

SUMMARY

3-Oxo-4,5-oxido-10 β -steroids have previously been shown to rearrange photolytically to the corresponding 3,5-dioxo-10(5 \rightarrow 4)-*abeo* compounds (cf. **a**, **b** \rightarrow **c**). According to the present findings, the 10 α -testosterone oxide **4** gives specifically the 10 α -product **5** and the stereoisomeric 4-methyl-testosterone oxides **8** and **10** undergo stereospecific rearrangements to the products **11** and **12** respectively.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 28. Mitt.: Helv. 47, 1255 (1964).
 [2] Diss. ETH, Zürich (1963).
 [3] C. LEHMANN, K. SCHAFFNER & O. JEGER, Helv. 45, 1031 (1962).
 [4] R. WENGER, H. DUTLER, H. WEHRLI, K. SCHAFFNER & O. JEGER, Helv. 45, 2420 (1962).
 [5] F. SONDHEIMER & Y. MAZUR, J. Amer. chem. Soc. 79, 2906 (1957).
 [6] B. CAMERINO & B. PATELLI, II Farmaco (Pavia) Ed. sci. 11, 579 (1956); H. J. RINGOLD, E. BATRES, O. MANCERA & G. ROSENKRANZ, J. org. Chemistry 21, 1432 (1956); R. H. BIBLE, JR., C. PLACEK & R. D. MUIR, *ibid.* 22, 607 (1957); D. J. COLLINS, J. chem. Soc. 1959, 3919.
 [7] L. VELLUZ, G. MULLER, J. MATHIEU & A. POITTEVIN, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 252, 4084 (1961).
 [8] S. BODFORSS, Ber. deutsch. chem. Ges. 51, 214 (1918).
 [9] C. K. JOHNSON, B. DOMINY & W. REUSCH, J. Amer. chem. Soc. 85, 3894 (1963).
 [10] H. E. ZIMMERMAN, B. R. COWLEY, C.-Y. TSENG & J. W. WILSON, J. Amer. chem. Soc. 86, 947 (1964).
 [11] V. PRELOG, Pure and appl. Chemistry 6, 545 (1963); V. PRELOG & J. G. TRAYNHAM in P. DE MAYO, Molecular Rearrangements, Interscience Publishers, New York 1963, S. 603ff.

148. In den Catecholamin-Metabolismus eingreifende Substanzen.

3. 2,3-Dihydroxyphenylacetamide und verwandte Verbindungen

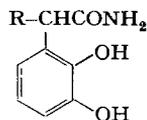
von A. Carlsson und H. Corrodi

(13. V. 64)

1. Einleitung. – In der 1. und 2. Mitteilung dieser Reihe [1] [2]¹⁾ beschrieben wir das 3,4-Dihydroxyphenylacetamid (I) (Dopacetamid) und verwandte Verbindungen, welche die Biosynthese von Noradrenalin und 5-Hydroxytryptamin hemmen. Da-



I R = H
 II R = *n*-C₃H₇



III

¹⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 1349.

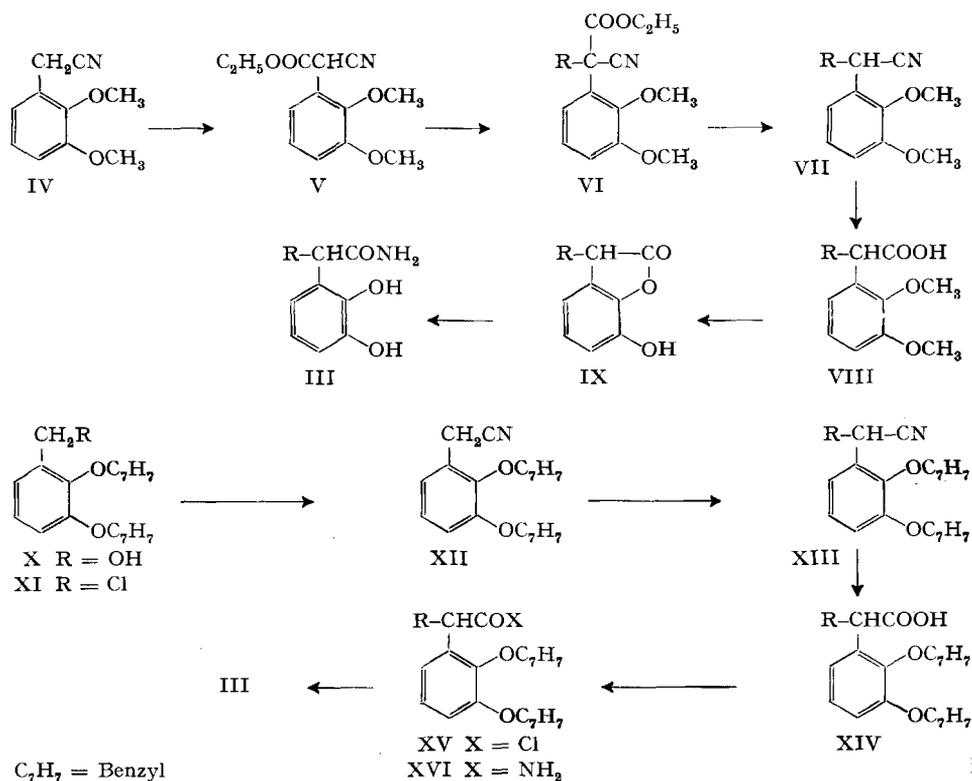
neben blockieren diese Dopacetamide auch das Enzym Catechol-O-methyl-transferase (COMT), welches die Catecholamine durch 3-O-Methylierung inaktiviert. In der 2. Mitteilung [2] wurden Versuche besprochen, die es ermöglichten, die Bedeutung der COMT in der Peripherie des Säugetierorganismus besser zu verstehen.

In der Reihe dieser Dopacetamide erwies sich vor allem das α -Propyl-Derivat (H 22/54) (II) als wirksame Verbindung, deren Biochemie und Pharmakologie näher untersucht wurde [2]. Inzwischen wurde der hemmende Effekt von H 22/54 auf die Phenylalaninhydroxylase und die Tryptophanhydroxylase der Rattenleber durch *in-vitro*-Versuche von BURKARD, GEY & PLETSCHER [3] und von ROSS & HALJASMAA [4] bestätigt. UDENFRIEND *et al.* [5] fanden, dass H 22/54 *in vitro* die Tyrosinhydroxylase hemmt, wie wir das in der 2. Mitteilung [2] auf Grund unserer *in-vivo*-Versuche als wahrscheinlich betrachtet haben.

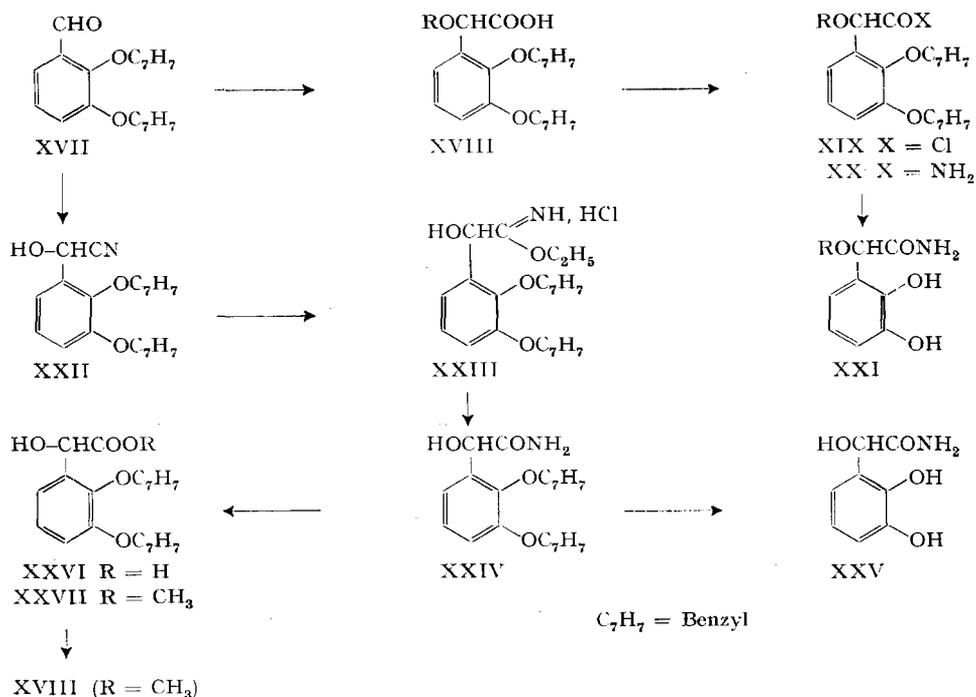
Um die biochemische und pharmakologische Bedeutung [2] der Hemmung dieser hydroxylierenden Reaktionen besser abklären zu können, suchten wir Substanzen, die wohl die Hydroxylasen, nicht aber die COMT hemmen, was u. a. für die 2,3-Dihydroxyphenylacetamide (III) und verwandte Verbindungen zutrif.

2. Synthese. – Die α -Alkyl-2,3-dihydroxyphenylacetamide (III) wurden ausgehend von 2,3-Dimethoxyphenylacetonitril (IV) [6] synthetisiert. Zur Einführung der Alkylgruppe wurde IV mit Natriumäthylat in Diäthyloxalat zum Cyanessigester

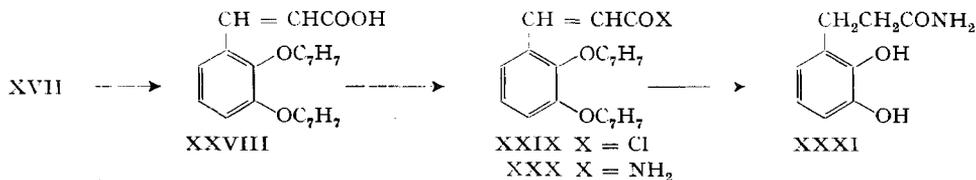
Formelschema 1



Formelschema 2



Formelschema 3



V umgesetzt und dieser mit dem entspr. Alkyljodid alkyliert. Die Carbäthoxygruppe in VI konnte leicht durch Kochen mit alkoholischer Kalilauge abgespalten werden. Dieser Umweg gab weit bessere Ausbeuten an VII als die direkte Alkylierung des Nitriles IV. Die bei der energischen Verseifung von VII erhaltenen Säuren VIII wurden mit Jodwasserstoffsäure und Phosphor demethyliert und durch Destillation in die Lactone IX übergeführt, welche im Autoklaven mit flüssigem Ammoniak bei 100° die gesuchten Amide III gaben.

Auf prinzipiell gleichem Wege konnte das α -Propyl-Derivat III (R = *n*-C₃H₇) aus dem 2,3-Dibenzoyloxyphenylacetnitril (XII) dargestellt werden, welches aus X [7] über XI leicht erhalten werden konnte. Die aus Formelschema 1 weiter ersichtlichen Umsetzungen verliefen ohne Schwierigkeiten. Aus XII liess sich auch das unsubstituierte 2,3-Dihydroxyphenylacetamid (III, R = H) darstellen.

Als Ausgangsmaterial für das α -Hydroxy- (XXV) und die α -Alkoxy-2,3-dihydroxyphenylacetamide (XXI) diente der 2,3-Dibenzoyloxybenzaldehyd (XVII) (Formelsche-

ma 2). Das Cyanhydrin XXII konnten wir daraus einzig durch Behandlung mit Kaliumcyanid in Eisessig (aber auch so nicht in reiner Form) erhalten. Mit Chlorwasserstoff und Äthanol in Äther liess sich aus XXII der Imidoäther XXIII gewinnen, der beim Kochen mit alkoholisch-wässrigem Ammoniak in das 2,3-Dibenzyl-oxy-mandelamid (XXIV) überging. Katalytische Hydrierung von XXIV führte zum 2,3-Dihydroxymandelamid (XXV), und alkalische Verseifung zur 2,3-Dibenzyl-oxy-mandelsäure (XXVI), deren Methylester XXVII mit Methyljodid und Silberoxid und nachträglicher Behandlung mit Natronlauge in die α -Methoxy-2,3-dibenzyl-oxyphenyl-essigsäure (XVIII, R = CH₃) überging. Die gleiche Säure XVIII (R = CH₃) liess sich in einer Stufe aus XVII mit Bromoform, Methanol und Kalilauge erhalten. Auf gleiche Weise wurden, allerdings mit schlechteren Ausbeuten, auch die α -Äthoxy- und die α -Propoxysäure XVIII (R = C₂H₅ bzw. CH₂CH₂CH₃) hergestellt. Diese Alkoxy-säuren XVIII wurden über die Säurechloride XIX in die Amide XX umgewandelt, welche katalytisch hydriert wurden.

Das β -(2,3-Dihydroxyphenyl)-propionamid (XXXI) wurde ohne Schwierigkeiten aus XVII hergestellt, wie aus dem Formelschema 3 ersichtlich ist.

3. Biochemische Untersuchungen der neuen 2,3-Dihydroxyphenylacetamide²⁾.

a) *In-vitro-Versuche.* Die COMT aus Mäusegehirn wurde von keiner dergeprüften Substanzen in Konzentrationen $< 10^{-3}$ Mol/ml gehemmt [8]. Die Hemmung der Phenylalanin- und Tryptophan-hydroxylase wurde mit der *in-vitro*- und der kombinierten *in-vivo-in-vitro*-Methode (vgl. [3], Mäuseleberenzym, mit und ohne Zusatz von 2-Amino-4-hydroxy-6,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropteridin als Kofaktor) untersucht. Das α -Äthoxyderivat (XXI, R = C₂H₅) und das α -Isopropylderivat (III, R = *i*-C₃H₇) waren am aktivsten, ohne jedoch die Aktivität von α -Propyl-3,4-dihydroxyphenylacetamid (II, H 22/54) zu erreichen. Die vollständigen Resultate werden anderswo veröffentlicht werden [8].

b) *Abwesenheit der COMT-hemmenden Aktivität in vivo.* Mäuse wurden mit Reserpin (5 mg/kg i. p. 22 Std. vorher), Nialamid (0,1 g/kg i. p.), der Testsubstanz (0,5 g/kg i. p. $\frac{1}{2}$ Std. später) und schliesslich mit Dopa (7,5 mg/kg i. p. $\frac{1}{2}$ Std. später) behandelt (Raumtemp. während der Versuche 29°). 1 Std. später wurden die Tiere getötet und deren Hirne auf ihren Gehalt an Dopamin und dessen Metabolit 3-Methoxytyramin untersucht (Methode vgl. [9]). Ein erniedrigter Gehalt an 3-Methoxytyramin bei unverändertem oder erhöhtem Gehalt an Dopamin wurde als Kriterium für COMT-Hemmung genommen (vgl. [1], [2]). Stets lag jedoch der Gehalt an 3-Methoxytyramin innerhalb der Grenzen der Kontrolltiere (0,4–0,5 μ g/g). Das Aussehen der Tiere während des Versuches zeigte auch keineswegs das bei Hemmung der COMT vorherrschende Bild adrenerger Überaktivität (Agressivität, erhöhte induzierte Motilität, Piloerektion, Exophthalmus u. a.).

c) *Blockierung des Nialamid-Syndromes.* Durch Administrierung des MAO-Hemmers Nialamid (0,5 g/kg i. p.) wurde in Mäusen eine Modellpsychose (Rastlosigkeit, charakteristische Kopf-

Tabelle 1. 5-Hydroxytryptamin im Mäusegehirn, 1 und 2 Std. nach 0,5 g/kg Nialamid (i. p.) und H 33/07 (i. p., 15 Min. vor Nialamid)

Für jeden Versuch wurden je 6 Mäuse verwendet. Normalwert für unbehandelte Mäuse: 0,45 μ g/g. Raumtemp. 29°.

	1 Std.	2 Std.
Kontrollen (nur Nialamid)	0,85 μ g/g	1,28 μ g/g
H 33/07 300 mg/kg		0,97 μ g/g
H 33/07 500 mg/kg	0,45 μ g/g	0,66 μ g/g

²⁾ Verwendete Abkürzungen: COMT = Catechol-O-methyl-transferase; MAO = Monoaminoxidase; Dopamin = β -(3,4-Dihydroxyphenyl)-äthylamin; Dopa = L-3,4-Dihydroxyphenylalanin; Nialamid = N-Benzyl- β -isonicotinylhydrazino-propionamid; i. p. = intraperitoneal.

bewegungen) erzeugt, welche dosisabhängig durch vorherige Verabreichung eines 2,3-Dihydroxyphenylacetamides verhindert werden kann. Analysen der Gehirne der Tiere (Methode vgl. [10]) zeigten, dass die Speicherung von 5-Hydroxytryptamin, welche bei MAO-Hemmung auftritt, blockiert ist. In Tabelle 1 sind die Werte eines solchen Versuches angegeben.

d) *Effekt auf mit Reserpin vorbehandelte Mäuse.* Die Testsubstanzen hatten in Mäusen, die zu verschiedenen Zeitpunkten vorher mit Reserpin behandelt worden waren (5 mg/kg i. p.), einen charakteristischen erschlaffenden Effekt. Die Tiere verloren ihren Stellreflex und verfielen in einen hypnotischen Zustand, aus dem sie aber durch Administrierung von Dopa geweckt werden konnten. Dieser zentrale Effekt, der möglicherweise der Blockierung der Synthese von Noradrenalin oder 5-Hydroxytryptamin im Gehirn zuzuschreiben ist, wird anderswo näher beschrieben und diskutiert werden [11].

In diesem Test waren das α -Äthoxy-, α -Propoxy- und das α -Isopropyl-Derivat am wirksamsten.

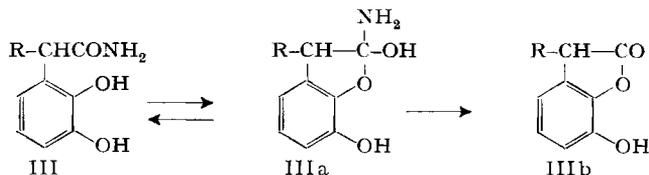
e) *Senkung des Gehaltes an 5-Hydroxytryptamin, Dopamin und Noradrenalin im Mäusegehirn.* 1½ Std. nach i. p. Verabreichung einer Testdosis eines 2,3-Dihydroxyphenylacetamides zeigten Mäusegehirne einen gegenüber Kontrolltieren erniedrigten Gehalt an 5-Hydroxytryptamin, Dopamin und Noradrenalin (Werte eines solchen Versuches in Tabelle 2). Diese Senkung war allerdings nicht so lange andauernd und nicht so ausgeprägt wie z. B. bei α -Propyldopacetamid (H 22/54, vgl. [2]).

Tabelle 2. *Dopamin, Noradrenalin und 5-Hydroxytryptamin im Mäusegehirn, 90 Min. nach H 33/07 (i. p.)*

Für jeden Versuch wurden je 6 Mäuse verwendet. Raumtemp. 29°.

	Dopamin	Noradrenalin	5-Hydroxytryptamin
Kontrollen (unbehandelte Tiere)	0,98 $\mu\text{g/g}$	0,50 $\mu\text{g/g}$	0,45 $\mu\text{g/g}$
H 33/07 500 mg/kg	0,92 $\mu\text{g/g}$	0,36 $\mu\text{g/g}$	0,32 $\mu\text{g/g}$
H 33/07 1 g/kg	0,69 $\mu\text{g/g}$	0,37 $\mu\text{g/g}$	0,28 $\mu\text{g/g}$

f) *Diskussion.* Die in dieser Arbeit beschriebenen 2,3-dihydroxylierten Phenylacetamide III unterscheiden sich von den früher beschriebenen 3,4-Dihydroxyphenylacetamiden II vor allem durch die Abwesenheit einer COMT-hemmenden Komponente. Pharmakologische Versuche mit diesen Substanzen erlauben deshalb eine genauere Untersuchung der Konsequenzen einer Hemmung der enzymatischen Hydroxylierung von Phenylalanin, Tryptophan und Tyrosin. In den oben beschriebenen Testen waren α -Äthoxy-2,3-dihydroxyphenylacetamid (XXI, R = C₂H₅, H 33/07) und α -Isopropyl-2,3-dihydroxyphenylacetamid (III, R = *i*-C₃H₇, H 46/16) am aktivsten und ungefähr gleichwertig, während 2,3-Dihydroxymandelamid (XXV) und β -(2,3-Dihydroxyphenyl)-propionamid (XXXI) gänzlich unwirksam waren. Verglichen mit den in der 2. Mitteilung [2] beschriebenen 3,4-Dopacetamiden wirken diese neuen Verbindungen jedoch durchwegs schwächer und weniger lang. Dies ist sehr wahrscheinlich einem



Nachbareffekt der 2-Hydroxylgruppe zuzuschreiben, wodurch die Amidbindung weniger stabil wird, was durch die Formeln III \rightleftharpoons IIIa \rightarrow IIIb ausgedrückt werden kann. Einen Einblick in die pharmakologischen Konsequenzen einer Hemmung der

enzymatischen Hydroxylierung von Tryptophan zu 5-Hydroxytryptophan und von Tyrosin zu Dopa im Säugetierorganismus gewähren das α -Äthoxy-2,3-dihydroxyphenylacetamid (XXI, R = C₂H₅, H 33/07) und das α -Isopropyl-2,3-dihydroxyphenylacetamid (III, R = *i*-C₃H₇, H 46/16).

Für die Synthese der Verbindungen möchten wir den Herren Ing. G. HALLHAGEN, R. SWAHN und V. TARKKANEN, und für die Mithilfe bei der Durchführung der biochemischen Versuche FrI. A. CH. LILLJQVIST und FrI. G. SAHLÉN unseren Dank aussprechen. Für die Überlassung von Reserpin (Serpasil®) sind wir der CIBA PRODUKTER AB in Vällingby, und für das Nialamid der PFIZER AB in Näsbypark zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil³⁾

1) 2,3-Dimethoxyphenyl-cyanessigsäure-äthylester (V): 15,0 g Natrium wurden unter Umrühren in 700 ml trockenem kochendem Diäthylcarbonat gelöst, worauf langsam eine Lösung von 108 g 2,3-Dimethoxyphenylacetonitril (IV) [6] in 200 ml Diäthylcarbonat zugesetzt und 3 Std. zum Sieden erhitzt wurde, wobei der sich bildende Alkohol über eine Kolonne abdestilliert wurde. Das Reaktionsgemisch wurde darauf auf 1 kg Eis gegossen, das Diäthylcarbonat abgetrennt, die Wasserphase mit Äther extrahiert, mit 5 N Salzsäure angesäuert und wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand (127 g) wurde destilliert: Sdp. 144–150°/0,1 Torr.

C₁₃H₁₅O₄N Ber. C 62,64 H 6,07% Gef. C 62,84 H 6,17%

2) α -Alkyl-(2,3-dimethoxyphenyl)-acetonitrile (VII) (s. Tabelle 3): α -(2,3-Dimethoxyphenyl)-propionitril VII, R = CH₃: Zu einer Lösung von 23 g Natrium in 500 ml abs. Äthanol wurden 249 g Cyanessigester V, gelöst in 400 ml abs. Äthanol, und 200 g Methyljodid gegeben. Nach 5stdg. Kochen unter Rückfluss wurde wie üblich aufgearbeitet. Ausbeute 241 g Rohsubstanz VI (R = CH₃), welche direkt durch 2stdg. Kochen mit einer Lösung von 116 g Kaliumhydroxid in 900 ml abs. Äthanol decarboxyliert wurde. Das ausgefallene Kaliumcarbonat wurde abfiltriert, das Filtrat eingedunstet und wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand wurde destilliert.

Tabelle 3. α -Alkyl- α -(2,3-dimethoxyphenyl)-acetonitrile (VII), aus V mittels R_J hergestellt

α -(2,3-Dimethoxyphenyl)-	R	Sdp. °C (Torr)	Bruttoformel	Ber.		Gef.	
				C%	H%	C%	H%
-propionitril	-CH ₃	95–105 (0,1)	C ₁₁ H ₁₃ O ₂ N	69,09	6,85	68,91	7,05
-butyronitril	-C ₂ H ₅	110 (0,05)	C ₁₂ H ₁₅ O ₂ N	70,22	7,37	70,13	7,29
-valeronitril	- <i>n</i> -C ₃ H ₇	104–106 (0,1)	C ₁₃ H ₁₇ O ₂ N	71,20	7,82	70,89	7,98
-isovaleronitril	- <i>i</i> -C ₃ H ₇	116–120 (0,2)	C ₁₃ H ₁₇ O ₂ N	71,20	7,82	71,36	7,75
-isocapronitril	- <i>i</i> -C ₄ H ₉	114–117 (0,05)	C ₁₄ H ₁₉ O ₂ N	72,07	8,87	71,86	8,63

Tabelle 4. α -Alkyl-2,3-dimethoxyphenylessigsäuren (VIII), aus VII durch Hydrolyse mit Kaliumhydroxid hergestellt

α -(2,3-Dimethoxyphenyl)-	R	Smp. °C	Bruttoformel	Ber.		Gef.	
				C%	H%	C%	H%
-propionsäure	-CH ₃	Öl	C ₁₁ H ₁₄ O ₄	62,84	6,71	63,28	6,97
-buttersäure	-C ₂ H ₅	50° ^{a)}	C ₁₂ H ₁₆ O ₄	64,27	7,19	64,21	7,18
-valeriansäure	- <i>n</i> -C ₃ H ₇	Öl	C ₁₃ H ₁₈ O ₄	65,53	7,61	65,81	7,79
-isovaleriansäure	- <i>i</i> -C ₃ H ₇	Öl	C ₁₃ H ₁₈ O ₄	65,53	7,61	65,92	7,95
-isocaprionsäure	- <i>i</i> -C ₄ H ₉	Öl	C ₁₄ H ₂₀ O ₄	66,64	7,99	66,38	8,24

^{a)} aus Aceton-Petroläther.

³⁾ Die Smp. sind auf dem KOFLER-Block bestimmt und nicht korrigiert. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Isolierung des Reaktionsproduktes durch Extraktion mit Äther, Trocknen des Ätherextraktes über Natriumsulfat und Eindunsten im Vakuum.

3) α -Alkyl-2,3-dimethoxyphenylelessigsäuren (VIII) (s. Tabelle 4). – α -(2,3-Dimethoxyphenyl)-propionsäure (VIII, $R = CH_3$): Eine Lösung von 59 g α -(2,3-Dimethoxyphenyl)-propionitril (VII, $R = CH_3$) und 200 g Kaliumhydroxid in einer Mischung von 400 ml Äthylcellosolve, 100 ml Glykol und 100 ml Wasser wurde 12 Std. gekocht, bis die Ammoniakentwicklung abgeklungen war. Übliche Aufarbeitung gab ein nicht kristallisierendes Öl.

4) α -Alkyl-2,3-dihydroxyphenylelessigsäure-lactone (IX) (s. Tabelle 5). – α -Methyl-2,3-dihydroxyphenylelessigsäure-lacton (IX, $R = CH_3$): 230 ml Jodwasserstoffsäure ($d = 1,7$) wurden mit 18 g rotem Phosphor 30 Min. unter Rückfluss gekocht, dann mit 54,1 g VIII ($R = CH_3$) versetzt und noch 3 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Eindampfen im Vakuum zur Trockne wurde der Rückstand dreimal mit je 50 ml Wasser abgedampft. Der Rückstand wurde in Essigester gelöst, die Lösung vom Phosphor abfiltriert und mit einer Lösung von 57 g Natriumpyrosulfit in 160 g Wasser geschüttelt. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde der Essigester eingedampft und der Rückstand destilliert.

Tabelle 5. α -Alkyl-2,3-dihydroxyphenylelessigsäure-lactone (IX), aus VIII durch Demethylierung mit Jodwasserstoffsäure hergestellt

-2,3-Dihydroxyphenylelessigsäure-lacton	R	Sdp. °C (Torr)	Bruttoformel	Ber.		Gef.	
				C%	H%	C%	H%
α -Methyl-	– CH_3	114–124 (0,05)	$C_9H_8O_3$	65,85	4,91	65,44	5,23
α -Äthyl-	– C_2H_5	114–117 (0,05)	$C_{10}H_{10}O_3$	67,40	5,66	67,35	5,61
α -Propyl-	– $n-C_3H_7$	135 (0,1)	$C_{11}H_{12}O_3$	68,73	6,29	68,61	6,45
α -Isopropyl-	– $i-C_3H_7$	132 (0,1) ^{a)}	$C_{11}H_{12}O_3$	68,73	6,29	69,04	6,11
α -Isobutyl	– $i-C_4H_9$	146–147 (0,05)	$C_{12}H_{14}O_3$	69,88	6,84	69,78	7,02

^{a)} Smp. 56° (aus Aceton-Petroläther).

5) α -Alkyl-2,3-dihydroxyphenylacetamide (III) (s. Tabelle 6). – α -(2,3-Dihydroxyphenyl)-propionamid (III, $R = CH_3$): 18 g Lacton IX ($R = CH_3$) wurden mit 150 ml flüssigem Ammoniak im Autoklaven 2 Std. auf 100° erwärmt. Dann wurde das Ammoniak zum grössten Teil abgedunstet, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit konz. Salzsäure angesäuert, worauf das kristallisierende Amid aus Wasser umgelöst wurde.

Tabelle 6. α -Alkyl-2,3-dihydroxyphenylacetamide (III), aus IX mit Ammoniak hergestellt

α -(2,3-Dihydroxyphenyl)-	R	Smp. °C	Umkrist. aus	Bruttoformel	Ber.		Gef.	
					C%	H%	C%	H%
-propionamid	– CH_3	150–152	Wasser	$C_9H_{11}O_3N$	59,66	6,12	59,67	6,18
-butyramid	– C_2H_5	124–125	Wasser	$C_{10}H_{13}O_3N$	61,52	6,71	61,50	6,67
-valeramid	– $n-C_3H_7$	113–114	Wasser	$C_{11}H_{15}O_3N$	63,14	7,23	63,03	7,30
-isovaleramid	– $i-C_3H_7$	117°	Aceton-Petroläther	$C_{11}H_{15}O_3N$	63,14	7,23	62,89	7,35
-isocapronamid	– $i-C_4H_9$	95°	Aceton-Petroläther	$C_{12}H_{17}O_3N$	64,55	7,68	64,09	7,89

6) 2,3-Dihydroxyphenylacetamid (III, $R = H$). – 2,3-Dibenzoyloxybenzylchlorid (XI): 94,9 g 2,3-Dibenzoyloxybenzylalkohol [7] wurden mit 700 ml abs. Äther und 50 ml Thionylchlorid 2½ Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Eindunsten des Lösungsmittels und Umkristallisation aus Aceton-Petroläther gab 100,9 g weisse Kristalle vom Smp. 91–92°.

2,3-Dibenzoyloxyphenylacetoneitril (XII): 100,3 g XI, 43 g Natriumjodid, 50 g Natriumcyanid und 1 l Methyläthylketon wurden unter Umrühren 12 Std. unter Rückfluss gekocht. Übliche Aufarbeitung gab 104 g Nitril, welches aus Cyclohexan umkristallisiert wurde. Smp. 77–79°.

$C_{22}H_{19}O_2N$ Ber. C 80,22 H 5,81% Gef. C 80,33 H 5,63%

2,3-Dibenzoyloxyphenylelessigsäure (XIV, $R = H$): 100 g 2,3-Dibenzoyloxyphenylacetoneitril (XII) wurden mit einer Lösung von 200 g Kaliumhydroxid in 200 ml Wasser, 250 ml Dioxan

und 250 ml Methanol bis zum Abklingen der Ammoniakentwicklung (12 Std.) gekocht. Dann wurde im Vakuum auf die Hälfte eingedampft, die Säure durch übliche Aufarbeitung isoliert und aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Smp. 126–128°.

$C_{22}H_{20}O_4$ Ber. C 75,84 H 5,79% Gef. C 75,78 H 5,87%

2,3-Dibenzylxyphenylacetamid (XVI, $R = H$): 31 g Säure XIV ($R = H$) wurden mit 150 ml Chloroform und 60 ml Thionylchlorid 2 Std. unter Rückfluss gekocht, worauf im Vakuum zur Trockne eingedampft wurde. Das zurückbleibende Säurechlorid XV ($R = H$), ein braungelbes Öl (34,8 g), wurde in 70 ml Dioxan gelöst und unter Umrühren und Eiskühlung zu einem Gemisch von 70 ml Dioxan und 70 ml konz. wässriger Ammoniaklösung gegeben. Nach 1 Std. bei 20° wurden 200 ml Wasser zugefügt, das auskristallisierte Amid filtriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Essigester-Petroläther umkristallisiert. Smp. 178–180°.

$C_{22}H_{21}O_3N$ Ber. C 76,06 H 6,09% Gef. C 76,08 H 6,13%

2,3-Dihydroxyphenylacetamid (III, $R = H$): 20,75 g Amid XVI ($R = H$) wurden in 500 ml Äthanol mit 2 g Pd-Kohle (10-proz.) katalytisch hydriert. Nach Absorption von 2850 ml Wasserstoff (ber. 2870 ml) wurde filtriert, zur Trockne eingedunstet und aus Essigester-Petroläther umkristallisiert. Smp. 169–170°.

$C_8H_9O_3N$ Ber. C 57,48 H 5,43% Gef. C 57,21 H 5,36%

7) α -(2,3-Dihydroxyphenyl)-valeramid (III, $R = n-C_3H_7$). – α -(2,3-Dibenzylxyphenyl)-valeramid (XVI, $R = n-C_3H_7$): Zu einer siedenden Lösung von 2,7 g Natrium in 170 ml Diäthylcarbonat wurden 32,9 g 2,3-Dibenzylxyphenylacetamid (XII) gegeben. Während 2 Std. wurde weiter gekocht, wobei der sich bildende Alkohol über eine Kolonne abdestilliert wurde. Nach üblicher Aufarbeitung wurde ein dickes Öl (38,3 g) erhalten, das nicht kristallisierte.

Dieser Cyanessigester XIII ($R = COOC_2H_5$) wurde mit 17 g Propyljodid und einer Lösung von 2,3 g Natrium in 75 ml abs. Äthanol 12 Std. unter Rückfluss gekocht. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene dicke Öl (38,4 g) kristallisierte nicht und wurde durch Kochen mit 100 g Kaliumhydroxid in 250 ml Äthylcellosolve und 50 ml Wasser verseift. Die erhaltene α -(2,3-Dibenzylxyphenyl)-valeriansäure (XIV, $R = n-C_3H_7$) wurde durch Kochen mit Methanol und Schwefelsäure in den Methyl ester übergeführt, welcher an einer Säule von 900 g Aluminiumoxid (Akt. I) chromatographiert wurde. Auch nach dieser Reinigungsoperation konnte die durch alkalische Verseifung wieder erhaltene Säure XIV ($R = n-C_3H_7$) nicht kristallin erhalten werden.

13,1 g ölige Säure wurden durch Kochen mit 50 ml Chloroform und 10 ml Thionylchlorid in das Säurechlorid XV ($R = n-C_3H_7$) umgewandelt, welches in 40 ml Dioxan gelöst zu 50 ml Dioxan und 30 ml konz. Ammoniaklösung gegeben wurde. Nach Verdünnen mit 300 ml Wasser wurde das kristallisierte Amid XVI ($R = n-C_3H_7$) abfiltriert und aus Benzol-Petroläther umgelöst. Smp. 141°.

$C_{25}H_{27}O_3N$ Ber. C 77,09 H 6,99% Gef. C 76,87 H 7,10%

α -(2,3-Dihydroxyphenyl)-valeramid (III, $R = n-C_3H_7$): 8,0 g Dibenzylxyamid XVI ($R = n-C_3H_7$) wurden in 100 ml Äthanol mit 0,7 g Pd-Kohle (10-proz.) katalytisch hydriert. Nach Aufnahme von 990 ml Wasserstoff (ber. 986 ml) wurde filtriert, eingedampft und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Smp. 114°. Die Substanz war im IR.-Spektrum und Misch-Smp. mit dem aus dem Lacton IX ($R = n-C_3H_7$) hergestellten Amid identisch.

$C_{11}H_{15}O_3N$ Ber. C 63,14 H 7,23% Gef. C 63,12 H 7,24%

8) α -Alkoxy-2,3-dihydroxyphenylacetamide (XXI). – α -Methoxy-2,3-dibenzylxyphenyllessigsäure (XVIII, $R = CH_3$): Zu einer Lösung von 47,5 g 2,3-Dibenzylxybenzaldehyd (XVII) in 180 ml Dioxan, 150 ml Methanol und 48 g Bromoform wurden 42 g Kaliumhydroxid, gelöst in 180 Methanol, gegeben, wobei die Temperatur durch gelegentliches Kühlen unter 40° gehalten wurde. Nach 12 Std. bei 20° wurde das ausgefallene Kaliumbromid abfiltriert und die Lösung zur Trockne gebracht. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, mit Äther extrahiert und die Säure durch Ansäuern der wässrigen Lösung ausgefällt. Umkristallisation aus Trichloräthylen. Smp. 81–84°.

$C_{23}H_{22}O_5$ Ber. C 73,00 H 5,86% Gef. C 72,94 H 5,86%

α -Äthoxy-2,3-dibenzylxyphenyllessigsäure (XVIII, $R = C_2H_5$): Analog aus XVII mit Bromoform, Äthanol und Kaliumhydroxid in Dioxan. Smp. 76° (aus Äthylacetat-Petroläther).

$C_{24}H_{24}O_5$ Ber. C 73,45 H 6,16% Gef. C 73,47 H 5,88%

α -Propoxy-2,3-dibenzoyloxyphenyllessigsäure (XVIII, $R = n-C_3H_7$): Analog aus XVII mit Bromoform, Propanol und Kaliumhydroxid in Dioxan. Die Säure kristallisierte nicht.

α -Methoxy-2,3-dibenzoyloxyphenylacetamid (XX, $R = CH_3$): 25 g Säure XVIII ($R = CH_3$) wurden bei 0° in 70 ml Thionylchlorid gelöst und 5 Tropfen Pyridin zugefügt. Nach 1 Std. bei 0° und 2 Std. bei 20° wurde im Vakuum bei 25° zur Trockne eingedampft. Das ölige Säurechlorid XIX ($R = CH_3$) wurde in 75 ml Dioxan aufgenommen und unter Kühlen zu einem Gemisch von 160 ml Dioxan und 80 ml konz. Ammoniaklösung gegeben. Nach 1 Std. bei 20° wurde mit 500 ml Wasser verdünnt, das auskristallisierte Amid filtriert und aus Trichloräthylen-Petroläther umgelöst. Smp. 85°. $C_{23}H_{23}O_4N$ Ber. C 73,19 H 6,14% Gef. C 72,75 H 6,03%

α -Äthoxy-2,3-dibenzoyloxyphenylacetamid (XX, $R = C_2H_5$): Analog aus Säure XVIII ($R = C_2H_5$). Smp. 103–104° (aus Essigester-Petroläther).

$C_{24}H_{25}O_4N$ Ber. C 73,63 H 6,44% Gef. C 73,53 H 6,35%

α -Propoxy-2,3-dibenzoyloxyphenylacetamid (XX, $R = n-C_3H_7$): Analog aus Säure XVIII ($R = n-C_3H_7$). Smp. 82–84°.

$C_{25}H_{27}O_4N$ Ber. C 74,05 H 6,71% Gef. C 73,81 H 6,53%

α -Methoxy-2,3-dihydroxyphenylacetamid (XXI, $R = CH_3$): 5,0 g Amid XX ($R = CH_3$) wurden in 100 ml Äthanol mit 0,5 g Pd-Kohle (10-proz.) katalytisch hydriert. Nach Aufnahme von 650 ml Wasserstoff (ber. 637 ml) wurde filtriert und zur Trockne eingedampft. Das zurückbleibende Öl zeigte keine Kristallisationstendenz.

α -Äthoxy-2,3-dihydroxyphenylacetamid (XXI, $R = C_2H_5$): Analog aus Amid XX ($R = C_2H_5$). Smp. 120° (aus Wasser).

$C_{10}H_{13}O_4N$ Ber. C 56,86 H 6,20% Gef. C 56,94 H 6,27%

α -Propoxy-2,3-dihydroxyphenylacetamid (XXI, $R = n-C_3H_7$): Analog aus Amid XX ($R = n-C_3H_7$). Smp. 92° (aus Wasser).

$C_{11}H_{15}O_4N$ Ber. C 58,65 H 6,71% Gef. C 59,04 H 6,82%

9) 2,3-Dihydroxymandelamid (XXV). – 2,3-Dibenzoyloxymandelonitril (XXII): 30 g 2,3-Dibenzoyloxy-benzaldehyd (XVII), 52 g Kaliumcyanid, 300 ml Äthanol und 60 ml Eisessig wurden 30 Min. auf dem Wasserbad erwärmt (Abzug!). Die Lösung wurde auf Eis gegossen und mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum bei 30° eingedunstet. Das zurückbleibende hellgelbe Öl wurde direkt weiterverwendet.

2,3-Dibenzoyloxymandelsäure-imidoäther-hydrochlorid (XXIII): 30 g öliges Cyanhydrin XXII wurden in 150 ml abs. Äther, der 40 g abs. Äthanol und 5,0 g Chlorwasserstoff enthielt, gelöst und 3 Tage bei 0° aufbewahrt. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert und mit abs. Äther gewaschen. Smp. 113–117°. Das ziemlich instabile Produkt wurde ohne Reinigung weiterverarbeitet.

2,3-Dibenzoyloxymandelamid (XXIV): Eine Lösung von 17,0 g Imidoäther-hydrochlorid XXIII in 150 ml Äthanol und 50 ml konz. Ammoniaklösung wurde 3 Std. unter Rückfluss erhitzt mit Wasser ausgefällt und wie üblich aufgearbeitet. Umkristallisation aus Methanol-Wasser (Aktivkohle). Smp. 125°, Ausbeute 9,5 g. Die Substanz hielt beim Trocknen im Hochvakuum bei 50° $\frac{3}{4}$ Mol. Kristallwasser zurück.

$C_{22}H_{21}O_4N, \frac{3}{4} H_2O$ Ber. C 70,40 H 6,00% Gef. C 70,45 H 5,98%

2,3-Dihydroxymandelamid (XXV): 3,63 g Amid XXIV wurden in 70 ml Äthanol mit 0,5 g Pd-Kohle (10-proz.) katalytisch hydriert. Nach der Aufnahme von 490 ml (ber. 480 ml) Wasserstoff kam die Reduktion zum Stillstand; nach Filtrierung wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das zurückbleibende Öl zeigte keinerlei Kristallisationstendenz.

10) α -Methoxy-2,3-dibenzoyloxyphenyllessigsäure (XVIII, $R = CH_3$). – 2,3-Dibenzoyloxymandelsäure (XXVI): 19 g 2,3-Dibenzoyloxymandelamid (XXIV) wurden durch 5stdg. Kochen mit 300 ml 3N Natronlauge verseift. Die durch übliche Aufarbeitung gewonnene Säure wurde aus Äthanol-Wasser umgelöst. 17,2 g von Smp. 128°.

$C_{22}H_{20}O_5$ Ber. C 72,51 H 5,53% Gef. C 72,41 H 5,62%

2,3-Dibenzoyloxymandelsäure-methylester (XXVII): 8 g Säure XXVI wurden in 100 ml Äther mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert. Nach Aufhören der N_2 -Entwicklung wurde im Vakuum eingedunstet und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. 7,1 g vom Smp. 75°.

$C_{23}H_{22}O_5$ Ber. C 73,00 H 5,86% Gef. C 72,77 H 5,59%

α -Methoxy-2,3-dibenzylxyphenylelessigsäure (XVIII, $R = CH_3$): 5,0 g Methylester XXVII, in 200 ml trockenem Aceton gelöst, wurden durch Kochen mit 14,2 g Methyljodid und 23,2 g frisch hergestelltem Silberoxid methyliert. Nach 12 Std. wurde filtriert, mit Wasser verdünnt, das Öl ausgeäthert und der ölige Rückstand des Ätherextraktes durch 1 Std. Kochen mit 2N alkoholischer Natronlauge verseift. Die erhaltene Säure schmolz bei 82–83° und war nach IR.-Spektrum und Misch-Smp. mit der vorher beschriebenen Säure XVIII ($R = CH_3$) identisch.

11) β -(2,3-Dihydroxyphenyl)-propionamid (XXXI). – 2,3-Dibenzylxyzimtsäure (XXVIII): Eine Mischung von 100 g 2,3-Dibenzylxybenzaldehyd (XVII), 64,5 g Malonsäure, 250 ml Pyridin und 16 ml Piperidin wurde 3 Std. auf 80° und dann 3 Std. auf 110° erwärmt. Nach dem Abklingen der Kohlendioxidentwicklung wurde auf 1 l Eiswasser gegossen und mit konz. Salzsäure angesäuert. Die ausgefallenen Kristalle wurden filtriert, mit Wasser gewaschen und aus Aceton-Methanol umkristallisiert. 112 g vom Smp. 192–193°.

$C_{23}H_{20}O_4$ Ber. C 76,65 H 5,59% Gef. C 76,56 H 5,56%

2,3-Dibenzylxyzimtsäureamid (XXX): Eine Lösung von 50 g Säure XXVIII in 300 ml Chloroform wurde 2 Std. mit 100 ml Thionylchlorid gekocht und dann im Vakuum abgedampft. Das zurückbleibende ölige Säurechlorid XXIX wurde in 100 ml Dioxan gelöst und unter Eiskühlung zu einer Mischung von 100 ml Dioxan und 80 ml konz. Ammoniaklösung gegeben. Nach 1 Std. bei 20° wurde mit 500 ml Wasser verdünnt und die ausgefallenen Kristalle aus Aceton-Wasser umgelöst. 34,6 g vom Smp. 136°.

$C_{23}H_{21}O_3N$ Ber. C 76,86 H 5,89% Gef. C 77,21 H 5,79%

β -(2,3-Dihydroxyphenyl)-propionamid (XXXI): Eine Lösung von 22,0 g Dibenzylxyamid XXX in 500 ml Äthanol wurde in Gegenwart von 3 g Pd-Kohle (10-proz.) katalytisch hydriert. Aufnahme von 3 Mol. Wasserstoff in 2 Std. Nach Filtrieren und Eindunsten wurde der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. 8,8 g vom Smp. 153–155°.

$C_9H_{11}O_3N$ Ber. C 59,66 H 6,12% Gef. C 59,15 H 6,01%

SUMMARY

A series of new derivatives of 2,3-dihydroxyphenylacetamide and congeners is described. Results are reported which support the view that these compounds inhibit in mammals the enzymatic hydroxylation of phenylalanine to tyrosine, of tryptophan to 5-hydroxytryptophan, and of tyrosine to dopa, without inhibiting catechol-O-methyl-transferase (COMT). In this regard they differ from the earlier published 3,4-dihydroxyphenylacetamides (dopacetamides). Most potent are α -ethoxy-2,3-dihydroxyphenylacetamide and α -isopropyl-2,3-dihydroxyphenylacetamide.

Pharmakologisches Institut der Universität Göteborg und
Forschungslaboratorien der AB HÄSSLE, Göteborg, Sverige

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. CARLSSON, M. LINDQVIST, S. FILA-HROMADKO & H. CORRODI, *Helv.* 45, 270 (1962).
- [2] A. CARLSSON, H. CORRODI & B. WALDECK, *Helv.* 46, 2271 (1963).
- [3] W. P. BURKARD, K. F. GEY & A. PLETSCHER, *Life Sciences* 3, 27 (1964).
- [4] S. ROSS & Ö. HALJASMAS, *Life Sciences* 1964, im Druck.
- [5] T. NAGATSU, M. LEVITT & S. UDENFRIEND, *Biochem. Biophys. Research Commun.* 14, 543 (1963).
- [6] R. DELABY, G. TSATSAS & M. C. JENDROT, *Bull. Soc. chim. France* 1956, 1830.
- [7] K. W. MERZ & J. FINK, *Arch. Pharmaz.* 289, 347 (1956).
- [8] S. ROSS, *Acta pharmacol. toxicol.* 1964, im Druck.
- [9] A. CARLSSON & M. LINDQVIST, *Acta pharmacol. toxicol.* 20, 140 (1963).
- [10] A. CARLSSON & M. LINDQVIST, *Acta physiol. scand.* 54, 87 (1962).
- [11] H. CORRODI, Abstr. VI, Int. Congr. of Biochemistry, New York 1964; *Life Sciences* 1964, in Vorbereitung.