

Über die Acetylierung von Adrenalin.

(I. Mitteilung über Studien auf dem Gebiete der Phenylalkanolamine.)

Von

H. Bretschneider.

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Innsbruck.*

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

Durch Acylierung von körpereigenen und körperfremden therapeutisch wichtigen Verbindungen lassen sich bekanntlich bedeutsame Änderungen in pharmakologischer Hinsicht erzielen, und zwar sowohl was die Änderung der Wirkungsdauer als auch was die Änderung der Wirkungsqualität betrifft. Es sei hier nur kurz an folgende, am Sauerstoff acylierte Stoffe erinnert: Acetylcholin, Acetylneurin (Vitamin B₁), Tokopherolacetat; ferner die veresterten Steroidhormone Oestradiolbenzoat, Testosteronpropionat und Desoxycorticosteronacetat. Als körperfremder Stoff sei das Diacetylmorphin, als am Stickstoff acetylierte Verbindung das bekannte Sulfonamid Albucid erwähnt.

Merkwürdigerweise sind vom Adrenalin (Formel I) dem am längsten bekannten Hormon, fast keine kristallisierten Acylderivate beschrieben worden; unseres Wissens ist nur ein 3,4,N-Tribenzolsulfoderivat des Adrenalins bekannt, welches vor langer Zeit von *Friedmann*¹ dargestellt wurde. *Öppinger* und *Vetter*² beschreiben ein Tetra-(2,4-dichlorbenzoyl)-1-adrenalin, während *Kanao*³, ausgehend von dem schwer zugänglichen Diacetoxy-protocatechu-aldehyd, ein 3,4-Diacetyl-adrenalin-hydrochlorid synthetisierte. Gut definierte, kristallisierte und eventuell für thera-

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

¹ Chem. Zbl. 1906 II, 1618; v. *Fürth*, Mh. Chem. 24, 278 (1903).

² Med. u. Chem. IV, 363 (1942), Verlag Chemie.

³ J. pharmac. Soc. Japan 49, 3 (1929); vgl. Chem. Zbl. 1929 I, 2974.

peutische Zwecke in Betracht kommende Acetyl- oder Benzoylderivate sind, ausgehend vom Adrenalin oder Adrenalon selbst, anscheinend noch nicht dargestellt worden.

Zur Darstellung des racemischen Tetraacetyl-adrenalins (Formel II) wurde Adrenalinbase der Einwirkung von Essigsäureanhydrid und Pyridin bei Raumtemperatur unterworfen (Versuch 1). Bei der Aufarbeitung des Ansatzes muß die besonders im alkalischen Medium sehr leicht eintretende Verseifung der Phenolacetylgruppen berücksichtigt werden. Nur unter dieser Voraussetzung gelingt es in guter Ausbeute, ein neutrales, harzartiges Reaktionsprodukt zu fassen, das aus verschiedenen organischen Lösungsmitteln, jedoch nicht immer ganz leicht kristallisiert. Die feinen, bei 103 bis 105° schmelzenden Nadelchen geben die für die Formel des Tetraacetates $C_{17}H_{21}O_7N$ stimmenden Analysenwerte. Die Verbindung ist bei Zimmertemperatur in Wasser zu etwa 1 : 1000 löslich und kann bei gutem Hochvakuum unzersetzt destilliert werden. Dies steht im scharfen Gegensatz zum Verhalten der freien Adrenalinbase, welche unter gleichen Bedingungen völlige Zersetzung erleidet.

Ein Umwandlungsprodukt des Tetraacetyl-adrenalins, das *3,4,N-Triacetoxy-phenyl-vinyl-methylamin* (Formel III), das als Bezugssubstanz für weitere Arbeiten eine gewisse Bedeutung erlangte, wurde erhalten, als man das Adrenalin-tetraacetat enthaltende Rohprodukt der Essigsäureanhydrid-Pyridin-Einwirkung bei schlechterem Vakuum (etwa 5 mm) der Destillation unterwarf (Versuch 2). Es wird dabei die in der Seitenkette befindliche O-Acetylgruppe als Essigsäure abgespalten. Denn die Analyse der bei 112° schmelzenden Verbindung, deren Reinigung vielleicht infolge der Beimengung eines Stereomeren etwas langwierig ist, gibt die der Formel $C_{15}H_{17}O_5N$ entsprechenden Werte. Die neutral reagierende Verbindung ist in Wasser sehr schwer löslich. Gegen Tetranitromethan und Kaliumpermanganat in Aceton zeigt sich qualitativ ein deutlich ungesättigtes Verhalten, welches quantitativ sich durch die Hydrierung am Palladium-Kohlekontakt feststellen ließ. Die Aufarbeitung der Hydrierung ergab einen bei 109 bis 111° schmelzenden Stoff, welcher im Gemisch mit dem Ausgangsmaterial eine deutliche Schmelzpunktdepression zeigte, sich aber bei der Mischprobe mit dem aus *Epinin* (Formel X) und Essigsäureanhydrid erhaltenen gleich hoch schmelzenden *3,4,N-Triacetoxy-epinin* = β -(3,4-Diacetoxy-phenyl)-acetyl-methylamino-aethan (Formel IX) als identisch erwies (Versuch 3).

Im Zusammenhang mit dem eben erwähnten *3,4,N-Triacetoxy-phenyl-N-methyl-vinyl-amin* sei ein anderer ungesättigter Körper besprochen, welcher bei verschiedenen Reaktionen, stets jedoch nur in geringer Ausbeute, erhalten wurde; erstmals wurde er nach einer Reaktion von Essigsäureanhydrid mit Adrenalin (ohne Pyridin) beobachtet (Versuch 4). Die unter Zersetzungs-

erscheinungen verlaufende Destillation (bei 2 mm) der aus bicarbonatalkalischer Lösung gewonnenen ätherlöslichen Anteile der Reaktion lieferte ein bei 200° Badtemperatur übergelendes Harz, aus welchem in geringer Ausbeute ein bei 176 bis 177° schmelzendes Kristallinat isoliert werden konnte. Obwohl die Arbeiten über diese Verbindung aus äußeren Gründen noch nicht abgeschlossen werden konnten, sei das bisher vorliegende Material und die sich daraus für die Konstitution der Verbindung ergebenden Vermutungen mitgeteilt. Die Verbindung verhält sich bei der qualitativen Prüfung auf ihren Sättigungszustand gegen Tetranitromethan und Kaliumpermanganat in Aceton so ungesättigt wie das vorhin beschriebene 3,4,N-Triacetoxy-phenyl-N-methyl-vinyl-amin und zeigt wie dieses keine basischen Eigenschaften, muß also am Stickstoff acyliert sein. Die C,H,N-Analyse stimmt besser auf die Formel $C_{13}H_{15}O_4N$ als auf die um einen Acetylrest reichere Formel $C_{15}H_{17}O_5N$, welche der Analyse nach aber doch noch nicht ganz auszuschließen ist. Durch Essigsäureanhydridbehandlung und anschließende Vakuumdestillation läßt sich die Verbindung in das 3,4,N-Triacetoxy-phenyl-vinylmethylamin überführen. Sollte die Formel $C_{13}H_{15}O_4N$ für die bei 177° schmelzende Verbindung zutreffend sein, so erfolgte bei der Essigsäureanhydridbehandlung eine Acetylierung, und zwar wahrscheinlich am Sauerstoff, da das Ausgangsmaterial, wie wir annahmen, am Stickstoff ja bereits acetyliert ist. Die Verbindung sollte demnach ein 3-Oxy-4,N-Diacetoxy-phenyl-N-methyl-vinyl-amin sein oder die stellungsisomere 3,N-Diacetoxy-4-oxy-Verbindung (Formel IV). Die mögliche Bildungsweise einer solchen Verbindung sei vorerst nicht diskutiert, noch auch mögliche andere Konstitutionsformeln, die uns derzeit aber weniger wahrscheinlich erscheinen (Versuch 4).

Im Anschluß seien einige Versuche besprochen, die mit dem Ziel unternommen wurden, *partiell am Sauerstoff acetylierte* Verbindungen des Adrenalins oder seiner Ketobase dem Adrenalon (Formel V) herzustellen, obgleich das Ziel eigentlich nicht erreicht wurde. Es fiel nämlich dabei für spätere Arbeiten wesentliches Beobachtungsmaterial an. Als Hauptursache, welche die Isolierung partiell acetylierter Verbindungen vereitelte, wurde die Tatsache erkannt, daß in unseren Reaktionsprodukten Gemische verschieden weit acetylierter Verbindungen vorlagen; die Trennung derselben über die Chlorhydrate mit ihren zur Charakterisierung nicht sehr geeigneten Zersetzungspunkten ist nicht leicht, in gleichem ist eine Trennung nach Umwandlung in Basen infolge der leichten Verseifbarkeit der Phenolacetylgruppen und obendrein infolge des Eintretens von Acylwanderungen O—N schwierig durchzuführen. Wird hingegen die Bildung eines einheitlichen Reaktionsproduktes forciert, so tritt auch Acylierung am salzartig gebundenen Stickstoff ein.

Zum Beispiel wurde bei der Acetylierung von Adrenalonhydrochlorid (V) mit Acetylchlorid, welche infolge der Schwerlöslichkeit des Chlorhydrates im Acetylchlorid beim Kochpunkt desselben nur langsam vor sich geht, nach völligem Umsatz das nicht mehr basische 3,4,N-Triacetyl-adrenalon (Formel VI) vom Schmp. 114° erhalten, das auch einfacher durch Kochen der Base mit Essigsäureanhydrid herzustellen ist (Versuch 5). Es tritt also schon bei 50° eine Verdrängung der gebundenen

Salzsäure durch den Acetylrest ein, ein Vorgang, welcher von *Franzen*⁴ direkt zur Darstellung von N-Acylverbindungen aus den Aminochlorhydraten in allerdings anderen Körperklassen benutzt wurde.

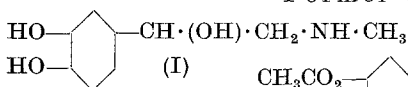
Einen gewissen Erfolg bei den Versuchen, eine partielle Acylierung am Sauerstoff zu erzielen, brachte die kurze Einwirkung von Acetylchlorid auf Adrenalinbase, welche infolge der günstigeren Löslichkeit des Adrenalins in wesentlich früherer Zeit abgebrochen werden konnte als beim vorhin beschriebenen Versuch mit Adrenalinhydrochlorid (Versuch 6). Es gelang durch direkte Kristallisation des zur Trockene verdampften Reaktionsgemisches aus Aceton das Hydrochlorid des 3,4-Diacetoxy-phenyl-N-methylamino-methyl-chlormethan (Formel VII) in einer Ausbeute von zirka 25% isolieren. Die bei 194° unter Zersetzung schmelzende Substanz gibt Analysenwerte, die der Formel $C_{13}H_{17}O_4NCl_2$ entsprechen, und zeigt Reaktionen, die mit der ihr zugeteilten Formel übereinstimmen. So läßt sie sich mit Kaliumacetat und Essigsäureanhydrid in das oben erwähnte Tetraacetyl-Derivat des Adrenalins (Formel II) überführen. Nach Kochen mit Pyridin und Essigesterextraktion des mit Wasser und Kaliumbikarbonat aufgenommenen Eindampfrückstandes dieser Reaktion kann aus dem Extrakt der gleichfalls schon erwähnte olefinische Körper vom Schmp. 177° der vermuteten Konstitution (Formel IV) erhalten werden. Ein anderes Umwandlungsprodukt des Chlorhydrochlorides, welches bei 175° schmilzt, konnten wir aus länger gestandenen Mutterlaugen der Umkristallisation aus Methanol-Essigester herausarbeiten. Die Konstitution dieser, durch ihre tiefgrüne Eisenchloridreaktion sich als Brenzcatechinderivat erweisenden Verbindung ist nach dem Schmelzpunkt, der Analyse als die eines Adrenalin-O-methyl-aether-hydrochlorides (Formel XI) anzugeben. Ein gleich hoch schmelzender Stoff wurde von *Öppinger* und *Vetter*² durch Einwirkung von Salzsäure und Methylalkohol auf das Adrenalin erhalten. — Weitere Umsetzungen des ungem. reaktionsfähigen 3,4-Diacetoxy-phenyl-N-methylamino-methyl-chlormethan-hydrochlorides und eine ergiebigere Darstellungsmethode für diese und andere analoge Verbindungen soll Gegenstand einer späteren Mitteilung sein.

Die weitere Untersuchung der bei der Einwirkung von Acetylchlorid auf Adrenalin erhaltenen Reaktionsprodukte erfolgte nach der Abtrennung des eben beschriebenen Chlorhydrochlorides vom Schmp. 194° durch Verdampfen der Acetonmutterlauge, Aufnahme des Trockenrestes in Wasser und Isolierung der aus kongosaurer, hernach aus der bicarbonat-alkalisch gemachten Lösung extrahierbaren Anteile mit Essigester. Die

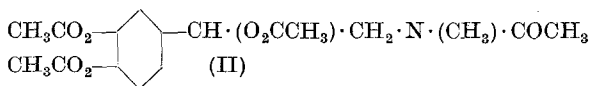
⁴ Ber. dtsch. chem. Ges. 42, 2465 (1909).

nichtbasische Fraktion war ein Harz, aus welchem sich nach Acetylierung und Destillation ein kristalliner Stoff gewinnen ließ, welcher sich als identisch mit dem oben erwähnten 3,4,N-Triacetoxy-phenyl-N-methylvinyl-amin vom Schmp. 112° (Formel III) zeigte. — Die basische Fraktion stellte ebenfalls ein Harz vor, aus welchem sich durch direkte Kristallisation eine Verbindung isolieren ließ, die analysenrein bei 104 bis 105° schmolz. Die Mischprobe mit dem ähnlich schmelzenden Tetraacetyl-derivat des Adrenalins sowie mit dem Olefin vom Schmp. 112° (Formel III) ergibt deutlich die Verschiedenheit der Stoffe. Die nähere Untersuchung ergab nun überraschenderweise, daß die neue Verbindung im Widerspruch zu ihrer Isolierung keine basischen Eigenschaften mehr besitzt. Qualitative Reaktionen für eine Doppelbindung wurden nicht gegeben. Die Analyse lieferte gut stimmende Werte für eine Summenformel $C_{15}H_{19}O_6N$. Die Verbindung ist bei gutem Hochvakuum unzersetzt destillierbar, das durch Kochen mit Essigsäureanhydrid erhaltene rohe Acetylprodukt derselben lieferte hingegen bei der Destillation unter 1 mm Druck und anschließender Kristallisation das oft erwähnte Olefin von Formel III. Auf Grund dieser Befunde nehmen wir für diese Verbindung die Konstitution eines 3,4,N-Triacetoxy-adrenalins der Formel VIII an. Der Gang der Gewinnung dieses Stoffes macht es wahrscheinlich, daß seine Vorstufe das hier nicht isolierte und in einer späteren Mitteilung zu beschreibende 3,4-O-Triacetoxy-adrenalin-hydrochlorid ist, das beim Alkalisieren seiner wäßrigen Lösung eine Acylwanderung in das 3,4-N-Triacetoxy-adrenalin erfährt, welches in den Essigester gelangt. In einer anderen Arbeit soll auf weitere Analogiefälle ähnlicher Acylwanderungen O—N zurückgekommen werden, die an Basen dieser Art oftmals von Bruckner⁵ beobachtet wurde. Sollte die hier gebrachte Vermutung richtig sein, so wirkt das Acetylchlorid auf das Seitenkettenhydroxyl nicht nur chlorierend, sondern auch normal acetylierend ein. — Die Mutterlaugen des 3,4-N-Triacetyl-adrenalins gaben bei der Destillation im Hochvakuum ein Öl, aus welchem sich in schlechter Ausbeute die oben besprochene olefinische Verbindung vom Schmp. 178° herausarbeiten ließ. Über ihre Entstehung läßt sich vor der genauen Festlegung ihrer Konstitution noch kein Bild machen.

Formel-Übersicht.

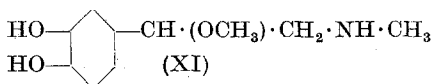
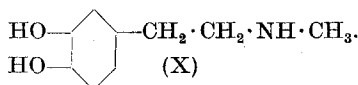
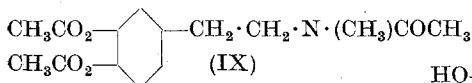
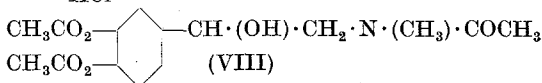
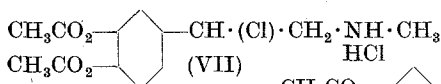
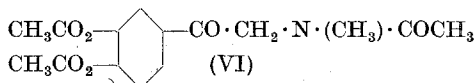
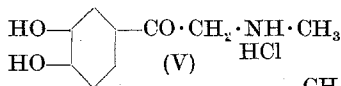
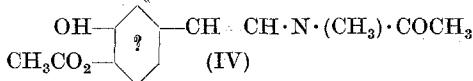
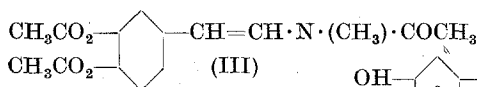


(I)



(II)

⁵ J. prakt. Chem. 143, 287 (1935); 148, 118 (1937); Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 273, 372 (1935); Liebigs Ann. Chem. 518, 226 (1935).



Experimenteller Teil.

Versuch 1. Rac. Tetraacetyl-adrenalin (II).

5,49 g rac. Adrenalinbase wurden in 30 ccm abs. Pyridin suspendiert und unter Kühlung mit 20 ccm Essigsäureanhydrid versetzt. Das Gemisch blieb 3 Tage bei Raumtemperatur stehen. Der darauf bei 40° Badtemperatur und 1 mm Vakuum hergestellte Eindamprest wurde mit 10 ccm Wasser bei 20° gelöst und die Lösung unter Kühlung mit 2,8 ccm eiskalter Salzsäure (konz. Salzsäure mit gleichem Vol. Wasser verdünnt) auf deutlich kongosaure Reaktion gebracht. Man sättigte mit festem Ammonsulfat und zog unter ständiger Einhaltung der kongosauren Reaktion 4mal mit 30 ccm Benzol aus. Die vereinigten Benzol-auszüge wurden mit angesäuerter gesättigter Salzlösung, darauf mit kalter halbgesättigter Kaliumbicarbonatlösung geschüttelt. Die Bicarbonatauszüge wurden nach Sättigung mit Salz mit Benzol rückgeschüttelt. Die getrocknete Benzollösung hinterließ ein Harz, welches bei 100° und 1 mm von den letzten Resten Lösungsmittel befreit worden war. 9,93 g Rohprodukt. Die Kristallisation des Rohproduktes gelingt nur, wenn man sich genau an obige Vorschrift seiner Gewinnung hält. Als Kristallisationsmittel eignen sich Gemische von Alkohol, Methylalkohol oder Aceton mit Äther. 9,93 g Rohprodukt aus 10 ccm abs. Al-

kohol und 40 ccm Äther kristallisiert, ergaben 8,9 g Kristalle, welche bei 102 bis 103° schmolzen (Ausbeute 84% d. Th.). Zur Analyse wurde aus Aceton-Äther umgelöst, worauf der konstante Schmp. von 103 bis 105° korr. erreicht wurde.

Die Verbindung zeigt keine Eisenchloridreaktion (Beweis für Veresterung des Brenzcatechinanteiles) und erweist sich gesättigt gegen Tetranitromethan. Sie ist leicht löslich in Essigester, Aceton und Benzol, mäßig schwer in Methanol und sehr schwer in Äther. Sie kann aus der 10fachen Menge heißen Wassers umgelöst werden, ohne daß in größerem Ausmaß Verseifung zu beobachten wäre. Bei Zimmertemperatur beständige wäßrige Lösungen lassen sich aber nur in einer Konzentration von 1 : 1000 bereiten.

Die Hochvakuumdestillation des Tetraacetates läßt sich im Kugelrohr bei einem Vakuum von 10^{-3} mm und einer Luftbadtemperatur von 150 bis 170° durchführen, wobei es als farbloses Öl ohne Zersetzungserscheinungen destilliert. Das mit Hilfe von Aceton-Äther kristallisiert erhaltene Destillat erweist sich als unverändertes Ausgangsmaterial. Rac. Adrenalinbase erleidet unter denselben Versuchsbedingungen völlige Zersetzung.

$C_{17}H_{21}O_7N$ Ber. C 58,11, H 6,03, N 3,99 Gef. C 58,27, H 6,04, N 3,92.

Vorversuche zur partiellen Verseifung der O-Acetylgruppen im Tetraacetyl-adrenalin führten zu keinen kristallinen Reaktionsprodukten. Es zeigte sich, daß unter ganz milden Verseifungsbedingungen (Kaliumbicarbonat in Wasser-Methanol) und Zimmertemperatur die Phenacetylgruppen schon freigelegt werden unter Bildung von in Wasser schwer löslichen, leicht aber in Soda löslichen amorphen Produkten. Bei erhöhter Temperatur werden aber in Wasser leicht lösliche Reaktionsprodukte erhalten. Alle Verseifungsprodukte sind in mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmitteln, wie Essigester, Äther oder Benzol, schwer löslich.

Versuch 2. 3,4,N-Triacetoxy-phenyl-vinyl-methylamin (III).

1,83 g Adrenalinbase wurden mit 10 ccm Pyridin und 6,21 ccm Essigsäureanhydrid wie oben beschrieben, umgesetzt. Nach Stehen über Nacht wurde die Reaktionslösung 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt und anschließend im Vakuum von 10 mm und schließlich 1 mm die leicht flüchtigen Bestandteile des Reaktionsgemisches vertrieben. Das zurückbleibende Harz wurde mit 20 ccm lauem Wasser gelöst und die gegen Lackmus schwach sauer reagierende Lösung mit 5 g Kaliumbicarbonat versetzt. Man schüttelte mit Benzol aus, trocknete die Lösung der Reaktionsprodukte und erhielt 3,38 g an rohem Acetylprodukt als Eindampfrest. Das Produkt enthielt Spuren von Pyridin und konnte

nicht zur Kristallisation gebracht werden, auch auf Impfen mit den nach der Vakuumdestillation wie folgend erhaltenen Kristallen der Verbindung III.

2,11 g des rohen Acetylproduktes wurden in einem Kugelrohr im Vakuum von 1 mm destilliert. Man erhielt bei einer Luftbadtemperatur von 220 bis 230° 1,46 g eines gelben Öles, welches aus wäßrigem Methanol umgelöst kristallisierte. 0,99 g vom Schmp. 105 bis 107°. Durch wiederholtes Umlösen aus abs. Methanol und abs. Äther, schließlich aus Äther allein im Extraktionsapparat, konnte der Schmelzpunkt auf 110 bis 112° erhöht werden. Eine nochmalige Kristallisation ließ ihn unverändert.

$C_{15}H_{17}O_5N$ Ber. C 61,84, H 5,88, N 4,80 Gef. C 61,56, H 6,12, N 4,91.

Acetylbestimmung:

$C_{15}H_{17}O_5N$ Ber. CH_3CO 44,3 Gef. 41,5.

Die Verbindung ist recht leicht löslich in Aceton, Chloroform und Benzol, schwerer in Methanol und Alkohol und recht schwer in Äther. Auch heißes Wasser vermag sie aufzunehmen. — Eine Eisenchloridreaktion wird von der Verbindung nicht gegeben.

Qualitative Prüfung des Sättigungszustandes: Die auffällige Beobachtung, daß das rohe Acetylprodukt vor der Destillation auch auf Impfen mit den aus dem Destillat gewonnenen Kristallen nicht ansprach, ließ vermuten, daß die Kristalle ihre Bildung einer während der Destillation eingetretenen Zersetzung verdanken. Tatsächlich zeigte sich, daß die Kristalle gegen Permanganat und Aceton sich stark ungesättigt erwiesen im Gegensatz zu dem nicht destillierten Rohprodukt. Auch Tetranitromethan gibt mit den Kristallen eine deutliche Braunfärbung.

Versuch 3. Hydrierung des 3,4,N-Triacetoxy-phenyl-vinyl-methylamin zu 3,4,N-Triacetoxy-epinin = β -(3,4-Diacetoxy-phenyl)-acetyl-methyl-amino-aethan (IX).

582,7 mg 3,4,N-Triacetoxy-phenyl-vinyl-methylamin wurden in 10 ccm Eisessig an 600 mg vorhydriertem Palladium-Kohle-Katalysator in einem Apparat zur quantitativen Hydrierung hydriert. In 5 Stunden wurde die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff bei Zimmertemperatur aufgenommen, worauf die Hydrierung zum Stillstand kam. Zur Aufarbeitung wurde die vom Katalysator befreite Lösung im Vakuum zur Trockene verdampft und der Rückstand bei 10^{-3} mm und einer Luftbadtemperatur von 160 bis 170° im Kugelrohr destilliert. Das kristallin erstarrte Destillat zeigt einen Schmp. von 109 bis 110° (*Kofler*). Die Mischprobe mit dem sehr ähnlich schmelzenden Ausgangsmaterial zeigt eine deutliche Depression (91 bis 97°).

Eine identische Verbindung wurde durch Acetylierung von Epininbase (X) erhalten: 150 mg Epininbase wurden mit 3 ccm Essigsäure-

anhydrid 2 Stunden im Ölbad von 150° erhitzt. Der Eindampfrückstand wurde darauf, wie vorhin beschrieben, im Kugelrohr destilliert. Auch hier erstarrte das Destillat kristallin und zeigte einen Schmp. von 109 bis 111°. Die Mischprobe mit der gleich schmelzenden, durch Hydrierung des Olefins erhaltenen Verbindung lag bei derselben Temperatur.

Versuch 4. Aus Adrenalin erhaltene Verbindung
Schmp. 177° (IV?).

0,91 g rac. Adrenalinbase wurden in 2,8 ccm Essigsäureanhydrid bei 70° eingetragen und in einer CO₂-Atmosphäre weitere 7½ Stunden erhitzt. Man stellte darauf den Eindampfreist im Vakuum her und gab zur Zerstörung von Anhydridresten 2 ccm Alkohol zu. Der wiederhergestellte Eindampfreist zeigte keine Eisenchloridreaktion. Zur Aufarbeitung wurde in etwa 8 ccm Wasser gelöst, die Lösung mit Kaliumbicarbonat übersättigt und sofort mit Äther erschöpft. 960 mg Ätherauszug, welcher anscheinend nur an Stickstoff acylierte Verbindungen enthält, da weder mit Pikrinsäure noch mit Perchlorsäure Fällungen gegeben wurden. Zur Gewinnung der Kristalle vom Schmp. 177° wird der Ätherauszug bei 2 mm Vakuum im Kugelrohr bei einer Luftbadtemperatur von 190 bis 220° destilliert. Aus 560 mg Harz konnten 370 mg Destillat erhalten werden. Dieses wurde aus Äther-Aceton kristallisiert und ergab 120 mg vom Schmp. 168 bis 169°. Wiederholte Kristallisation aus Essigester-Aceton, schließlich Alkohol und Aceton erhöhte den Schmp. auf 176 bis 177°, wobei aber schon bei 165° ein leichtes Sintern zu bemerken war. Dieses Produkt gelangte zur Analyse.

C₁₃H₁₅O₄N Ber. C 62,64, H 6,07, N 5,62.

C₁₅H₁₇O₅N Ber. C 61,84, H 5,88, N 4,80.

Gef. C 62,18, H 6,20, N 5,53.

Die Verbindung zeigte keine deutliche Farbreaktion mit Eisenchlorid und ist in 7%iger Salzsäure unlöslich. Kaliumpermanganat in Aceton wird von ihr rasch reduziert und mit Tetranitromethan und Chloroform wird eine starke Braunfärbung gegeben.

Umwandlung der Verbindung vom Schmp. 177° in das 3,4,N-Triacetoxy-phenyl-vinyl-methylamin (III): 100 mg der Verbindung Schmp. 177° wurden im Kugelrohr bei 2 mm im Luftbad destilliert, wobei anscheinend geringe Zersetzungserscheinungen auftraten. Das anfänglich wasserhelle Destillat wird nämlich etwas gelblich. Tatsächlich zeigten die aus dem Destillat nach Umlösen aus Aceton-Äther erhaltenen Kristalle einen tieferen Schmp. von 150 bis 155°. Die Acetylierung der in einer Ausbeute von 70 mg erhaltenen Kristalle mit Essigsäureanhydrid (3½ Stunden bei 100°) und anschließende Destillation des Eindampfrückstandes bei

2 mm lieferte ein Öl, das aus Aceton-Äther kristallisiert wurde. Man erhielt 60 mg vom Schmp. 108 bis 109°, identisch mit dem oben beschriebenen 3,4,N-Triacetoxy-phenyl-vinyl-methylamin.

Versuch 5. Einwirkung von Acetylchlorid auf Adrenalonhydrochlorid (V), Bildung von 3,4-N-Triacetyl-adrenalon.

1,10 g Adrenalonhydrochlorid, 10 ccm Acetylchlorid wurden bis zum völligen Umsatz des Ausgangsmaterials (78 Stunden) Rückfluß gekocht. Darauf stellte man den Trockenrest her (1,65 g). — 1,26 g des Eindampfrückstandes wurden mit 5 ccm Wasser aufgenommen und die kongo-saure Lösung mit Essigester erschöpft. Man erhielt 1,19 g nichtbasische Anteile in zunächst amorpher Form. Durch Umlösen aus Aceton-Äther, schließlich aus abs. Äther im Extraktionsapparat, erhielt man das Acetylprodukt kristallisiert vom Schmp. 112 bis 114°. Das Triacetat ist leicht löslich in Aceton und Eisessig, ziemlich schwer in Alkoholen und Essigester und noch schwerer in Äther.

Bequemer kann dieselbe Verbindung durch Erhitzen von Adrenalonbase mit Essigsäureanhydrid hergestellt werden: 4,8 g Adrenalonbase wurden mit 15 ccm Essigsäureanhydrid 2½ Stunden auf 125 bis 130° Badtemperatur in einer CO₂-Atmosphäre erhitzt und dann wurde das Reaktionsgemisch zur Trockene verdampft. Durch Umlösen aus Aceton-Essigester erhielt man 7,07 g Triacetylprodukt, welches identisch mit der vorher beschriebenen Verbindung war. (Bei tiefer gehaltener Reaktionstemperatur von etwa 80° ließ sich das Triacetylprodukt in derselben Zeit noch nicht isolieren.)

C₁₅H₁₇O₆N Ber. N 4,56, CH₃CO 42,03 Gef. N 4,76, H₃CO 34,6.

Versuch 6. Einwirkung von Acetylchlorid auf Adrenalinbase (I). Bildung von 3,4-Diacetoxy-phenyl-N-methylaminomethyl-chlormethan-hydrochlorid (VII) und 3,4,N-Triacetoxy-adrenalin (VIII) und Umwandlungsprodukten derselben.

10 g rac. Adrenalinbase wurden mit 100 ccm Acetylchlorid übergossen, wobei schwache Erwärmung und Zusammenbacken der Masse eintrat. Man ließ 10 Minuten stehen und erwärmte darauf unter Rühren am Rückflußkühler bei 50° Badtemperatur 50 Minuten. Nach dieser Zeit lag klare Lösung vor und die Eisenchloridreaktion des Ausgangsmaterials wurde von einer verdampften Probe nicht mehr gegeben. Man verdampfte sofort das überschüssige Acetylchlorid bei 12 mm und 50° Badtemperatur. Der zurückbleibende Syrup, welcher Kristallisationstendenz zeigte, wurde mit 25 ccm Aceton warm digeriert. Die äußerst feine Kristallisation des Hydrochlorides des 3,4-Diacetoxy-phenyl-N-methylaminomethyl-chlormethan (VII) mußte abgeschleudert, mit Aceton gewaschen und auf Ton über Kali getrocknet werden.

4,68 g Rohprodukt. Zur Analyse wurden 1 g in 10 ccm Methanol gelöst, filtriert, das Filtrat mit 20 ccm Essigester versetzt und im Vakuum bis zur starken Kristallisation in gelinder Wärme eingengt. Nach Wiederholung dieser Maßnahme erhielt man 450 mg vom Schmp. 193 bis 194° unter Zersetzung. Die in Wasser leicht lösliche Verbindung gibt mit Pikrinsäure eine Fällung.

$C_{13}H_{17}O_4NCl_2$ Ber. C 48,46, H 5,32, Cl 22,01 Gef. C 48,64, H 5,41, Cl 21,41.

Aus den Mutterlaugen der Umkristallisation des Chlorhydrochlorides konnte einmal eine Verbindung isoliert werden, die aus Alkohol umkristallisiert einen Schmp. von 175° zeigte. Die tiefgrüne Eisenchloridreaktion deutet auf einen unveresterten Brenzcatechinrest, mit Pikrinsäure gibt die in Wasser leicht lösliche Verbindung keine Fällung und verhält sich demnach wie Adrenalin und nicht wie das eben beschriebene Chlorhydrochlorid. Nach Analyse und Eigenschaften muß das von Öppinger und Vetter² beschriebene Methylaether-adrenalin-hydrochlorid der Formel XI vorliegen.

$C_{10}H_{16}O_3NCl$ Ber. C 51,37, H 6,90, N 6,00, Cl 15,18.

Gef. C 51,78, H 6,76, N 5,79, Cl 14,91.

Überführung des 3,4-Diacetoxy-phenyl-N-methylamino-methyl-chlor-methan-hydrochlorides (VII) in das Tetraacetyl-adrenalin (II). 640 mg Chlorhydrochlorid (VII) wurden mit 3 ccm Essigsäureanhydrid und 600 mg geschmolzenem Kaliumacetat 2 Stunden im Ölbad von 75° erhitzt. Man verdünnte den erkalteten Ansatz mit abs. Äther und filtrierte die ausgeschiedenen Salze ab. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockene verdampft und hinterließ 817 mg eines Harzes, welches folgende Reaktionen zeigte: Keine Basizität gegen wäßrige Pikrinsäure, gesättigten Zustand gegen Kaliumpermanganat und Aceton im Vergleich mit dem Olefin vom Schmp. 112° (III), keine Reaktion auf Halogen und freie Phenolgruppen. Zur Zerstörung von Essigsäureanhydridresten wurde mit Wasser versetzt und längere Zeit geschüttelt. Darauf machte man das Gemisch mit Salzsäure kongosauer und erschöpfte mit Essigester. Die Essigsterauszüge wurden sauer und schließlich neutral gewaschen. Man erhielt so 590 mg nichtbasische Anteile, welche dieselben qualitativen Reaktionen wie das Rohprodukt zeigten. Durch Umkristallisation des Harzes aus Aceton-Äther erhielt man 394 mg Kristalle vom Schmp. 99 bis 101°, welche sich nach der Mischprobe mit dem im Versuch I beschriebenen Tetraacetyl-adrenalin (II) als identisch erwiesen. Als man bei einem ähnlichen Ansatz das Filtrat der Kaliumsalze ohne Abtrennung bei 1 mm Vakuum der Destillation direkt unterwarf, erhielt man das 3,4,N-Triacetoxy-phenyl-vinyl-methylamin (III).

Überführung des 3,4-Diacetoxy-phenyl-N-methylamino-methyl-chlor-methan-hydrochlorides (VII) in das Olefin vom Schmp. 177° (IV?). 966 mg

Chlorhydrochlorid wurden in 3 ccm Pyridin kochend leicht gelöst und 30 Minuten in gelindem Sieden gehalten. Man stellte den Trockenrest her, verrieb ihn mit Eiswasser und zog nach Kaliumbicarbonatzugabe mit Essigester aus. Man erhielt 668 mg eines Harzes, welches keine Reaktion auf Halogen, wohl aber auf Phenolgruppen mit Eisenchlorid zeigte. Durch Umlösen aus Aceton-Äther erhielt man 111 mg Kristalle vom unkor. Schmp. 169°, welche sich als identisch mit der im Versuch 4 aus Essigsäureanhydrid und Adrenalin erhaltenen Verbindung vom Schmp. 177° erwiesen. Kürzere Kochdauer scheint die Ausbeute zu erhöhen, doch konnte der Versuch nicht mehr aufgearbeitet werden.

Aufarbeitung der Mutterlaugen des bei der Einwirkung von Acetylchlorid auf Adrenalin erhaltenen 3,4-Diacetoxy-phenyl-N-methylamino-methyl-chlormethan-hydrochlorides. Die verdampften Aceton-Mutterlaugen des Chlorhydrochlorides wurden mit 35 ccm Eiswasser bis zur Lösung geschüttelt und darauf bei eingehaltener kongosaurer Reaktion mit Essigester erschöpft. Die mit festem Bicarbonat entsäuerten Essigester-auszüge hinterließen 2,16 g *nichtbasische Anteile* als Harz. Qualitativ ließ sich ein Chlorgehalt, aber keine Verseifung der Phenacetoxygruppen feststellen. Die Reaktion gegen Tetranitromethan fiel positiv aus. Nach 3stündigem Erwärmen mit überschüssigem Essigsäureanhydrid auf 100° und anschließender Destillation des von Essigsäureanhydrid befreiten Produktes im Vakuum von 1 mm erhielt man aus 2,16 g Rohharz 1,26 g Destillat, welches nach wiederholtem Umlösen aus Essigester-Äther und Aceton-Äther schließlich 150 mg Kristalle vom Schmp. 100 bis 105° lieferte. Die Kristalle waren nach der Mischprobe identisch mit dem Olefin vom Schmp. 112° (III).

Isolierung des 3,4,N-Triacetyl-adrenalins (VIII). Zur Isolierung der basischen Anteile aus den Mutterlaugen des Chlorhydrochlorides nach der oben besprochenen Entfernung der nichtbasischen Fraktion wurde die stets kalt und kongosauer gehaltene wäßrige Lösung auf festes Kaliumbicarbonat gegossen und sofort mit Essigester erschöpft. Man erhielt 8,25 g Harz in dieser Fraktion. Die qualitativen Reaktionen dieses Rohproduktes zeigten einen deutlichen Halogengehalt, Basizität gegen Pikrinsäure und schwach positive Eisenchloridprobe auf Phenolhydroxyle. In 4%iger Schwefelsäure ist das Harz im Gegensatz zu der nichtbasischen Rohfraktion besser löslich.

7,04 g des Harzes wurden aus Äther-Aceton kristallisiert. Man erhielt 2,56 g Kristalle vom Schmp. 97 bis 99°. Nochmalige Kristallisation aus Aceton und Aceton-Äther erhöhte den Schmp. auf 104 bis 105°. Die Mischprobe mit dem oben beschriebenen Tetraacetyl-adrenalin (II) vom Schmp. 103 bis 105° zeigte deutliche Depression, in gleichem die Mischprobe mit dem bei 112° schmelzenden 3,4,N-Triacetoxy-phenyl-vinyl-methylamin (III). Die Verbindung ist sehr leicht löslich in Aceton,

wenig in Essigester und noch weniger in Äther. In heißem Wasser ist sie relativ gut mit neutraler Reaktion löslich und scheidet sich schwer daraus wieder ab. Aus der wäßrigen Lösung wird durch Pikrinsäure keine Fällung erzielt. Im Vergleich mit dem 3,4,N-Triacetoxyphenyl-vinyl-methylamin erweist sich die Verbindung als gesättigt gegen Tetranitromethan und Kaliumpermanganat in Aceton. Die Substanz läßt sich im Hochvakuum bei einer Luftbadtemperatur von 150 bis 175° als farbloses Öl unzersetzt destillieren, denn das Destillat lieferte aus Aceton-Äther in guter Ausbeute Kristalle desselben Schmelzpunktes, welcher sich auch nach dem Beimischen des Ausgangsmateriales nicht verändert zeigte. — Nach diesen Reaktionen und der Elementaranalyse liegt das 3,4,N-Triacetyl-adrenalin vor (VIII).

$C_{15}H_{19}O_6N$ Ber. C 58,24, H 6,19, N 4,53 Gef. C 58,13, H 6,30, N 4,70.

Überführung von 3,4,N-Triacetoxy-adrenalin (VIII) in das 3,4,N-Triacetoxy-phenyl-vinyl-methylamin. 300 mg 3,4,N-Triacetoxy-adrenalin wurden $2\frac{1}{2}$ Stunden mit Essigsäureanhydrid auf 90° erhitzt. Der Eindampfrest wurde bei 1 mm Vakuum destilliert und das bei 200° Badtemperatur erhaltene gelbe Öl (177 mg) aus Aceton-Äther umgelöst. Man erhielt 64 mg von noch unreinem 3,4,N-Triacetoxy-phenyl-vinyl-methylamin vom Schmp. 96 bis 101°, dessen Mischprobe mit dem bei 112° schmelzenden Reinprodukt bei 97 bis 103° lag.

Gewinnung des Olefins vom Schmp. 177° (IV?) aus der basischen Rohfraktion. Der Rest der basischen Rohfraktion wurde ohne das 3,4,N-Triacetoxy-adrenalin (VIII) abzutrennen bei 0,01 mm im Kugelrohr destilliert. Man erhielt aus 1,21 g Harz bei 180° Luftbadtemperatur unter Rotfärbung und Zersetzungserscheinungen 710 mg eines hochviskosen Öles, welches aus Aceton-Äther umgelöst 130 mg Kristalle ergab, deren Schmelzpunkt durch weitere Kristallisation auf 177° sich erhöhen ließ. Identisch mit der im Versuch 4 durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf Adrenalinbase erhaltenen Verbindung.