline ist bekannt: P. Pratesi, A. LaManna, A. Campiglio und V. Ghislandi, J. chem. Soc. [London] **1959**, 4062.

5-Ring an, und in solchen Fällen verlangt die Drehungsregel von *Bose* und *Chatterjee*<sup>20)</sup>, daß Verbindungen vom Typ **25a** stärker links drehen als solche vom Typ **25b**. Das ist in der Tat der Fall.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* sei für die Förderung durch Sachbeihilfen gedankt.

## Beschreibung der Versuche

*4.5-O-Isopropyliden-chinaalkohol* („*Aceton-chinaalkohol*“, **4**): In einem 2-l-Dreihalskolben, versehen mit Rührer und Heißextraktor, werden 76 g  $LiAlH_4$  in 1400 ccm absol. Äther suspendiert. In den Heißextraktor füllt man 162 g *4.5-O-Isopropyliden-chinid* („*Acetonchinid*“, **8**) und erwärmt unter Rühren zum Rückfluß. Nach ca. 6 Stdn. ist die Extraktion beendet. Man läßt noch eine Stde. unter Rückfluß kochen, kühlt dann im Eisbad auf 0° ab und zersetzt den Ansatz unter kräftigem Rühren nach dem Verfahren von *Mičović* und *Mihailović*<sup>9)</sup> durch vorsichtige Zugabe von 76 ccm Wasser, 152 ccm 2*n* NaOH und 152 ccm Wasser. Zur vollständigen Zersetzung wird die Suspension noch 2 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Äther abfiltriert, der Aluminiumhydroxid/Lithiumhydroxid-Niederschlag (der den gesamten Aceton-chinaalkohol enthält) zunächst an der Luft und anschließend einen Tag über konz. Schwefelsäure im Vakuumexsikkator getrocknet. Der Niederschlag wird dann im Heißextraktor etwa 5 Stdn. mit Chloroform extrahiert, die Chloroformlösung i. Vak. eingedampft und der Rückstand in 600 ccm Aceton gelöst. Man destilliert anschließend 300 ccm Aceton ab und läßt auskristallisieren. Ausb. 118.6 g (72.5%); Schmp. 112.5–113.5° (Lit.<sup>8)</sup>: 115–117°).

*3-O-p-Toluolsulfonyl-4.5-O-isopropyliden-chinaalkohol-p-toluolsulfonat* („*Ditosyl-aceton-chinaalkohol*“, **5**) wird nach dem beschriebenen Verfahren<sup>8)</sup> dargestellt. Der Ansatz kann ohne weiteres verzehnfacht werden. Die Verbindung läßt sich vorteilhaft aus Methanol (unter Zusatz einer geringen Menge Pyridin) umkristallisieren.

*3-O-p-Toluolsulfonyl-4.5-O-isopropyliden-homochinasäurenitril* („*Tosyl-aceton-homochinasäurenitril*“, **6**): Zu einer auf 60° erwärmten Suspension von 30 g *fein pulverisiertem Kaliumcyanid* in 1.2 l absol. Äthanol gibt man unter kräftigem Rühren 158 g *Ditosyl-aceton-chinaalkohol* **5** und erwärmt dann noch 2 Stdn. zum Sieden. Anschließend destilliert man aus dem Reaktionsgefäß 300 ccm Alkohol ab. Bei Abkühlen kristallisiert das Nitril aus. Nach einstdg. Stehenlassen bei 0° wird abgesaugt. Zur Reinigung wird das getrocknete Produkt aus einer Extraktionshülse mit heißem Chloroform herausgelöst, die Chloroformlösung abgedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält 102 g (89%) *Tosyl-aceton-homochinasäurenitril* **6** vom Schmp. 151–152°.

*4.5-O-Isopropyliden-homochinasäurenitril* („*Aceton-homochinasäurenitril*“, **7**): Eine Suspension von 54.2 g *Tosyl-aceton-homochinasäurenitril* **6** in 1 l 80proz. Methanol wird mit 460 g 4.3proz. *Natriumamalgam* versetzt und 60 Stdn. geschüttelt. Man dekantiert vom Quecksilber ab und leitet so lange CO<sub>2</sub> ein, bis die Lösung pH 8 zeigt. Das ausgeschiedene Natriumhydrogencarbonat wird abfiltriert, das Filtrat eingedampft und über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. Das Kristallisat wird zur Reinigung im Heißextraktor 2 Stdn. mit Chloroform extrahiert, die Chloroformphase abgedampft und der Rückstand aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Man erhält 29.5 g (92%) eines praktisch analysenreinen Produkts vom Schmp. 116–118°.

<sup>20)</sup> *A. K. Bose* und *B. G. Chatterjee*, *J. org. Chemistry* **23**, 1425 (1958).

4.5-*O*-Isopropyliden- $\beta$ -chinoäthylamin (**8**): 20.0 g Aceton-homochinasäurenitril **7** werden in 50 ccm Methanol p. a. mit 2.5 g Raney-Kobalt<sup>21)</sup> unter Rühren bei 95° und 60 at hydriert. Nach etwa 2 Stdn. ist die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Das Filtrat wird eingedampft und bei 170–180°/0.05 Torr schnell destilliert. Die Ausbeute beträgt 16.5 g (81 %). Bei längerem Stehenlassen kristallisiert die Verbindung und schmilzt nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Essigester bei 100–102°.  $[\alpha]_D^{20}$ : –49.5° (Äthanol,  $c = 3$ ).  $n_D^{20}$  1.5064 (Brechungsindex der unterkühlten Schmelze).

$C_{11}H_{21}NO_4$  (231.3) Ber. C 57.12 H 9.15 N 6.06 Gef. C 56.74 H 9.17 N 6.55

$\beta$ -Chinoäthylamin-hydrochlorid (**9**·HCl): 0.44 g Isopropyliden- $\beta$ -chinoäthylamin (**8**) werden in einer Mischung aus 10 ccm Methanol p. a. und 2 ccm 2*n* HCl 2 Stdn. auf 40° erwärmt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgedampft und der getrocknete Rückstand aus Äthanol/Methanol/Äther umkristallisiert. Man erhält 0.33 g (75 %)  $\beta$ -Chinoäthylamin-hydrochlorid vom Schmp. 188–191°. Der Misch-Schmp. mit authent. Material<sup>8)</sup> zeigt keine Depression.

$\beta$ -Chino- $\beta$ -hydroxy-nitroäthan (**12a**, **12b**): Man vereinigt bei Raumtemperatur die Lösungen von 100 g reinem Tetraacetylchinaaldehyd (**11**)<sup>11)</sup> in 250 ccm absol. Methanol und 10 g Natrium in 250 ccm absol. Methanol. Nach 5 Min. werden unter Schütteln 100 ccm Nitromethan zugetropft, worauf die amorphen Natriumsalze von **12a** und **12b** auszufallen beginnen. Nach 10 Min. gibt man 50 ccm Äther hinzu, um die Abscheidung zu vervollständigen. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Methanol/Äther (1 : 1) gewaschen, portionsweise in Eiswasser gelöst und die Lösung an einer Säule mit frisch regeneriertem Amberlite IR 120 von Natriumionen befreit. Man wäscht so lange mit ausgekochtem destilliertem Wasser nach, bis die Flüssigkeit nicht mehr reduzierend wirkt (Probe mit ammoniakalischer Silberlösung). Das Eluat wird i. Vak. vollständig eingedampft. Man kocht den Rückstand mit 100 ccm Aceton auf und saugt nach mehrstdg. Stehenlassen ab. Ausb. 24.4 g (35.5 %) des Nitroalkohols **12a** vom Schmp. 185°.

Für die Analyse wird **12a** einige Male aus Wasser/Methanol umkristallisiert. Schmp. 185°;  $[\alpha]_D^{25}$ : –54.4° (Wasser,  $c = 2$ ).

$C_8H_{15}NO_7$  (237.2) Ber. C 40.50 H 6.37 N 5.91 Gef. C 40.40 H 6.21 N 5.71

Die Mutterlauge dampft man ein und kristallisiert den Rückstand einmal aus Wasser und einmal aus wasserhaltigem *n*-Butanol um. Die Ausbeute an dem Nitroalkohol **12b**·H<sub>2</sub>O beträgt 15.2 g (20.5 %; Monohydrat). **12b**·H<sub>2</sub>O schmilzt nach Umkristallisieren aus wasserhaltigem *n*-Butanol bei 95°.  $[\alpha]_D^{25}$ : –29.0° (Methanol,  $c = 2.3$ ).

$C_8H_{15}NO_7 \cdot H_2O$  (255.2) Ber. C 37.65 H 6.72 N 5.49 Gef. C 38.02 H 6.84 N 5.55

Durch Aufarbeitung der Mutterlauge erhöhen sich die Ausbeuten an **12a** und **12b**·H<sub>2</sub>O auf 39 bzw. 26 %.

In gleicher Weise kann auch der freie Chinaaldehyd (**10**) zu den Nitroalkoholen **12a** und **12b** umgesetzt werden. Die Mengenverhältnisse von Chinaaldehyd, Natrium, Nitromethan und Methanol wählt man dann wie 1 : 0.2 : 2 : 4.

Pentaacetate **13a**, **13b**: 5 g Nitroalkohol **12a** bzw. **12b**·H<sub>2</sub>O werden mit 25 ccm Acetanhydrid und einem Tropfen konz. Schwefelsäure gelinde erwärmt, bis sich unter weiterer Selbsterwärmung die Hydroxyverbindung löst. Nach 12 Stdn. (Raumtemperatur) wird mit Chloroform verdünnt, mit Hydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, die Chloroform-

<sup>21)</sup> E. J. Du Pont de Nemours Co. (Erf. F. K. Signaigo), Amer. Pat. 2 116 183 (1938), C. 1939, 3193; zit. nach Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), Bd. 4/2, S. 175, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1955; s. auch O. Schnider und J. Hellerbach, Helv. chim. Acta 33, 1437 (1950).



phase mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und abgedampft. Aus absol. Äthanol/Petroläther erhält man 8,9 g (95%) des *Pentaacetats* **13a** in feinen verfilzten Nadelchen vom Schmp.  $137^\circ$  \*).  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-8.6^\circ$  (Chloroform;  $c = 3.0$ ).

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_{12}$  (447.4) Ber. C 48.32 H 5.63 N 3.13 Gef. C 48.30 H 5.61 N 3.36

Das epimere *Pentaacetat* **13b** erhält man aus Methylenechlorid/Petroläther in gleicher Ausbeute. Es kristallisiert in feinen würfelförmigen Kristallen, die bei ca.  $140^\circ$  unter Zers. \*) schmelzen.  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-34.7^\circ$  (Chloroform,  $c = 3$ ).

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_{12}$  (447.4) Ber. C 48.32 H 5.63 N 3.13 Gef. C 48.44 H 5.61 N 3.27

$\beta$ -[*Tetra-O-acetylchino*]-nitroäthylen (**14**)

a) 2.0 g des *Pentaacetates* **13a** bzw. **13b** werden in 20 ccm Benzol mit 2 g *Natriumhydrogencarbonat* 4 Stdn. zum Rückfluß erwärmt. Anschließend wird das Filtrat i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält 1.5–1.6 g (ca. 90%) *Nitroolefin* **14** vom Schmp.  $188-190^\circ$ .

b) Man kann zur Darstellung des *Nitroolefins* **14** auch direkt vom *Tetraacetylchinaaldehyd* (**11**) ausgehen, indem man auf den angegebenen Wegen zunächst das Gemisch der *Nitroalkohole* (**12a** u. **12b**) darstellt und diese dann ohne weitere Trennung in das Epimerengemisch der *Pentaacetate* (**13a** u. **13b**) überführt. Das *Pentaacetatgemisch* wird dann auf dem Wege a) zum *Nitroolefin* **14** umgesetzt. Man erhält aus 45 g *Tetraacetylchinaaldehyd* (**11**) 37.5 g *Nitroolefin* **14** (75%) vom Schmp.  $188-190^\circ$ .

c) Zur Darstellung kleiner Mengen des *Nitroolefins* **14** kann man so vorgehen, daß man eine Probe des *Pentaacetats* (**13a** bzw. **13b**) eine Zeitlang auf  $185^\circ$  erwärmt. Ausb. 90%.

Zur Analyse kristallisiert man mehrfach aus Methylenechlorid/Petroläther um. Gelbstichige Kristalle vom Schmp.  $190^\circ$ .  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-44.2^\circ$  (Chloroform,  $c = 3.0$ ).

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_{10}$  (387.3) Ber. C 49.61 H 5.46 N 3.62 Gef. C 49.49 H 5.54 N 3.68

$\beta$ -[*Tetra-O-acetylchino*]-nitroäthan (**15**): 15.0 g *Nitroolefin* **14** werden in 200 ccm Aceton mit 5 g vorhydriertem Pd/BaSO<sub>4</sub>-Katalysator<sup>22)</sup> bis zur Aufnahme von einem Mol *Wasserstoff* hydriert (ca. 30 Min.). Die Lösung wird vom Katalysator abgesaugt (Glasfritte G 4) und das Filtrat in Wasser gegossen. Dabei fällt die Nitroverbindung **15** in kristalliner Form aus. Die Ausbeute beträgt 14.0 g (94%). Zur Analyse kristallisiert man aus Chloroform/Äthanol oder Isopropylalkohol um. Farblose Kristalle vom Schmp.  $186^\circ$ .  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-19.3^\circ$  (Chloroform;  $c = 3$ ).

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_{10}$  (389.4) Ber. C 49.35 H 5.95 N 3.60 Gef. C 49.30 H 6.09 N 3.86

$\beta$ -*Chino-nitroäthan* (**16**)

a) Man gibt unter Rühren 1.5 g *Tetraacetat* **15** zu einer Lösung von 0.15 g *Natrium* in 30 ccm *Methanol*. Nach einer halben Stde. wird mit 0.4 ccm Eisessig neutralisiert und die Lösung auf eine Säule mit frisch regeneriertem Austauscher IRA-400 gegeben. Man wäscht nun mit CO<sub>2</sub>-freiem Wasser, bis der Auslauf neutral reagiert und eluiert anschließend mit CO<sub>2</sub>-gesättigtem Wasser das *Nitroäthan*. Das Eluat wird i. Vak. vollständig eingedampft. Der gründlich getrocknete Rückstand kristallisiert langsam durch. Er wird im Heißextraktor

\*) Sowohl **13a** als auch **13b** gehen beim Schmelzen unter Abspaltung von Essigsäure in das *Nitroolefin* **14** über, welches sich bei  $189-190^\circ$  verflüssigt. Für das *Pentaacetat* **13a** haben wir gelegentlich eine zweite Modifikation vom Schmp.  $165-166^\circ$  erhalten.

22) R. Kuhn und H. J. Haas, *Angew. Chem.* **67**, 785 (1955).

mit Äther ausgezogen, wobei Verunreinigungen zurückbleiben. Aus der eingeeengten Lösung erhält man 0.60 g (71 %) der *Nitroverbindung 16* in farblosen Nadelchen vom Schmp. 85–87°. Wird die Verbindung aus *n*-Butanol umkristallisiert, so tritt eine zweite Kristallmodifikation vom Schmp. 100° auf.

b) 20 g *Tetraacetat 15* werden in 200 ccm 1proz. *methanolischer Salzsäure* 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht und anschließend i. Vak. eingedampft. Der Rückstand liefert, aus 50 ccm *n*-Butanol umkristallisiert, 9.6 g (85 %) der *Nitroverbindung 16* vom Schmp. 98–100°. Aus der Mutterlauge lassen sich noch weitere 1.3 g isolieren. Gesamtausb. 96 %.

Zur Analyse wird aus *n*-Butanol umkristallisiert. Schmp. 100°.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-43.5^\circ$  (Wasser;  $c = 3$ ).

$C_8H_{15}NO_6$  (221.2) Ber. C 43.43 H 6.84 N 6.33 Gef. C 43.66 H 6.94 N 6.31

Durch *Reduktion* mit *Raney-Nickel* in Wasser ist aus dem *Nitroöthan 16* das  $\beta$ -*Chinoäthylamin-hydrochlorid* (9 · HCl) in einer Ausb. von 78 % zugänglich (Dauer der Reaktion ca. 7 Stdn.).

*N-Benzoyloxycarbonyl- $\beta$ -chinoäthylamin (17)*: Zur Lösung von 0.60 g  $\beta$ -*Chinoäthylamin-hydrochlorid* (9 · HCl) in 20 ccm gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung läßt man unter Rühren und Eiskühlung innerhalb von 5 Min. 1 ccm *Chlorameisensäure-benzylester* tropfen. Man rührt noch  $\frac{1}{2}$  Stde. bei 0° und eine weitere Stde. bei Raumtemperatur und entfernt dann die Natriumionen mit Hilfe des Ionenaustauschers IR 120. Der Austauscher wird mit 200 ccm dest. Wasser nachgewaschen und die wäbr. Phase am Rotationsverdampfer eingedampft. Der getrocknete Rückstand liefert aus Essigester 85 % mit  $\nu_{CO} = 1688, 1734/\text{cm}^*$  (in KBr).

Zur Analyse wird einige Male aus Äther umkristallisiert. Schmp. 113°.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-28.6^\circ$  (Methanol;  $c = 2.0$ ).

$C_{16}H_{23}NO_6$  (325.4) Ber. C 59.06 H 7.13 N 4.31 Gef. C 59.55 H 7.45 N 4.30

*5-Dehydro- $\beta$ -chinoäthylamin (19)*: In einer Lösung von 1.0 g *N-Benzoyloxycarbonyl- $\beta$ -chinoäthylamin (17)* in 50 ccm Wasser werden 0.5 g *aktiviertes Platin\*\**) suspendiert und bei 45° unter kräftigem Rühren durch eine feine Fritte *Sauerstoff* eingeleitet. Der Fortgang der Oxydation läßt sich dünnschichtchromatographisch (Kieselgel/Aceton) verfolgen. Beim Besprühen mit Perjodat/Benzidin zeigt die Dehydroverbindung einen weißen Fleck mit höherem  $R_F$ -Wert als das Ausgangsmaterial, das mit dem Reagenz einen gelben Fleck liefert. Nach ca. 3 Stdn. ist kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar. Die Lösung wird filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand — die rohe Dehydroverbindung **18** — wird über  $P_2O_5$  i. Hochvak. getrocknet.

Zur Reinigung chromatographiert man den Abdampfrückstand an Kieselgel (0.02–0.2 mm, Säulenmaße:  $3 \times 22$  cm) mit Aceton. Der Verlauf der Chromatographie läßt sich dünnschichtchromatographisch verfolgen. Das *N-Benzoyloxycarbonyl-5-dehydro- $\beta$ -chinoäthylamin (18)* verläßt die Säule im Anschluß an eine geringe Menge einer Verunreinigung, die mit der Lösungsmittelfront läuft. Nach dem Abdampfen des Acetons erhält man 0.49 g (51 %) amorphes **18**.

Die erhaltene Dehydroverbindung wird in 5 ccm Wasser gelöst und nach Zusatz von 0.2 ccm *n* HCl und 0.1 g 10proz. *Pd/C-Katalysator* in einem offenen Gefäß unter Durchleiten von *Wasserstoff* reduziert; der pH-Wert der Lösung wird mit einem pH-Meter verfolgt. Sobald die Lösung neutral ist, gibt man weitere 0.2 ccm *n* HCl zu und wiederholt diese Operation so

\* Das IR-Spektrum zeigt eine doppelte CO-Bande. Der Grund dafür ist unbekannt.

\*\* Platindioxid (Degussa) wird in wäbr. Lösung reduziert. Zur Entfernung des Wasserstoffs wird der Kolben anschließend mehrfach evakuiert und wieder mit Luft gefüllt. Der Platinkatalysator wird unter Wasser aufbewahrt.

oft, bis man insgesamt 1.5 ccm Säure verbraucht hat. Anschließend filtriert man vom Katalysator ab und dampft bei 25° Badtemperatur i. Ölpumpenvak. ein. Der Rückstand wird mit wenig Methanol angerieben, bis er durchkristallisiert. Nachdem die Kristallisation eingesetzt hat, fügt man noch 1/2 ccm Methanol und anschließend tropfenweise 2 ccm Aceton hinzu. Man erhält 0.29 g (85%) *Hydrochlorid der Base 19*. Farblose Nadeln vom Schmp. 141° (Zers).  $[\alpha]_D^{20}$ : -20.5° (Wasser,  $c = 2$ ).

$C_8H_{16}NO_4Cl$  (225.7) Ber. C 42.58 H 7.15 N 6.21 Gef. C 42.74 H 7.24 N 6.22

*β*-[3.4-Dihydroxy-phenyl]-äthylamin („Dopamin“) (**20**): 100 mg 5-Dehydro-*β*-chinoäthylamin-hydrochlorid werden unter Stickstoff in 2 ccm 2*n* NaOH gelöst. Nach einstdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur neutralisiert man die Lösung mit verd. Salzsäure und dampft i. Vak. ein. Der getrocknete Rückstand wird mit 5 ccm absol. Äthanol aufgekocht und filtriert. Nach dem Eindampfen und Umkristallisieren aus 6*n* HCl erhält man 72 mg *Dopamin-hydrochlorid* vom Schmp. 240°. Der Misch-Schmp. mit authent. Material zeigt keine Depression.

*β*-Chinoäthanolamine (**21a**, **21b**): 33.4 g Nitroalkohol **12a** bzw. **12b** werden mit 5 g *Raney-Nickel* in 100 ccm Wasser bei 100 at *Wasserstoffdruck* hydriert. Nach 3 Stdn. saugt man vom Katalysator ab, neutralisiert mit der berechneten Menge Oxalsäure (8.9 g Dihydrat) und dampft i. Vak. vollständig ein. Der Rückstand wird zur Kristallisation mit Methanol angerieben, mit etwas Äthanol versetzt und nach einiger Zeit abgesaugt.

#### Charakterisierung der *β*-Chinoäthanolamine **21a** und **21b**

Verb.	% Ausb.	Schmp. (Lösungsmittel)		Oxalate		Analysen der Oxalate		
		Hydrochlorid	freie Base	Drehwert	Schmp. (Lösungsm.)	$C_{16}H_{34}N_2O_{10} \cdot C_2H_2O_4$ (504.5)	Ber. C 42.85	H 7.19 N 5.56
<b>21a</b>	93.5	166° (Methanol) <sup>a)</sup>	178° <sup>b)</sup>	$[\alpha]_D^{25}$ : -60.6° (H <sub>2</sub> O, $c = 2$ )	245° (H <sub>2</sub> O/Äthanol)	Gef. C 42.88	H 7.16	N 5.43
<b>21b</b>	85	193° (Methanol) <sup>a)</sup>	171° <sup>b)</sup>	$[\alpha]_D^{24}$ : -24.8° (H <sub>2</sub> O, $c = 2$ )	197° (Formamid/ Methanol)	Gef. C 42.68	H 7.34	N 5.37

a) Die Hydrochloride sind in Methanol sehr schwer löslich. Sie werden in der Weise umkristallisiert, daß man sie in wenig Wasser löst, i. Vak. abdampft und den amorphen Rückstand in Methanol aufnimmt.

b) Die freien Basen sind schwer kristallin zu erhalten und auch schlecht zu reinigen.

*N*-Benzyloxy-carbonyl-*β*-chinoäthanolamin (**22a**, **22b**): 5.0 g des *β*-Chinoäthanolamin-hydrochlorids (entspr. **21a** bzw. **21b**) wird mit 10.0 g *Chlorameisensäure-benzylester* in der für das Amin **9** beschriebenen Weise umgesetzt. Das Rohprodukt wird sofort über eine Kieselgelsäule (4 × 40 cm) filtriert (Aceton als Elutionsmittel). Nach dem Abdampfen des Acetons kristallisiert der Rückstand beim Anreiben mit Essigester.

Man erhält 5.75 g (82%) *N*-Benzyloxy-carbonyl-*β*-chinoäthanolamin (**22a**) vom Schmp. 118–120° und 5.20 g (77%) des Epimeren **22b** vom Schmp. 130°.

Zur Analyse werden die Substanzen aus Essigester umkristallisiert. **22a**: Schmp. 121°;  $[\alpha]_D^{20}$ : -53.5° (Methanol,  $c = 2$ ).

$C_{16}H_{23}NO_7$  (341.4) Ber. C 56.29 H 6.79 N 4.10 Gef. C 56.25 H 6.83 N 4.38

**22b**: Schmp. 132°;  $[\alpha]_D^{20}$ : -6.3° (Methanol,  $c = 2$ ).

$C_{16}H_{23}NO_7$  (341.4) Ber. C 56.29 H 6.79 N 4.10 Gef. C 56.12 H 6.69 N 4.20

*N*-Benzyloxy-carbonyl-5-dehydro-*β*-chinoäthanolamin (**23a**, **23b**): 2.0 g *N*-Benzyloxy-carbonyl-*β*-chinoäthanolamin (**22a** bzw. **22b**) werden in 100 ccm Wasser gelöst und analog zur

Verbindung **17** mit 1.0 g aktiviertem Platin bei 70° mit Sauerstoff dehydriert. Auch hier läßt sich der Reaktionsverlauf dünn-schichtchromatographisch verfolgen. Nach ca. 3 Stdn. ist der Umsatz vollständig. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft die erhaltene Lösung i. Vak. ein. Die Dehydroverbindung **23a** ist durch Anreiben mit Aceton kristallin erhältlich. Ausb. 1.23 g (62%).

Die Verbindung läßt sich durch Umkristallisieren aus Aceton reinigen und schmilzt dann bei 171–172°.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-41.7^\circ$  (Methanol/Wasser = 1:1;  $c = 1.60$ ).

$C_{16}H_{21}NO_7$  (339.3) Ber. C 56.63 H 6.24 N 4.13 Gef. C 56.87 H 6.21 N 4.29

Das Triacetat von **23a** wird mit Pyridin/Acetanhydrid auf die übliche Art (14 Stdn. bei 7°) in 83proz. Ausb. hergestellt. Schmp. 143–144° (Essigester/Äther);  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-96.1^\circ$ .

Die Dehydroverbindung **23b** wird — wie für die analoge Substanz **18** beschrieben — durch zügiges Chromatographieren an Kieselgel mit Aceton in 59proz. Ausb. isoliert. Die Substanz ist amorph und muß sofort zur Dehydroverbindung **24b** weiterverarbeitet werden.

5-Dehydro- $\beta$ -chinoäthanolamin (**24a**, **24b**): 500 mg des *N*-Benzyloxycarbonyl-äthanolamins **23a** bzw. **23b** werden analog zur Verbindung **18** hydriert. Die wäbr. Phase muß bei Raumtemperatur abgedampft werden, da sich die Substanz sonst zersetzt. Man erhält aus wenig Methanol 85% der Dehydroverbindung **24a** bzw. 70% der Dehydroverbindung **24b** (als Hydrochloride). Die Hydrochloride werden durch vorsichtiges Umkristallisieren aus Methanol gereinigt.

**24a-HCl**: Schmp. 141°;  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-38.9^\circ$  (Wasser,  $c = 2$ ).

$C_8H_{16}NO_5Cl$  (241.7) Ber. C 39.75 H 6.67 N 5.80 Gef. C 39.64 H 6.60 N 5.89

**24b-HCl**: Schmp. 143–144°;  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-1.5^\circ$  (Wasser,  $c = 2$ ).

$C_8H_{16}NO_5Cl$  (241.7) Ber. C 39.75 H 6.67 N 5.80 Gef. C 39.52 H 6.71 N 5.78

*D*-(–)- bzw. *L*-(+)-Noradrenalin: Zu einer Lösung von 60 mg Natrium in 10 ccm absol. Methanol fügt man unter Reinst-Stickstoff 500 mg des *N*-Benzyloxycarbonyl-5-dehydro- $\beta$ -chinoäthanolamins (**23a** bzw. **23b**). Man rührt bis zur völligen Lösung und läßt dann noch  $\frac{1}{2}$  Stde. bei Raumtemperatur stehen. Nach dem Neutralisieren mit verd. Salzsäure wird das Methanol i. Vak. abgedampft, der Rückstand in Wasser suspendiert und mehrfach mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wird nach dem Trocknen mit Natriumsulfat abgedampft, der Rückstand mit 10 ccm Methanol und 1.5 ccm 2*n* HCl aufgenommen und 14 Stdn. mit vorhydriertem Pd/C-Katalysator unter Wasserstoff geschüttelt. Nach dem Filtrieren und Abdampfen erhält man aus Isopropylalkohol/konz. Salzsäure (10:1) das Noradrenalin-hydrochlorid.

Das *D*-(–)-Noradrenalin-hydrochlorid erhält man aus **23a** in einer Ausb. von 53% mit Schmp. 143°.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-25.0^\circ$  (Wasser,  $c = 2$ ).

Aus **23b** entsteht das *L*-(+)-Noradrenalin-hydrochlorid;  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+15.2^\circ$  (Wasser,  $c = 1.5$ ).

1.7;4.5-Di-*O*-cyclohexyliden-*N*-benzyloxycarbonyl- $\beta$ -chinoäthanolamin (**25a**, **25b**): 200 mg *N*-Benzyloxycarbonyl- $\beta$ -chinoäthanolamin (**22a** bzw. **22b**) werden in 1 ccm Dimethylformamid gelöst und nach Zusatz von 2 ccm Cyclohexanon, 20 ccm Benzol und 200 mg Dowex 50 als Katalysator (200–400 mesh) unter Rühren am Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt. Die Umsetzung läßt sich dünn-schichtchromatographisch verfolgen (Kieselgel mit Äther als Laufmittel). Es entstehen 2 neue Stoffe mit den  $R_F$ -Werten 0.7 (Hauptprodukt) und 0.9 (Nebenprodukt). Nach ca. 3 Stdn. (für **22a**) bzw. 14 Stdn. (für **22b**) ist kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden. Man filtriert vom Austauscher ab und dampft i. Ölpumpenvak. ein. Durch Chromatographie an Kieselgel (Äther als Elutionsmittel) läßt sich das Hauptprodukt isolieren.

Verbindung	% Ausb.	Schmp. (Lösungsmittel)	$[\alpha]_D^{20}$
<b>25a</b>	63	123–124° (Cyclohexan)	–38.7° (Methanol; $c = 2$ )
<b>25b</b>	60	ölig	–1.6° (Methanol; $c = 2.9$ )

Zur Analyse wird das *Ketal 25a* aus Cyclohexan umkristallisiert.

$C_{28}H_{39}NO_7$  (501.6) Ber. C 67.04 H 7.84 N 2.79 Gef. C 67.02 H 7.64 N 2.80

[169/68]