

Über die Reduktion O-acylierter Oxyphenyl-alkanonamin-Salze zu den entsprechenden Carbinolen und die weitere Acylierung derselben.

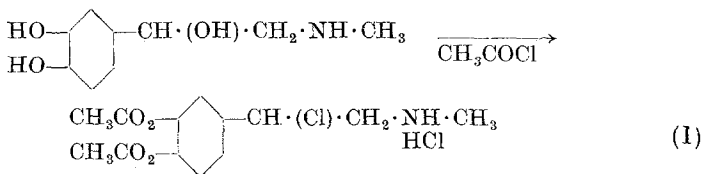
(3. Mitteilung über Studien auf dem Gebiete der Phenyl-alkanolamine)¹

Von
H. Bretschneider.

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Innsbruck.*

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

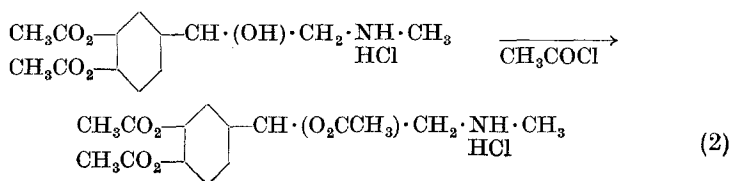
Am Ende der vorigen Mitteilung dieser Arbeitsreihe wurde erwähnt, daß das neu aufgefundene Verfahren der partiellen Acylierung an den Hydroxylgruppen von *Oxyphenyl-alkanolamin*-Derivaten („Salzacylierung“) bei solchen Verbindungen versagt, deren freie oder methylierte Phenolhydroxyle sich in 4- oder 3,4-Stellung zur Seitenkette befinden; es tritt dann nämlich ein Ersatz des Seitenkettenhydroxyls durch *Chlor* ein. Die Verhältnisse seien am typischen Beispiel des Adrenalins dargestellt:



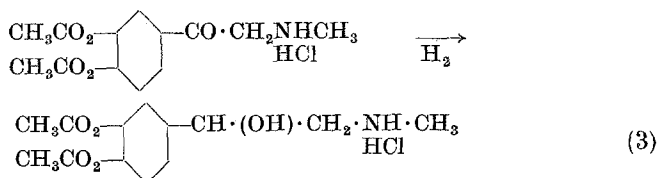
Die Gewinnung von auch am Seitenkettenhydroxyl *acylierten* Phenol-acyl-Verbindungen ist aber über einen Ausweg möglich, weil, wie hier gezeigt werden soll, die Weiteracylierung von bereits am Phenolhydroxyl acylierten Oxyphenyl-alkanolaminen nach dem Verfahren der Salzacylierung überraschenderweise *normal* vor sich geht:

* 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 1. Mitt. Mh. Chem. **76**, 355 (1947). — 2. Mitt. Mh. Chem. **76**, 368 (1947).



Der Ausweg besteht darin, daß man die am Phenolhydroxyl bereits acylierten Oxyphenyl-alkanonamin-Salze, deren Darstellung die zweite Mitteilung beschreibt, katalytisch zu den Carbinolen reduziert



und diese nach Gl. (2) weiter acyliert.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich nun mit der katalytischen Reduktion einiger nach der 2. Mitteilung dargestellter veresteter Oxyphenyl-alkanonamin-Salze zu den Phenolacylderivaten einiger bekannter therapeutisch wichtiger Oxyphenyl-alkanolamin-Derivate [wie Sympatol (Formel I), Adrenalin (Formel II) und Aludrin (Formel III)] und der weiteren Acylierung des Seitenkettenhydroxyls in diesen Verbindungen zu den Di- bzw. Tri-O-acylderivaten derselben.

Die katalytische Reduktion der veresterten Oxyphenyl-alkanonamin-Salze zu den entsprechenden Carbinolen brachte größere Schwierigkeiten, als erwartet wurde. Diese sind im folgenden begründet: Infolge der großen Unbeständigkeit der *Basen* der veresterten Aminoketone und Aminocarbinole können weder jene zur Reduktion gebracht, noch diese zur Isolierung und Reinigung benutzt werden. Alle Maßnahmen, wie Reinigung und Identifizierung müssen deshalb an den Hydrochloriden vorgenommen werden. Erfahrungsgemäß erfolgt ferner die Reduktion der Aminoketone durch Wasserstoff am Palladium-Kohle-Kontakt am besten in schwach mineral-saurer wäßriger Lösung in gelinder Wärme, sonst geht sie äußerst langsam vor sich. Gerade unter diesen Bedingungen ist aber schon eine Verseifung bzw. in Gegenwart von Alkohol eventuell Umesterung an den Phenolacylgruppen zu bemerken. In Eisessiglösung gelang es aber nicht, an den Esterhydrochloriden der Aminoketone eine Wasserstoffaufnahme zu erzielen. — Es ist daher begreiflich, daß trotz vielfacher Variation der Reduktionsbedingungen die Ausbeuten an den acylierten Oxyphenyl-alkanolamin-Salzen meist etwas zu wünschen übrig lassen.

Die allgemeinen Bedingungen, welche sich schließlich als die günstigsten erwiesen, sind folgende:

1. Verwendung einer relativ größeren Menge an Palladium-Kohle-Katalysator, der keine anorganischen Salze enthalten darf.

2. Ausführung der Hydrierung in Wasser oder wäßrigem Methanol, erst bei zu langsamem Gang Beschleunigung durch Zugabe von wenig Salzsäure oder Erhöhung der Reaktionstemperatur.

3. Möglichst schonendes Eindampfen der vom Katalysator befreiten Lösung des Hydroproduktes in irgendeinem Tieftemperaturverdampfer bis zur weitgehenden Entfernung von Wasser.

4. Isolierung der Carbinolhydrochloride durch Kristallisation des Eindampfrestes aus organischen Lösungsmitteln.

Die Konstitution der Hydrierungsprodukte, deren Schmelzpunkte infolge von Zersetzungserscheinungen nicht charakteristisch sind, ergibt sich aus der Wasserstoffaufnahme und dem Nachweis der gebildeten Carbinolgruppe durch Weiteracylierung zu den Di- bzw. Triacylhydrochloriden. Die Mischprobe der Amino-carbinol-hydrochloride mit ihrer Vorstufe, den Amino-keto-hydrochloriden zeigt aber meist überdies eine gewisse Erniedrigung an. (Im Falle des 3,4-Diacetyl-adrenalin-hydrochlorides wurde außerdem die Carbinolgruppe durch Überführung in das in der 1. Mitteilung beschriebene 3,4-N-Triacetoxy-phenyl-vinyl-methylamin bewiesen).

Als einzige in der Literatur beschriebene Verbindung, die auch von uns dargestellt wurde, fanden wir das 3,4-Diacetoxy-adrenalin-hydrochlorid (Formel IIa), welches von *Kanao*², ausgehend vom schwer zugänglichen Diacetoxy-protocatechu-aldehyd, nach der Methode von *Nagai* dargestellt wurde. Wir können die wenigen Angaben von *Kanao* bestätigen, möchten aber bezweifeln, daß die von ihm aus dem Chlorhydrat dargestellte und als Öl beschriebene Acetylbase als solche vorlag.

Die von uns dargestellten Esterhydrochloride sind in abs. trockener Atmosphäre gut haltbar. Sonst tritt allmählich Zersetzung ein, welche am Säuregeruch und der Eisenchloridreaktion leicht wahrzunehmen ist.

Wir stellten die folgenden an den Phenolhydroxylen acylierten *Oxyphenyl-alkanolamin-hydrochloride* aus den in der 2. Mitteilung beschriebenen entsprechenden acylierten Oxyphenyl-alkanonamin-hydrochloriden her, auf welche durch die beigefügte Formelzahl jener Mitteilung rückverwiesen sei:

- (Ia) 4-Essigester des Methylamino-methyl-4-oxy-phenyl-carbinols (= I = „*Sympatol*“) aus VIII,
- (IIa) 3,4-Diessigester des Methylamino-methyl-3,4-dioxy-phenyl-carbinols (= II = „*Adrenalin*“) aus IX a,
- (II b) 3,4-Dipropionsäureester des Methylamino-methyl-3,4-dioxy-phenyl-carbinols aus IX b,

² J. pharmac. Soc. Japan 49, 36 (1929).

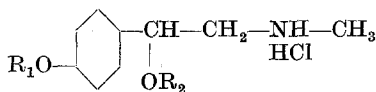
- (IIIa) 3,4-Diessigester des Isopropylamino-methyl-3,4-dioxy-phenyl-carbinols (= III = „*Aludrin*“) aus Xa,
 (IIIb) 3,4-Dipropionsäureester des Isopropylamino-methyl-3,4-dioxy-phenyl-carbinols aus Xb,
 (IVa) 3,4-Dipropionsäureester des Dimethylamino-methyl-3,4-dioxy-phenyl-carbinols (= IV = „*Metadren*“) aus XI.

Die mit demselben Fettsäurerest vorgenommene Acylierung des Seitenkettenhydroxyls in den eben erwähnten Phenolesterhydrochloriden der Oxyphenyl-alkanolamin-hydrochloride erfolgte nach der in der 2. Mitteilung genannten Methode (B) und verlief meist mit sehr guten Ausbeuten. Durch Chloranalysen wurde in jedem einzelnen Fall nachgewiesen, daß tatsächlich nur eine *Acylierung* des Seitenkettenhydroxyls und nicht dessen Ersatz durch *Chlor* während der Acylierung eingetreten ist. Trotz oft ähnlichem Schmelzpunkt geben die an allen Oxygruppen acylierten Verbindungen im Gemisch mit ihrer Vorstufe meist deutliche Depression bei der Mischprobe.

Die dargestellten, an den Hydroxylgruppen völlig acylierten Esterhydrochloride der Oxyphenylalkanolamine sind:

- (Ia/2) O-Diessigester des Methylamino-methyl-4-oxyphenyl-carbinols,
 (IIa/2) O-Triessigester des Methylamino-methyl-3,4-dioxy-phenyl-carbinols,
 (IIb/2) O-Tripropionsäureester des Methylamino-methyl-3,4-dioxy-phenyl-carbinols,
 (IIIa/2) O-Diessigester des Isopropylamino-methyl-3,4-dioxy-phenyl-carbinols,
 (IIIb/2) O-Tripropionsäureester des Isopropylamino-methyl-3,4-dioxy-phenyl-carbinols,
 (IVa/2) O-Tripropionsäureester des Dimethylamino-methyl-3,4-dioxy-phenyl-carbinols.

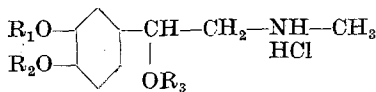
Formelübersicht.



(I) $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$

(Ia) $\text{R}_1 = \text{CH}_3\text{CO}-$, $\text{R}_2 = \text{H}$

(Ia/2) $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_3\text{CO}-$



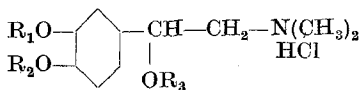
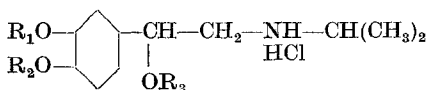
(II) $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$ „*Adrenalin*“

(IIa) $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_3\text{CO}-$, $\text{R}_3 = \text{H}$

(IIa/2) $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{CH}_3\text{CO}-$

(IIb) $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}-$, $\text{R}_3 = \text{H}$

(IIb/2) $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}-$



- (III) $R_2=R_3=R_3=H$ „Aludrin“ (IV) $R_1=R_2=R_3=H$ „Metadren“
 (IIIa) $R_1=R_2=CH_3CO-$, $R_3=H$ (IVa) $R_1=R_2=CH_3CH_2CO-$, $R_3=H$
 (IIIa/2) $R_1=R_2=R_3=CH_3CO$ (IVa/2) $R_1=R_2=R_3=CH_3CH_2CO-$
 (IIIb) $R_1=R_2=CH_3CH_2CO-$, $R_3=H$
 (IIIb/2) $R_1=R_2=R_3=CH_3CH_2CO$

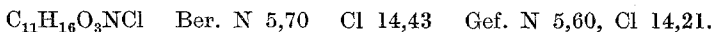
Experimenteller Teil.

4-Essigester des Methylamino-methyl-4-oxy-phenyl-carbinol-hydrochlorides (Ia).

Zu 12 g in 20 ccm Wasser vorhydriertem, von anorganischen Salzen freiem, zirka 20%igem Palladium-Kohle-Katalysator wurde die Lösung von 62 g Methylamino-4-acetoxy-acetophenon-hydrochlorid (s. 2. Mitteilung, Formel VIII), gelöst in 180 ccm Wasser, gegeben und die Hydrierung in der Weise beschleunigt, daß das Reaktionsgefäß 3mal auf eine Temperatur von etwa 80° erwärmt wurde. So wurde innerhalb von 6 Stunden die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen, wonach eine deutliche Verminderung der Aufnahmegeschwindigkeit zu bemerken war.

Zur Aufarbeitung filtrierte man vom Katalysator und destillierte in einem Tieftemperaturverdampfer nach *Jantzen* und *Schmalfuß*³ das Wasser bei einer Badtemperatur von 50° und 10 mm in zirka 45 Minuten ab. Der zurückbleibende Syrup wurde bei der gleichen Badtemperatur noch bei 1 mm gehalten, bis sein Gewicht 62,3 g betrug. Man gab 175 ccm Aceton zu und erhitze unter Rückfluß, worauf Kristallisation erfolgte, die durch Abdampfen des Acetons bis zum dicken Kristallbrei vermehrt wurde. Nach Stehen über Nacht im Eis sog man ab und wusch mit 30 ccm eiskaltem Aceton und schließlich Äther trocken. 57,5 g Kristalle vom Schmp. 142° (Ausbeute zirka 90% d. Th.).

Zur Analyse wurde aus Methanol + Essigester und Methanol-Äther umgelöst, worauf die Kristalle einen Schmp. von 150° zeigten.



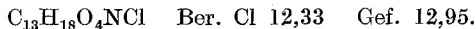
O-Diessigester des Methylamino-methyl-4-oxyphenyl-carbinol-hydrochlorides (Ia/2).

1,5 g 4-Essigester des Methylamino-methyl-4-oxyphenyl-carbinol-hydrochlorides (Ia) wurden in 4,5 ccm HCl-gasgesättigtem Eisessig unter Umschütteln gelöst und mit 4,5 ccm Acetylchlorid versetzt, über Nacht bei Zimmertemperatur belassen. Der bei 60° Badtemperatur und 18 mm Vakuum hergestellte Eindampfrest wurde aus wenig Aceton und viel

³ Chem. Fabrik 2, 387 (1929).

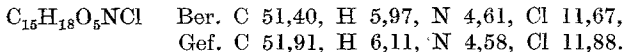
Äther kristallisiert erhalten. 1,7 g (97% d. Th.) Kristalle vom Schmp. 153 bis 155°.

Zur Analyse wurden 1,6 g aus Aceton allein umgelöst, wobei die 110 ccm betragende Lösung stark eingeengt werden mußte. Schmp. 157°. — Ebenso gut kann die Verbindung aus der etwa 3fachen Menge Chloroform und reichlich Äther kristallisiert erhalten werden. — Die Mischprobe mit der Vorstufe (Ia) zeigte eine deutliche Depression auf 128 bis 134°.



3,4-Diessigester des Methylamino-methyl-3,4-dioxy-phenyl-carbinol-hydrochlorides (IIa).

Zu 2 g reinem, 20%igem Palladium-Kohle-Katalysator, welcher in 5 ccm Wasser aushydriert worden war, wurden 9 g Methylamino-3,4-diacetoxy-acetophenon-hydrochlorid (s. 2. Mitteilung, Formel IX a), gelöst in 30 ccm Wasser, zugegeben und die Wasserstoffaufnahme durch Erwärmen des Hydriergefäßes auf eine Badtemperatur von 50 bis 70° beschleunigt. Es wurden so in 4 Stunden 770 ccm Wasserstoff aufgenommen, während sich für das eingesetzte Material 730 ccm unter den Versuchsbedingungen berechneten. Die vom Katalysator filtrierte Lösung wurde zur Entfernung von durchgegangenem Palladiumkolloid mit Äther geschüttelt, wobei das Kolloid an der Grenzfläche flockte; die abgetrennte wäßrige Lösung wurde filtriert und, wie bei dem obigen Beispiel (Ia) angegeben, zum Sirup verdampft. Der erhaltene Eindampfrest wurde aus 15 ccm abs. Alkohol umgelöst. Es fielen 4,6 g Kristalle des Esterhydrochlorides in Form glasklarer Tafeln an, deren Menge durch Verarbeitung der Mutterlaugen sich noch um 0,5 g derselben Reinheit vermehren ließ. Gesamtausbeute zirka 56% d. Th., Schmp. 166°, der sich auch bei weiterem Umkristallisieren nicht änderte. *Kanao*² gibt für diese Verbindung einen Schmp. von 155° an. Die Mischprobe des Amino-ke-tonester-hydrochlorides (s. 2. Mitteilung, Formel IX a) mit dem eben besprochenen Amino-carbinol-ester-hydrochlorid gab bei 136° eine trübe Schmelze, welche bei 146 bis 150° sich klärte.



Zum Vergleich der Kristallformen des 3,4-Diacetoxy-adrenalin-hydrochlorides und des 3,4-Diacetoxy-adrenalon-hydrochlorides wählte man die Kristallisation beider Verbindungen aus abs. Alkohol. Während aus diesem Lösungsmittel das Adrenalinderivat in Form von Tafeln, deren Winkel nicht ganz 90° beträgt, erscheint, fällt das in Alkohol viel schwerer lösliche Adrenalonderivat in Form feiner verfilzter Nadeln an. Auch *Kanao* gibt für sein Diacetyl-adrenalin-hydrochlorid die Form quadratischer Tafeln an.

Versuche, 3,4-Diacetoxy-adrenalon-Salze in Eisessig zu hydrieren.

Diese Versuche wurden mit dem Ziel unternommen, die bei der Hydrierung in Wasser eintretende Verseifung der Acetylreste zu vermeiden, wobei aber kein voller Erfolg beschieden war. Bemerkenswerterweise ließ sich keine Wasserstoffaufnahme erzielen, als 600 mg 3,4-Diacetoxy-adrenalon-*hydrochlorid*, gelöst in 25 ccm reinstem Eisessig, an einem vorhydrierten, als aktiv erprobten Palladium-Kohle-Katalysator mit Wasserstoff geschüttelt wurden. Auch Erwärmen des Reaktionsgefäßes, später gefolgt von einer Zugabe von wenig wasserfreier HCl in Form einer Essigesterlösung, brachte keine Änderung.

Hingegen gelang die Hydrierung des in Eisessig gelösten 3,4-Diacetoxy-adrenalon-*acetates* auf folgende Weise: 605 mg Diacetoxy-adrenalon-*hydrochlorid* wurden in 5 ccm Eisessig gelöst und die warme Auflösung mit einer ebenfalls warmen Lösung von 200 mg geschmolzenem Kaliumacetat (1 Mol) in 4 ccm Eisessig versetzt. Die beginnende Kaliumchlorid-ausscheidung wurde durch Ätherzugabe bis auf 50 ccm und anschließende Kühlung vermehrt. Man sog ab, wusch mit Äther und erhielt 131 mg Kaliumsalz (ber. 150 mg HCl). Im Filtrat wurde der Äther ganz vertrieben, wobei eine deutliche Gelbfärbung eintrat. Zu der in Eisessig aushydrierten Palladium-Kohle-Suspension (bereitet aus 5 ccm 2%iger Palladium-Chlorür-Lösung, 0,4 g eisenfreier Kohle, Niederschlagen des Metalls durch Wasserstoff, Absaugen und Eisessigwaschen) wurde die Eisessiglösung des Acetates gegeben. Die Wasserstoffaufnahme wurde durch Erwärmen des Reaktionsgefäßes in Gang gebracht und 52,6 ccm in 3 Stunden, ohne daß weiter erwärmt werden mußte, aufgenommen. Für die Versuchsbedingungen waren 49,5 ccm berechnet. Das zur Trockne verdampfte Filtrat des Katalysators stellte ein durch kolloides Palladium etwas graues, ansonsten farbloses Harz vor. Man nahm mit Essigester auf und klärte mit etwas Kohle. Das nun blanke Filtrat wurde mit 1,2 ccm HCl-gasgesättigtem Essigester versetzt, wodurch das Hydrochlorid des 3,4-Diacetoxy-adrenalins zur Abscheidung gelangte, welche durch Äther vermehrt wurde. Das Rohkristallisat (525 mg) wurde aus Methanol-Essigester (Filtration unter Zugabe von etwas Kieselgur) und anschließend aus der etwa 10fachen Menge reinem Alkohol umkristallisiert. Man erhielt 131 mg analysenreines 3,4-Diacetoxy-adrenalin-*hydrochlorid* vom Schmp. 166° (43% d. Th.).

Konstitutionsbeweis des 3,4-Diacetoxy-adrenalin-*hydrochlorides*.

Um das Vorliegen der Carbinolgruppe in unserer Verbindung mit Sicherheit zu beweisen, schien uns die Überführung in ein ohne Zersetzung

schmelzendes Umwandlungsprodukt am besten geeignet; dazu ist aber leider die Stammverbindung, die Adrenalinbase oder ihr Hydrochlorid nicht zu zählen. Adrenalinbase besitzt nämlich einen sehr unscharfen Zersetzungspunkt und läßt zweitens in der Mischprobe mit der Adrenalinbase keine Erniedrigung des Schmelzpunktes erkennen. Adrenalinhydrochlorid hingegen ist nicht leicht in reiner Form darzustellen.⁴ Wir beschloßen daher, das 3,4-Diacetoxy-adrenalin-hydrochlorid in das 3,4-N-Triacetyl-phenyl-methyl-vinylamin zu überführen, welches nach der 1. Mitteilung aus Adrenalin durch Vakuumdestillation von Tetraacetyladrenalin dargestellt worden war, allerdings nicht in sehr guter Ausbeute. Man verfuhr wie folgt:

162 mg 3,4-Diacetoxy-adrenalin-hydrochlorid wurden mit 80 mg geschmolzenem Kaliumacetat (1,5 Mol) und 1 ccm Essigsäureanhydrid 30 Minuten zum gelinden Sieden erhitzt, wobei Salzausscheidung erfolgte. Man verdünnte mit Chloroform, trennte vom Salz, dampfte zur Trockne und nahm mit Chloroform wieder auf. Der Abdampfrückstand des Chloroforms wurde im Kugelrohr der Destillation im Hochvakuum unterworfen, wobei bei einer Luftbadtemperatur von 170 bis 200° 142 mg eines hellen Öles destillierten. Nach dem Umlösen aus Aceton-Äther und Animpfen erhielt man 97 mg Kristalle (62% d. Th.) vom Schmp. 106°. Die Mischprobe mit dem nach der 1. Mitteilung dargestellten 3,4,N-Triacetoxy-phenyl-methyl-vinylamin vom Schmp. 112° zeigte keine Depression (Schmp. 109°), wohl aber die Mischprobe mit dem recht ähnlich schmelzenden 3,4,N-Triacetoxy-adrenalon (Schmp. 114°), welche eine Erniedrigung auf 87 bis 94° ergab. — In Übereinstimmung mit diesen Befunden steht der stark ungesättigte Charakter der Kristalle, welcher sich durch die Braunfärbung mit Tetranitromethan in Chloroform offenbart.

O-Triessigester des Methylamino-methyl-3,4-dioxy-phenyl-carbinol-hydrochlorides (IIa/2).

20 g 3,4-Diacetoxy-adrenalin-hydrochlorid (IIa) wurden in 40 ccm HCl-gasgesättigtem Eisessig eingetragen und die Lösung mit dem gleichen Vol. Acetylchlorid versetzt. Nach Stehen über Nacht entfernte man bei 50° Badtemperatur und 20 mm Vakuum die leicht flüchtigen Anteile, bis das Gewicht des Sirups zirka 35 g betrug. Zur Kristallisation nahm man in 10 ccm Aceton auf und fällte mit 50 ccm Äther. Das Rohprodukt (22,5 g) wurde aus 125 ccm Chloroform umgelöst. Man erhielt 21,7 g vom Schmp. 174°, der sich durch Umlösen aus der 30fachen Menge Aceton nicht mehr erhöhte (Ausbeute zirka 95% d. Th.).

⁴ *Houben*, Fortschr. Heilstoffchem. V, 735; Chem. Zbl. 1908 II, 1221; DRP. 202169, 388534.

$C_{15}H_{20}O_6NCl$ Ber. C 52,11, H 5,83, N 4,05, Cl 10,25,
Gef. C 52,03, H 5,74, N 3,86, Cl 10,92.

Die Mischprobe mit dem 3,4-Diacetoxy-adrenalin-hydrochlorid vom Schmp. 166° gab eine starke Depression von zirka 20° bei länger vorausgehendem Sintern.

3,4-Dipropionsäureester des Methylamino-methyl-3,4-dioxyphenyl-carbinol-hydrochlorides (IIb).

Zu der in 10 ccm Wasser vorhydrierten Palladium-Kohle-Suspension (2 g mit 0,2 g Metallgehalt) gab man die Lösung von 8,10 g 3,4-Dipropionsäureester des Methylamino-3,4-dioxy-acetophenon-hydrochlorides (s. 2. Mitteilung, Formel IX b) in 35 ccm Wasser. Ohne Anwärmen des Reaktionsgefäßes wurden bei vierstündigem Schütteln 638 ccm Wasserstoff aufgenommen, davon 612 ccm rasch. Für die Versuchsbedingungen berechnet war eine Aufnahme von 606 ccm. Das Filtrat vom Katalysator wurde durch Schütteln mit Äther vom Palladiumkolloid befreit und die wäßrige Schicht bei möglichst niedriger Temperatur zur Trockne verdampft. Der Eindampfrestand (8,15 g) wurde aus Aceton-Äther zweimal umkristallisiert und so 5,35 g vom Schmp. 146° erhalten (67% d. Th.). Zur Analyse löste man aus Aceton um, wobei ein Schmp. von 147° erreicht wurde.

$C_{15}H_{22}O_5NCl$ Ber. C 54,29, H 6,68, N 4,22, Cl 10,69,
Gef. C 53,80, H 6,72, N 4,27.

Die Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial zeigte eine geringe Depression: Schmp. 142°.

O-Tripropionsäureester des Methylamino-methyl-3,4-dioxyphenyl-carbinol-hydrochlorides (IIb/2).

3,5 g O-Dipropionsäureester des Methylamino-methyl-3,4-dioxyphenyl-carbinol-hydrochlorides wurden in 9 ccm HCl-gasgesättigter Propionsäure gelöst und mit 9 ccm Propionylchlorid versetzt. Nach 12stündigem Stehen bei Raumtemperatur wurde der Eindampfrestand hergestellt, schließlich im Vakuum von 1 mm. Man kochte mit Äther auf und konnte darauf 3,71 g Kristalle isolieren. Zur Analyse wurde aus sehr wenig Aceton (Filtration) und Äther umgelöst. Man erhielt 3,16 g vom Schmp. 128° (77% d. Th.).

$C_{18}H_{26}O_6NCl$ Ber. C 55,74, H 6,76, N 3,61, Cl 9,14,
Gef. C 55,48, H 6,94, N 4,00.

Die Mischprobe mit der Vorstufe (Dipropionsäureester) zeigt eine Depression: Schmp. 114 bis 123°.

3,4-Diessigester des Isopropylamino-methyl-3,4-dioxy-phenyl-carbinol-hydrochlorides (IIIa).

6 g 10%iger Palladium-Kohle-Katalysator wurden in 10 ccm Wasser aushydriert. Um als Katalysatorgifte eventuell wirksame Verunreinigungen zu entfernen (vgl. die nachstehend beschriebene Hydrierung des entsprechenden Dipropionsäureesters), wurde die Lösung des zur Hydrierung gelangenden Ester-keto-hydrochlorides bei diesem Versuch einer Vorreinigung unterworfen: Man löste 52,11 g 3,4-Diessigester des Isopropylamino-3,4-dioxy-acetophenon-hydrochlorides (vgl. 2. Mitteilung, Formel Xa) in einem Gemisch von 200 ccm Wasser und 100 ccm Methanol lauwarm auf, schüttelte mit 5,2 g eisenfreier Kohle, filtrierte und wusch mit 20 ccm 50%igem Methanol nach in das Hydriergefäß. Nach Anwärmen des Gefäßes setzte die Wasserstoffaufnahme sogleich ein und war nach etwa 11stündigem Gange beendet, wobei die der Berechnung entsprechende Menge Wasserstoff verbraucht wurde. Zur Aufarbeitung wurde das katalysatorfreie Filtrat in einem Apparat für Tieftemperaturverdampfung zum Sirup gebracht (Badtemperatur 50°), welcher schließlich bei 1 mm und derselben Temperatur zur Gewichtskonstanz getrocknet wurde. Der kristalline Eindamprest wurde aus der etwa 10fachen Menge heißem Alkohol umgelöst und die einsetzende Kristallisation durch weitgehendes Verdampfen des Alkohols vermehrt. Man sog ab, wusch mit sehr wenig eiskaltem Alkohol und Aceton und schließlich Äther. Man erhält 39,0 g vom Schmp. 196° (75% d. Th.). Zur Analyse wurde eine Probe aus einem Gemisch von Methanol-Alkohol unter weitgehendem Verdampfen des ersteren umgelöst. Schmp. 198°.

$C_{15}H_{22}O_5NCl$ Ber. C 54,29, H 6,68, N 4,22, Cl 10,69,
Gef. C 54,39, H 6,79, N 3,96, Cl 11,40.

Die Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial (Schmp. 208°) zeigte eine Depression auf 185 bis 190°.

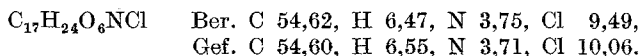
O-Triessigester des Isopropylamino-methyl-3,4-dioxy-phenyl-carbinol-hydrochlorides (IIIa/2).

Die Veresterung des Carbinolhydroxyls im 3,4-Diessigester des Isopropylamino-methyl-3,4-dioxy-phenyl-carbinol-hydrochlorides mit Essigsäure sowie die mit Propionsäure durchgeführte gleiche Operation am 3,4-Dipropionsäureester des Isopropylamino-methyl-3,4-dioxy-phenyl-carbinol-hydrochlorides führte in beiden Fällen zu je einem Paar verschieden hoch schmelzender Esterhydrochloride. Aus äußeren Gründen konnten nur die Verhältnisse im Falle des Triesters mit Propionsäure genauer untersucht werden (s. unten), die zu dem Schluß führten, daß ein Fall von Dimorphie vorliege, was wir auch im Falle der Diessigesterhydrochloride, die zunächst beschrieben seien, annehmen wollen.

4,0 g 3,4-Diessigester des Isopropylamino-methyl-3,4-Dioxy-phenyl-

carbinol-hydrochlorides wurden mit 10 ccm HCl-gasgesättigtem Eisessig und 10 ccm Acetylchlorid übergossen, durch gelindes Erwärmen auf 60° in Lösung gebracht und bei Zimmertemperatur über Nacht belassen.

Der wie üblich hergestellte Trockenrest wurde in 10 ccm heißem Aceton gelöst, die filtrierte Lösung bis zur beginnenden Kristallisation eingengt und diese durch Ätherzusatz vermehrt. Das abgesogene Kristallisat wurde mit einem Gemisch von Aceton-Äther 1 : 3 und schließlich Äther gewaschen. 3,77 g vom Schmp. 147 bis 150°, der sich beim weiteren Umkristallisieren nicht mehr änderte.



Die Mischprobe mit dem Diesterhydrochlorid zeigte in diesem Falle keine deutliche Depression.

Bei einem ganz gleich angesetzten und aufgearbeiteten Versuch erhielten wir ein bei 140 bis 170° unscharf schmelzendes, vermutlich Kristalllösungsmittel enthaltenes Rohprodukt, das aus Methanol-Aceton unter Zugabe von Äther umgelöst in guter Ausbeute ein bei 183° konstant schmelzendes Kristallisat gab. Dieses zeigte weder bei der Mischprobe mit dem Diesterhydrochlorid vom Schmp. 198° noch mit dem oben beschriebenen tiefschmelzenden Triesterchlorhydrat vom Schmp. 147° eine Depression. Leider langte die Elementaranalyse der hochschmelzenden Verbindung nicht ein, wohl aber die des nächsten Versuches.

3,4-Dipropionsäureester des Isopropylamino-methyl- 3,4-dioxy-phenyl-carbinol-hydrochlorides (IIIb).

Zu 3 g in 25 ccm Wasser vorhydrierter Palladium-Kohle mit einem Metallgehalt von 0,25 g gab man die Auflösung von 25 g 3,4-Dipropionsäureester des Isopropylamino-3,4-dioxy-acetophenon-hydrochlorides (vgl. 2. Mitteilung, Formel Xa) in einem Gemisch von 100 ccm lauwarmem Wasser und 10 ccm Methanol und spülte mit 15 ccm 50%igem Methanol nach. Trotz Erwärmen des Reaktionsgefäßes setzte hier aus unbekanntem Gründen keine Wasserstoffaufnahme ein. Man filtrierte daher vom Katalysator und gab das blanke Filtrat zu 2 g neuem Katalysator, worauf nach Erwärmen des Reaktionsgefäßes die Aufnahme einsetzte. Innerhalb von 4 Stunden wurde nach zweimaligem Anheizen auf 80° die für Versuchsbedingungen berechnete Wasserstoffmenge aufgenommen. Das Filtrat des Katalysators wurde wie üblich schonend verdampft und der sirupöse Rückstand noch bei 1 mm Vakuum nachgetrocknet, bis sein Gewicht 25,5 g betrug. Man löste den Rückstand in 25 ccm Aceton und fällte mit 150 ccm Äther. Das Rohprodukt wurde in der gleichen Weise nochmals umkristallisiert und so 20 g Kristalle vom Schmp. 112° erhalten (80% d. Th.). Während es aus diesem Lösungsmittelgemisch nicht gelang, den Schmelzpunkt zu erhöhen, wurde durch

Kristallisation aus der etwa 15fachen Menge heißen Essigesters ein Schmp. von 117° erzielt. Dieses Produkt erwies sich als analysenrein. (Ausbeute zirka 60% d. Th.)

$C_{17}H_{26}O_3NCl$ Ber. N 3,89, Cl 9,85 Gef. N 3,89, Cl 9,96.

O-Tripropionsäureester des Isopropylamino-methyl-
3,4-dioxy-phenyl-carbinol-hydrochlorides (III b/2).

Bei dem ersten Versuch zur Darstellung dieser Verbindung erhielten wir die tiefschmelzende Form derselben: 1,0 g des oben beschriebenen Dipropionsäure-ester-hydrochlorides wurden mit 2 cem HCl-gasgesättigter Propionsäure und 2 cem Propionsäurechlorid bei Zimmertemperatur 12 Stunden reagieren gelassen. Der Eindampfrückstand des Ansatzes wurde mit sehr wenig Aceton und Äther zur Kristallisation gebracht. Aus demselben Lösungsmittelgemisch löste man nochmals zur Analyse um und erhielt 0,88 g Kristalle vom Schmp. 119°.

$C_{20}H_{30}O_6NCl$ Ber. N 3,37, Cl 8,52 Gef. N 3,25, Cl 8,47.

Bei der Beobachtung im Mikroschmelzpunktapparat nach *Kofler* zeigte sich, daß die bei 121° erhaltene, nicht restlos klare Schmelze wieder erstarrte, bei etwa 130° und dann bei 148° schmolz.

Bei einem zweiten Versuch der Darstellung dieses Tripropionsäure-ester-hydrochlorides wurde sofort die hochschmelzende Verbindung erhalten. Der im übrigen ganz gleiche Ansatz, der die obige tiefschmelzende Verbindung geliefert hatte, wurde nur mit dem Unterschied aufgearbeitet, daß das Rohprodukt nur aus Aceton kristallisiert wurde.

Es zeigte im Block einen Schmp. von 146°, im Mikroschmelzpunktapparat von 152°, ohne daß vorher eine Veränderung an den Kristallen zu bemerken war. Zur Analyse wurde das hochschmelzende Produkt aus Aceton umkristallisiert, wobei mit den hochschmelzenden Kristallen angeimpft wurde. Der Schmelzpunkt hatte sich nicht verändert (*Kofler*-Apparat, Schmp. 152°).

$C_{20}H_{30}O_6NCl$ Ber. Cl 8,52 Gef. Cl 8,78.

Die Mischprobe der beiden verschiedenen hoch schmelzenden Esterhydrochloride, beobachtet im Metallblock, ließ keine Depression erkennen, sondern lag auf der Höhe des hochschmelzenden Produktes. — Es gelang uns nicht, durch Umlösen der tiefschmelzenden Form aus Aceton und Animpfen der höher schmelzenden Form diese zu erhalten, wohl aber glückte der umgekehrte Versuch: Durch Umlösen der höher schmelzenden Form aus Aceton und Impfen mit der tiefer schmelzenden konnte diese erhalten werden und zeigte im Mikroschmelzpunktapparat den obengenannten doppelten Schmelzpunkt. Daß tatsächlich in der höher schmelzenden Verbindung auch ein Esterhydrochlorid vorliegt, erscheint außer durch die Chloranalyse durch die große Wasserlöslichkeit des Produktes erwiesen.

3,4-Dipropionsäureester des Dimethylamino-methyl-
3,4-dioxy-phenyl-carbinol-hydrochlorides (IVa).

Wie bei dem obenbeschriebenen Versuch (IIIb), wollte auch hier die Hydrierung des Ketonderivates zunächst nicht einsetzen; die Wasserstoffaufnahme konnte aber in ähnlicher Weise wie bei jenem Versuch erzielt werden, indem man die Hydrierlösung von dem zuerst verwendeten Kohlekatalysator abfiltrierte und zum Filtrat neuen Katalysator derselben Herstellungsart hinzugab. Es hat also den Anschein, als ob der erste Katalysator das vermutlich vorhandene Katalysatorgift abgebunden hätte: 46,8 g 3,4-Dipropionsäureester des Dimethylamino-3,4-dioxyacetophenon-hydrochlorides (vgl. 2. Mitteilung, Formel XI) wurden in 125 ccm Wasser zu 6 g 10%iger, vorhydrierter Palladium-Kohle-Suspension gebracht. Als die Hydrierung trotz Anwärmens nicht einsetzte, wurde vom Katalysator abgetrennt und zum Filtrat 6 g frischer Katalysator gegeben. Nun begann die Wasserstoffaufnahme bereits ohne Anheizen, wurde aber später durch gelindes Erwärmen beschleunigt. Im Laufe von 10 Stunden wurde die der Berechnung entsprechende Menge Wasserstoff aufgenommen. Die vom Katalysator befreite Lösung wurde darauf im Tieftemperaturverdampfer bei 50° Badtemperatur und 6 mm Vakuum bis zum Sirup gebracht (47 g), welcher in 80 ccm Aceton aufgenommen kristallisierte. Man erhielt 35 g Rohprodukt, welches sofort aus etwa 800 ccm Aceton umkristallisiert eine reichliche Abscheidung ergab, nachdem ein großer Teil des Acetons vertrieben worden war. 31,8 g (67% d. Th.) vom Schmp. 132°. Dieses Produkt erwies sich bereits als analysenrein.

$C_{16}H_{24}O_6NCl$ Ber. N 4,05, Cl 10,25 Gef. N 3,71, Cl 10,40.

O-Tripopionsäureester des Dimethylamino-methyl-
3,4-dioxy-phenyl-carbinol-hydrochlorides (IVa/2).

25,0 g des obigen Dipropionsäureesters wurden in 37,5 ccm Propionsäure (ohne HCl) gelinde erwärmt und mit 12,5 ccm Propionylchlorid versetzt. Die binnen kurzem erzielte Lösung blieb einen Tag bei Zimmertemperatur stehen. Man entfernte die leicht flüchtigen Anteile im Vakuum der Ölpumpe und erhielt aus dem zurückbleibenden Sirup (36 g) durch Verreiben mit Äther ein Rohprodukt von 29 g Kristallen, welche aus zirka 100 ccm Aceton unter Kohlezusatz und Filtration umgelöst wurden. 27,4 g (94% Ausbeute). Dieses Produkt vom Schmp. 134° erwies sich als analysenrein.

$C_{19}H_{28}O_6NCl$ Ber. N 3,49, Cl 8,82 Gef. N 3,34, Cl 8,80.

Die Mischprobe des Triesterhydrochlorides mit dem fast gleich hoch schmelzenden Diesterhydrochlorid ergab eine deutliche Depression auf 116 bis 119°.