

# Über verschiedene Reaktionen an Phenylalkanolaminen und Phenylalkanonaminen.

(6. Mitteilung über Studien auf dem Gebiete der Phenylalkanolamine<sup>1</sup>)

Von **H. Bretschneider**.

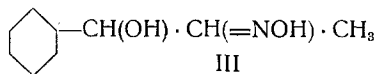
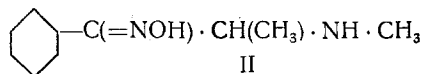
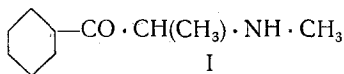
Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Innsbruck<sup>2</sup>.

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

In dieser Mitteilung seien verschiedene kleine Arbeiten zusammengefaßt, deren neue Befunde in geplantem Ausmaß aus äußeren Gründen nicht weiter verfolgt werden konnten.

1. Über die Reaktion von Methylamino-propioiphenon mit Hydroxylamin zum normalen Oxim und zum Phenylacetyl-carbinol-oxim.

Je nach der Art, in welcher das Hydroxylamin mit dem Methylamino-propioiphenon (I) zur Einwirkung kommt, erhält man zwei verschiedene Reaktionsprodukte, von welchen aber nur eines das normale Oxim (II) des Methylamino-propioiphenons vorstellt, während das andere sich überraschenderweise als mit einer in der Literatur<sup>3</sup> als Oxim des Phenylacetyl-carbinols (III) beschriebenen Verbindung identisch erwies.



<sup>1</sup> 1. bis 5. Mitt. Mh. Chem. **76**, 355, 368; **77**, 385 (1947); **78**, 71, 82 (1948).

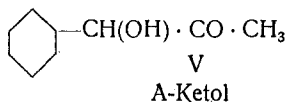
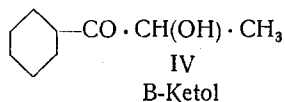
<sup>2</sup> Diese Arbeit wurde in einem Laboratorium der wissenschaftlichen Abteilung der Firma C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim a. Rh., in den Jahren 1941 bis 1944 ausgeführt. Es sei auch an dieser Stelle der Direktion der Firma für die Genehmigung zur Veröffentlichung gedankt.

<sup>3</sup> K. v. Auwers, Liebigs Ann. Chem. **526**, 143 (1936).

Das normale Oxim des Methylamino-propioiphenons (II) erhielten wir, als wir die Methylamino-propioiphenonbase und Hydroxylaminbase in Methanol kochten. Das bei 168–170° schmelzende Reaktionsprodukt ist basisch und gibt ein gut kristallisiertes Hydrochlorid, welches die der Formel  $C_{10}H_{14}ON_2 \cdot HCl$  entsprechenden Analysenwerte lieferte. Das gleiche Oxim wird auch bei der Einwirkung von Hydroxylamin auf Methylamino-propioiphenon in Gegenwart von starkem Alkali erhalten.

Ganz anders verlief die Reaktion, als man Hydroxylaminacetat und Methylamino-propioiphenon-acetat in siedendem Methanol miteinander reagieren ließ. Es wurde eine bei 114–116° schmelzende Verbindung isoliert, deren Elementaranalyse nur *ein* Stickstoffatom anzeigte und bestens auf eine Formel  $C_9H_{11}O_2N$  paßte. Ein Oxim desselben Schmelzpunktes ist als Oxim des Phenylacetylcarbinols beschrieben (III). Tatsächlich erwies sich das aus Phenylacetylcarbinol<sup>3</sup> mit Hydroxylaminacetat in Methanol dargestellte Oxim als identisch mit dem aus Methylaminopropioiphenon erhaltenen.

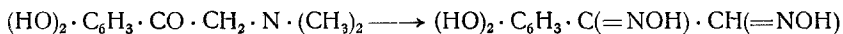
Die überaus leicht eintretende Ablösung der Methylaminogruppe bei der Reaktion von Hydroxylamin und Methylamino-propioiphenon in Form der Acetate unter dem Bild einer Hydrolyse ist einerseits bemerkenswert, zum andern aber auch der Austausch der Oxydationsstufen zwischen dem  $\alpha$ - und  $\beta$ -Kohlenstoffatom der Seitenkette. Als normales Hydrolyseprodukt des Methylamino-propioiphenons wäre das Methyl-benzoyl-carbinol (IV) zu erwarten, welches in der Untersuchung von *K. v. Auwers*<sup>3</sup> über diese Ketole den Namen „B“-Ketol erhielt. Das Oxim dieser Verbindung schmilzt bei 134°.



Das sogenannte A-Ketol, das Phenyl-acetyl-carbinol (V) dessen Oxim-Schmp. zu 112° angegeben ist, steht nun nach *v. Auwers* mit dem B-Ketol im Verhältnis einer interessanten Tautomerie, bedingt durch die Wanderung *zweier* Wasserstoffatome (Austausch der Oxydationsstufen am  $\alpha$ - und  $\beta$ -Kohlenstoffatom). Während sich nun für die Umlagerung von B- zu A-Ketol Bedingungen mit quantitativer Ausbeute finden ließen, z. B. 20stündiges Kochen mit Bariumcarbonat in Wasser, Verseifung des B-Acetates mit Schwefelsäure, ist es bisher nicht gelungen, das A-Ketol in die B-Verbindung zu isomerisieren. In Übereinstimmung mit diesem Befund *v. Auwers'*, nach welchem das A-Ketol die *stabilere* Verbindung ist, wurde auch von uns das Oxim *dieser* Verbindung isoliert entgegen der nach einer Hydrolysegleichung des Methylamino-propioiphenons berechtigten Erwartung, wonach das Oxim des B-Ketols erhalten werden sollte.

Die nähere Untersuchung des Reaktionsverlaufes bei der Einwirkung von Hydroxylamin in Abhängigkeit von der Art der Einwirkung und der Konstitution der Phenylalkanonaminbase, scheint der Mühe wert zu sein,

denn in einer lang zurückliegenden Arbeit<sup>4</sup> wird berichtet, daß Hydroxylamin mit Dimethylamino-3,4-dioxy-acetophenon ebenfalls unter Ablösung der Dimethylaminogruppe – hier aber unter gleichzeitiger Oxydation der Seitenkette – zu 3,4-Dioxyphenyl-glyoxim reagiere.

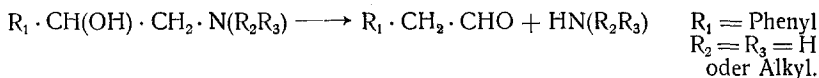


Die Reaktionen der Phenylalkanonamine mit Hydroxylamin sind in manchem Sinn ein Gegenstück zu den Hydraminspaltungen der Phenylalkanolamine erster und zweiter Art mit Säuren nach Kröhnke<sup>5</sup>, bei welchen ebenfalls unter Ablösung des Aminostickstoffs Verschiebungen im Oxydationszustand der Seitenkette erfolgen:

Erster Art

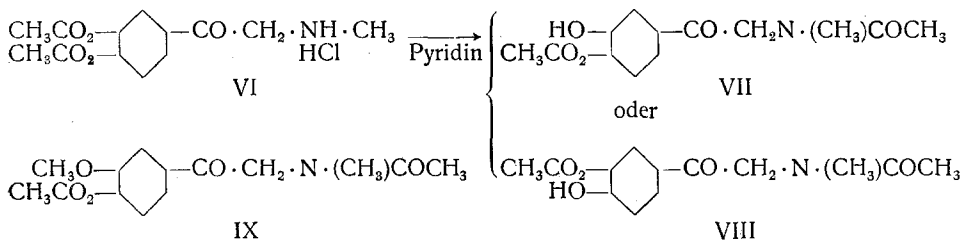


Zweiter Art



2. Über die Einwirkung von Pyridin auf Methylamino-3,4-diacetoxy-acetophenon-hydrochlorid (Bildung von N-Acetyl-methylamino-3-oxy-4-acetoxy-acetophenon oder N-Acetylmethylamino-4-oxy-3-acetoxyacetophenon).

Eine eigenartige Reaktion, die in ihrem Endeffekt als eine Acylwanderung zu bezeichnen ist, tritt ein, wenn man das nach der 2. Mitt.<sup>1</sup> darstellbare 3,4-Diacetoxy-adrenalon-hydrochlorid (Methylamino-3,4-diacetoxy-acetophenon-hydrochlorid = VI) mit Pyridin kurze Zeit erhitzt. In der *nicht basischen* Fraktion des Reaktionsgemisches fiel in beträchtlicher Menge eine bei 172 – 174° schmelzende Verbindung an, welcher nach der näheren Untersuchung die Formel eines N-Acetyl-methylamino-3-oxy-4-acetoxy-acetophenons (VII) oder des strukturisomeren N-Acetyl-methylamino-4-oxy-3-acetoxyacetophenons zuzuteilen ist (VIII).



<sup>4</sup> Schering D. R. P. 195657, Chem. Zbl. 1908 I. 1435.

<sup>5</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 75, 1154 (1942).

Es gab nämlich die Elementaranalyse Werte, die gut für eine Verbindung  $C_{13}H_{15}O_5N$  paßten. Die qualitativen Reaktionen entsprachen dem Verhalten, das man von einer nicht basischen, phenolischen Verbindung der Formel VII oder VIII erwarten konnte. Schließlich wurde die Konstitution durch saure Verseifung zum Methylamino-3,4-dioxy-acetophenonhydrochlorid, dem Ausgangsmaterial für diese zu beschreibende Substanz, Acetylierung derselben zu dem bereits bekannten N-Acetylmethylamino-3,4-diacetoxyacetophenon (VI) (vgl. 1. Mitt.<sup>1</sup>) und Methylierung zu einem bei 99<sup>o</sup> schmelzenden Monomethyläther  $C_{14}H_{17}O_5N$  (IX) bewiesen. Unentschieden blieb nur die relative Stellung der Phenylhydroxyl- bzw. Methoxyl-Gruppe zur Acetoxygruppe.

Wir sind geneigt, in dieser Reaktion des O-Diacetyl-adrenalon-hydrochlorides eine gewisse Stütze für die als vorläufig angenommene ähnliche Konstitution einer in der 1. Mitt.<sup>1</sup> beschriebenen, nicht basischen und olefinischen Acetylverbindung vom Schmp. 177<sup>o</sup> zu erblicken, welche sich vom Adrenalin ableitet. Sie wurde aus diesem nach Acetylierungsmaßnahmen, aber auch aus dem aus Adrenalin hervorgehenden Methylamino-methyl-3,4-diacetoxy-phenyl-chlormethanhydrochlorid nach Pyridineinwirkung erhalten, welsch letzterer Befund eigentlich erst die Ähnlichkeit mit der hier beschriebenen Reaktion deutlich aufweist; denn im Falle der Bildung aus Adrenalin unter Acetylierungsbedingungen könnte es sich auch um die Wanderung einer in der *Seitenkette* befindlichen O-Acetylgruppe an den Stickstoff und nachträglich eingetretene Verseifung einer kernständigen O-Acetylgruppe gehandelt haben. Die bislang geringen Ausbeuten an der Verbindung vom Schmp. 177<sup>o</sup> gestatteten nur, die Vermutung zu äußern, daß ihr die Konstitution eines Oxy-acetoxy-phenyl-N-acetyl-methyl-vinylamins mit unsicherer Stellung der Oxy- und der Acetoxygruppe zukommen dürfte. (Vgl. 1. Mitt., dort Formel IV.)

Formal betrachtet, verursacht also die Einwirkung von Pyridin auf das Methylamino-3,4-diacetoxy-acetophenon-hydrochlorid (VI) eine Wanderung einer *meta- oder para-kernständigen* Acetylgruppe an den Stickstoff. Acylwanderungen vom Sauerstoff zum Stickstoff dieser Art scheinen noch nicht bekannt geworden zu sein im Gegensatz zu in der Literatur oft erwähnten Wanderungen einer *ortho-kernständigen* an eine in o-Stellung im Kern oder in o-ständiger Seitenkette befindlichen Aminogruppe. So sind O-Acyl-2-aminophenole kaum faßbar und nur ihre isomeren N-Acylverbindungen erhältlich<sup>6</sup>. Bei 3- oder 4-Stellung der Acyl-oxygruppe wurde hingegen keine Neigung zu dieser Acylverschiebung festgestellt<sup>7</sup>. Acylwanderungen vom Sauerstoff zum Stickstoff unter dem Einfluß von Alkali und auch Pyridin wurden ferner beschrieben am O-Acetyl-salicylaldehyd-phenylhydrazon<sup>7</sup> und am O-Acetyl-salicylsäureamid<sup>7</sup>. — Bezüglich der oftmals beobachteten Wanderung einer in der Seitenkette befindlichen O-Acylgruppe an den Stickstoff in der Reihe der Phenylalkanolamine sei hier auf die Arbeiten *Bruckners*<sup>8</sup> und auf eine folgende Mitteilung dieser Untersuchungsreihe verwiesen.

<sup>6</sup> K. v. Auwers, Liebigs Ann. Chem. **332**, 159 (1904).

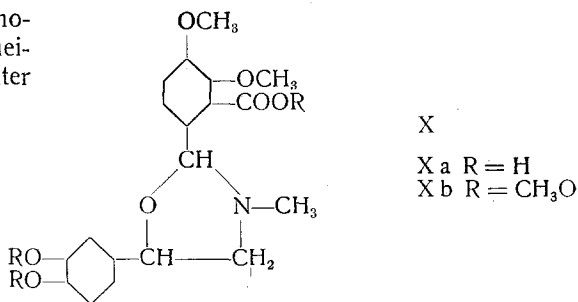
<sup>7</sup> Über Acylwanderungen vgl. *Theilacker* in *Schwab*, Handbuch der Katalyse, VII. Bd., S. 299.

<sup>8</sup> J. prakt. Chem. **143**, 287 (1935); Liebigs Ann. Chem. **518**, 226 (1935).

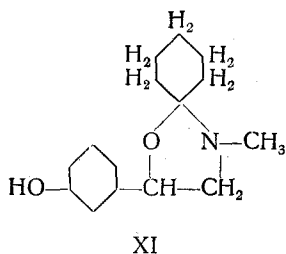
## 3. Versuche zur Synthese von Oxazolidin-Verbindungen aus Phenylalkanolaminen und Carbonyl-Verbindungen.

1-Oxy-2-amino-Verbindungen, Derivate des Aminoethanols, reagieren mit Carbonyl-Verbindungen, vornehmlich Aldehyden, leicht unter Wasserabspaltung und Bildung von Oxazolidinen, wobei wasserfreies Kaliumcarbonat als Kondensationsmittel dient<sup>9</sup>. Die Oxazolidine sind durch Säure sehr leicht wieder in die Komponenten spaltbar.

Wir wollten untersuchen, ob nicht durch Verwendung von Opiansäure als Aldokomponente aus Adrenalin oder verwandten Verbindungen sich Oxazolidinsysteme aufbauen ließen, die für unsere weiteren Ziele geeignet waren. Die Schwerlöslichkeit der Adrenalinbase in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln zwang zum Arbeiten in wasserfreiem Pyridin. Die gewünschte Kondensation mit Opiansäure trat in diesem Medium auch ohne Anwendung eines Kondensationsmittels bei 100° leicht ein und es gelang, das Oxazolidinderivat, welches direkt aus dem Reaktionsgemisch kristallisierte, in einer Ausbeute von über 60% d. Th. zu isolieren. Die Isolierung und Reinigung des Oxazolidinderivates hat auf Grund seines Aminosäurecharakters zu erfolgen, da außer Säuren oder Alkalien kein brauchbares Lösungsmittel für die Verbindung gefunden werden konnte. Die Reinigung konnte daher nur durch Umfällung (aus Sodalösung mit Essigsäure) erfolgen. Die sterische Einheitlichkeit des Produktes ist nicht erwiesen; infolge der Entstehung eines zweiten asymmetrischen Kohlenstoffatoms bei der Bildung des Oxazolidinderivates ist ja die Möglichkeit zur Bildung eines Diastereomerenpaares gegeben. Die Werte der Elementaranalyse des Kondensationsproduktes befriedigten nicht ganz, was wir auf die Schwierigkeit seiner Reinigung (s. oben) zurückführen möchten. Zur Sicherstellung der Konstitution wurde daher das Produkt mit überschüssigem Diazomethan zu dem am Brenzkatechinteil und an der Carboxylgruppe methylierten, gut umkristallisierbaren Methylätheresterderivat vom Schmp. 129° umgesetzt, welches die für die Formel  $C_{22}H_{27}O_7N$  zu verlangenden Werte lieferte. Durch dieses Methylätherderivat (Xb) scheint uns auch die Konstitution der Aminosäure mit Oxazolidinring genügend sichergestellt zu sein (Xa). – Versuche, im physiologischen  $pH$ -Bereich stabile Alkali- oder salzsaure Salze der Aminosäure herzustellen, scheiterten an deren zu leichter Hydrolysierbarkeit.



<sup>9</sup> L. Knorr und H. Matthes, Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 3485 (1901).



In noch einfacherer Weise, nämlich ohne Kondensationsmittel, ließ sich ein allerdings nur amorph erhaltenes Oxazolidinderivat des Methylamino-methyl-3-oxyphenyl-carbinols (rac. Adrianol) durch Erhitzen der Base mit Cyclohexanon gewinnen. Das glasartig erstarrende Harz ist in Lipoidlösungsmitteln leicht löslich, vermutlich kommt ihm die Formel XI zu.

#### Zur Löslichkeit von rac. Adrenalinbase.

Adrenalinbase (Methylamino-methyl-3,4-dioxyphenylcarbinol) ist in Wasser und fast allen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln sehr schwer löslich, während die um eine Hydroxylgruppe ärmeren, sonst analog gebauten Basen, wie das Methylamino-methyl-3-oxyphenylcarbinol (Adrianol) und das Methylamino-methyl-4-oxyphenylcarbinol (Sympatol), dieses Verhalten nicht zeigen. Es scheint uns, als ob die in der 4. Mitt.<sup>1</sup> erwähnte überraschende Leichtlöslichkeit des N-Acetyl-adrenalins (4. Mitt. Formel IV) auf die Ursache der Schwerlöslichkeit des Adrenalins ein Licht werfen würde; sie muß wohl in einer Wechselwirkung zwischen dem sauren Brenzkatechinteil und dem basischen Methylaminrest liegen, welche evtl. zur Ausbildung von Assoziaten führt. Die Bildung dieser Assoziate tritt nicht mehr ein, wenn das Stickstoffatom der Methylaminogruppe seine Basizität durch die Acetylierung verloren hat. Die Assoziate werden durch Salzbildung zerlegt, wozu schon Pikrinsäure genügt, welches mit Adrenalin ein in Wasser leicht lösliches Pikrat gibt. Schwer lösliche Fällungen mit Pikrinsäure werden nur von Adrenalinderivaten mit *verestertem* Brenzkatechinrest gegeben, z. B. dem 3,4-Diacetyl-adrenalin-hydrochlorid und ähnlichen in den vorhergehenden Mitteilungen beschriebenen Verbindungen. Die hier geäußerte Hypothese über den Grund der Schwerlöslichkeit des Adrenalins ist streng natürlich nur auf physiko-chemischem Wege zu beweisen.

Überraschenderweise gelingt es, Adrenalinbase in einer Boratpufferlösung von  $p_H = 9$  zu lösen; daß dies auf eine spezielle Reaktion des Borates mit dem Adrenalin, und zwar vermutlich mit dessen Brenzkatechinteil zurückzuführen ist, ist leicht durch die Unlöslichkeit der Base in verdünnter Sodalösung oder Glykokollpufferlösung desselben  $p_H$  zu beweisen. Auch das Kondensationsprodukt des Adrenalins mit Opiansäure (X) löst sich gut in gleich starkem Boratpuffer auf.

Um vieles besser als im reinen Wasser<sup>10</sup> ist rac. Adrenalin in  $CO_2$ -übersättigtem Wasser löslich. Die Löslichkeit dürfte bei 20° und etwa 2,6 at mehr als 1% betragen. Dieser Befund gestattete erstmals ein einwandfreies und glattes Umkristallisieren dieser Base, eine Methode,

<sup>10</sup> Angabe für 1-Adrenalin 0,0268% bei 20° *Bertrand*, Bull. Soc. chim. France (1904) **31** (3), 1289 (1904).

die auch für andere schwer lösliche Stoffe von Bedeutung sein kann und für die Morphinbase erprobt wurde. Die Löslichkeit derselben beträgt bei 20° und 2,6 at über 2%. In reinem Wasser von 20° hingegen ist sie zu 0,025% löslich<sup>11</sup>. Die gegebenenfalls filtrierten, CO<sub>2</sub> abgebenden Lösungen werden im Vakuum eingengt, worauf die Basen in schön kristalliner Form anfallen. Besonders fallen die dabei erzielten Kristalle der Adrenalinbase auf, die sonst nur durch Umfällen gereinigt werden konnte und als undeutlich mikrokristallines Pulver anfiel, hier hingegen in bedeutend besser ausgebildeten und größeren Kristallen erscheint. Der Umstand, daß die empfindlichen Phenolbasen weder höherer Temperatur, noch Alkali oder dem Luftsauerstoff ausgesetzt zu werden brauchen, gestattet bei der hier beschriebenen Methode der Umkristallisation aus CO<sub>2</sub>-gesättigtem Wasser eine größtmögliche Schonung derselben.

### Experimenteller Teil.

#### 1a) Oxim des Methylamino-propioiphenons (II).

Das als Ausgangsmaterial verwendete Methylamino-propioiphenonhydrochlorid (I) wurde aus der frisch destillierten Base (Sdp. 128° bei 12 mm) durch Auflösen von 30 g Base in 20 ccm Alkohol und Zugabe von der berechneten Menge alkoholischer Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion bereitet. Der im Vakuum stark eingengte Ansatz lieferte auf Ätherzugabe das Chlorhydrat vom Schmp. 174 – 177°, während die Literatur einen Schmp. von 176 – 177° angibt<sup>12</sup>.

1,995 g Methylamino-propioiphenonhydrochlorid (1 Mol), 1,390 g Hydroxylaminhydrochlorid (2 Mol) wurden in 15 ccm abs. Äthylalkohol mit 12,3 ccm einer Natriummethylatlösung (entsprechend 3 Mol) 5 Stunden unter Rückfluß gekocht, abgekühlt und vom ausgeschiedenen Salz filtriert. Das Filtrat wurde zur Trockene verdampft, mit Essigester aufgenommen und nach neuerlicher Filtration von etwas Salz die Essigesterlösung bis zur beginnenden Kristallisation eingengt. Die isolierten Kristalle wurden mit eiskaltem Essigester gewaschen und bei 100° getrocknet. Man erhielt 0,744 g vom Schmp. 164 – 167°.

Dasselbe Oxim konnte auch in wäßriger Lösung bereitet werden: 4,0 g Methylamino-propioiphenonhydrochlorid und 1,5 g Hydroxylaminhydrochlorid wurden in 4 ccm Wasser gelöst und mit der erkalteten Auflösung von 3,5 g Kalilauge in 10 ccm Wasser versetzt. Das Gemisch wird 1/2 Stunde bei Zimmertemperatur geschüttelt, wobei sich ein Niederschlag ausscheidet. Nach 2 1/2 stündigem Stehen wurde abgesaugt und mit Eiswasser nachgewaschen. Aus der Mutterlauge können noch weitere Mengen an Oxim gewonnen werden, indem man mit Essigsäure auf saure, dann mit Ammoniak auf alkalische Reaktion bringt, Ammonsulfat zusetzt und mit Essigester ausschüttelt. Zur Reinigung wird aus Essig-

<sup>11</sup> Taschenbuch für Chemiker und Physiker, S. 519.

<sup>12</sup> Frdl. 16, 2834, und *Eberhard*, Arch. Pharmaz. 253, 87.

ester umgelöst. Schmp. 166 – 170°. Ausbeute 0,80 g. Die Mischprobe mit dem wie oben beschrieben bereiteten Oxim zeigte die Identität der beiden Verbindungen.

*Hydrochlorid des Methylamino-propiofenon-oxims*: 1,38 g Oxim des Methylamino-propiofenons (Schmp. 167°) wurden in möglichst wenig Alkohol gelöst, mit der berechneten Menge alkoholischer Salzsäure auf schwach kongosaure Reaktion gebracht und durch Zugabe einer Äther-Aceton-Mischung 1:1 zur kristallinen Abscheidung gebracht. Die isolierten Kristalle wurden mit Äther-Aceton und dann mit reinem Äther gewaschen. 1,46 g.

Zur Analyse löste man in Alkohol, engte auf etwa die Hälfte ein und schied wiederum durch Zugabe von Äther-Aceton ab. 1,43 g vom Schmp. 198° – 201°.

$C_{10}H_{15}ON_2Cl$  Ber. C 55,94, H 7,04, N 13,05, Cl 16,52,  
Gef. C 56,15, H 7,16, N 12,98, Cl 16,35.

#### 1b) Oxim des Phenylacetylcarbinols aus Methylamino-propiofenon (III aus I).

1,995 g Methylamino-propiofenon-hydrochlorid, 1,96 g Kaliumacetat (2 Mol) und 0,695 g Hydroxylaminhydrochlorid (1 Mol) wurden in 10 ccm Methanol eine Stunde am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Erkalten filtrierte man vom ausgeschiedenen Salz und verdampfte das Filtrat im Vakuum. Der Rückstand wurde mit kalt-gesättigter Kaliumbikarbonatlösung verrieben, wobei das Harz kristallisierte. Man sog ab und wusch mit eiskaltem Wasser (760 mg). Zur Reinigung löste man in Äther, filtrierte und schied durch Zusatz von Petroläther (50 – 60°) wiederum ab. Die isolierten Kristalle wurden mit Petroläther-Äther (3:1) und schließlich mit reinem Petroläther gewaschen. 640 mg vom Schmp. 114 – 116°.

Zur Analyse wurde nochmals aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch umgelöst, ohne daß aber der Schmelzpunkt erhöht werden konnte.

$C_9H_{11}O_2N$  Ber. C 65,43, H 6,71, N 8,47,  
Gef. C 65,42, H 6,75, N 8,21.

*Oximierung des Phenylacetylcarbinols (V → III)*: Phenylacetylcarbinol wurde nach *D. Hey*<sup>13</sup> dargestellt. Wir erhielten aus 10 g Mandelsäureamid 2,58 g des bei 120 – 126° und 16 mm siedenden Carbinols.

Zur Oximierung wurden 757 mg des Carbinols, 378 mg Hydroxylaminhydrochlorid und 545 mg Kaliumacetat in 10 ccm Methylalkohol 1½ Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten trennte man vom ausgeschiedenen Salz, verdampfte das Filtrat, nahm mit Äther auf und filtrierte nochmals von ungelösten Anteilen. Der neuerlich hergestellte Trockenrückstand (780 mg) wurde aus Äther-Petroläther (50 – 60°) umkristallisiert. Man erhielt 336 mg vom Schmp. 111 – 113°. Die Mischprobe mit dem aus Methylaminopropiofenon erhaltenen Oxim vom Schmp. 114 – 116° lag bei 112 – 114°.

<sup>13</sup> *D. Hey*, J. Chem. Soc. London 1930, 1232.



2) Einwirkung von Pyridin auf Methylamino-3,4-diacetoxy-acetophenon-hydrochlorid (VI  $\rightarrow$  VII oder VIII).

6,05g Methylamino-3,4-diacetoxy-acetophenon-hydrochlorid (vgl. 2. Mitt., dortselbst Formel IXa) wurden in 25 ccm abs. Pyridin warm gelöst und  $1\frac{1}{4}$  Stunden bei  $110^{\circ}$  Badtemp. im verschlossenen Gefäß erhitzt. Der bei  $100^{\circ}$  und im Vakuum von 20 mm, schließlich 1 mm hergestellte Trockenrest wurde mit 20 ccm  $2\frac{1}{2}\%$  iger Salzsäure aufgenommen und unter ständiger Sättigung mit Kochsalz viermal bei kongosaurer Reaktion mit Essigester ausgezogen. 3,87 g Rohprodukt, welches aus Aceton umgelöst, 3,08g Kristalle vom Schmp.  $169 - 170^{\circ}$  ergab.

Zur Analyse wurde nochmals aus Aceton umgelöst, worauf der Schmp. 170 bis  $171^{\circ}$  erreicht wurde.

$C_{13}H_{15}O_5N$  Ber. C 58,86, H 5,70, N 5,28,  
Gef. C 59,08, H 5,57, N 5,18.

Die Verbindung ist etwa in folgender Reihe der Lösungsmittel zunehmend schwerer löslich: Pyridin, Methanol und Alkohol, Aceton, Essigester.

*Zur Basizität der Verbindung:* Die Verbindung ist etwas in Wasser löslich, mit gegen Lackmus gut kenntlicher saurer Reaktion. — In  $\frac{1}{10}$ - und n-Salzsäure ist sie nicht leichter löslich als in Wasser, wohl hingegen löst sie sich besser in Kaliumbikarbonatlösung als in reinem Wasser. — Entsprechend diesem nicht basischen Charakter entsteht auch weder mit Pikrinsäure (in methanolischer oder heißer, wäßriger Lösung) eine Fällung, noch mit Tetranitromethan in Chloroform eine Färbung. Auf Grund der negativen Reaktion mit Tetranitromethan kann man annehmen, daß die im Vergleich mit dem 3, 4, N-Triacetoxy-adrenalon (vgl. 1. Mitt., dort Formel VI) zu beobachtende bedeutend größere Unbeständigkeit gegenüber Kaliumpermanganat in Aceton auf die Gegenwart einer unveresterten Phenolgruppe zurückzuführen ist.

Bei einem Versuch der Hochvakuumdestillation der Verbindung konnten aus dem bei  $200^{\circ}$  Luftbadtemp. erhaltenen öligen Destillat über 30% des angesetzten Materials nach dem Umlösen aus Äther-Aceton unverändert regeneriert werden.

2a) *Methylierung der Verbindung vom Schmp.  $171^{\circ}$  mit Diazomethan (VII, bzw. VIII  $\rightarrow$  IX):* Die Phenolnatur der Verbindung vom Schmp.  $171^{\circ}$  wurde weiterhin durch die Darstellung eines Methyläthers mit Diazomethan bewiesen: 400 mg der Verbindung wurden in 4 ccm Methanol suspendiert und mit der aus 1 ccm Nitrosomethylurethan bereiteten Diazomethanlösung in Äther versetzt. Nach Stehen über Nacht stellte man den Trockenrest her, welcher nach dem wiederholten Umlösen aus Äther-Aceton schließlich 111 mg Kristalle vom Schmp.  $97 - 99^{\circ}$  lieferte.

$C_{14}H_{17}O_5N$  Ber. C 60,20, H 6,14, N 5,02,  $CH_3O$  11,11,  
Gef. C 60,30, H 6,04, N 5,33,  $CH_3O$  11,81.

2b) *Verseifung der Verbindung vom Schmp.  $171^{\circ}$  zu Methylamino-3,4-dioxy-acetophenon-hydrochlorid (Adrenalon).* 2,0 g der Verbindung wurden mit 10 ccm 10% iger Salzsäure im Bad von  $120^{\circ}$  unter Rückfluß

erhitzt, wobei man durch die Lösung einen Stickstoffstrom leitete. Nach 5stündiger Hydrolyse stellte man den Trockenrückstand im Vakuum her und brachte ihn durch Zugabe von Alkohol-Äther zur Kristallisation. 1,48 g vom Schmp. 230°, welcher durch nochmaliges Umlösen aus Methanol-Alkohol sich nicht weiter erhöhen ließ.

$C_9H_{12}O_3NCl$  Ber. C 49,66, H 5,56, N 6,44, Cl 16,29,  
Gef. C 49,50, H 5,73, N 6,46, Cl 16,30.

2c) *Acetylierung der Verbindung vom Schmp. 171° zu Acetyl-methyl-amino-3,4-diacetoxy-acetophenon (Triacetyl-adrenalon)*. 500 mg der Verbindung wurden mit 3 ccm reinstem Essigsäureanhydrid im schwachen  $CO_2$ -Strom 3 Stunden im Bade von 130° erhitzt. Der bei 100° und 1 mm hergestellte Eindampfrest wurde aus Essigester-Äther kristallisiert. 447 mg vom Schmp. 111–112°. Die Mischprobe mit dem nach der 1. Mitt.<sup>1</sup> hergestellten Triacetyl-adrenalon (vgl. 1. Mitt., dort Formel VI) vom Schmp. 114° lag bei 112–114°.

### 3) Kondensation von rac. Adrenalin mit Opiansäure (Xa).

7,32 g rac. Adrenalinbase wurden zu der ca. 80° warmen Auflösung von 8,40 g Opiansäure in 32 ccm reinstem Pyridin im Laufe von 23 Min. in Anteilen eingetragen. Dabei wurde durch den Ansatz ein schwacher  $CO_2$ -Strom geleitet. Nach weiteren 5 Min. setzt die Ausscheidung des Kondensationsproduktes ein, ohne daß alles Adrenalin in Lösung gegangen wäre. Man hielt noch 30 Min. in dieser Anordnung und suchte durch Rühren die Reste der Base in Lösung zu bringen. Darauf verschloß man in der  $CO_2$ -Atmosphäre und stellte 1½ Stunden den Ansatz in den Trockenschrank von 100° und ließ ihn anschließend noch 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Zur Aufarbeitung wurde abgesaugt, mit ca. 30 ccm eiskaltem Pyridin nachgewaschen und dieses schließlich durch Äther verdrängt. Man erhielt 12,09 g Rohprodukt (80% d. Th.), welches sich nach bei 150° beginnender Braunfärbung bei 223° zersetzte. Zur Reinigung des Rohproduktes wurden 3,35 g desselben mit 62 ccm 5%iger gekühlter Sodalösung gelöst, von einer geringen Trübung durch Zusatz von etwas Kieselgur und anschließende Filtration getrennt und das Filtrat mit 10 ccm Eisessig auf  $p_H = 4$  gebracht, wobei eine starke Fällung erfolgte. Nach Stehen über Nacht im Eis wurde der sehr feine Niederschlag auf der Zentrifugennutsche abgeschleudert und viermal mit Eiswasser gewaschen. Nach dem scharfen Abschleudern trocknete man über Kali und Kieselgel im Exsikkator, zerrieb in der Reibschale und trocknete 2 Stunden bei 100° und 1 mm bis zur Gewichtskonstanz. Man erhielt 2,19 g Kristalle vom Zersetzungspunkt 230°, die unter dem Mikroskop anscheinend einheitliche spitze Nadelchen vorstellten. Die Analyse der Substanz zeigte aber ihre noch nicht völlige Reinheit an.

$C_{12}H_{21}O_7N$  Ber. C 60,79, H 5,64, N 3,73,  $CH_3O$  16,54,  
Gef. C 57,61, H 6,03, N 3,50,  $CH_3O$  15,85.

Das Kondensationsprodukt ist in den meisten organischen Lösungsmitteln schwer löslich. So löste es sich z. B. nicht in heißem Chloroform, Dioxan oder Essigester; hingegen gelingt es, in heißem Pyridin eine Lösung zu erzielen. Es ist unlöslich in Eisessig auch beim Erwärmen, löst sich jedoch sofort nach dem Verdünnen des Eisessigs mit Wasser. Während es in Kaliumbikarbonatlösung unlöslich ist, wird es von Soda gelöst (Gegensatz zu Adrenalin). Die Lösung in Soda gibt mit Eisenchlorid eine starke Farbreaktion. Auch in verdünnter Salzsäure löst sich die Verbindung auf. Es gelingt jedoch infolge der Hydrolyse des Hydrochlorides nicht, neutral reagierende Lösungen der Verbindung herzustellen. Das gleiche ist der Fall, wenn man Lösungen des Natriumsalzes herzustellen versucht. Auch diese hydrolysieren zu stark.

3 a) *Methylierung des Kondensationsproduktes durch Diazomethan (X b)*. 500 mg des Kondensationsproduktes wurden in 5 ccm abs. Methanol aufgeschlämmt und mit einer aus 2,5 ccm Nitrosomethylurethan bereiteten ätherischen Diazomethanlösung übergossen. Nach 40-stündigem Stehen bei 0° zerstörte man Reste des Diazomethans durch eine Spur Eisessig, wusch die Ätherlösung mit Kaliumbikarbonatlösung und erhielt 470 mg kristallinen Ätherextrakt, welcher durch eine Verunreinigung unbekannter Art gelb gefärbt war. Das Rohprodukt läßt sich gut aus Aceton-Äther kristallisieren, doch wird dabei der hartnäckig anhaftende Farbstoff nicht entfernt. Zur Reinigung löste man daher 460 mg des Rohproduktes in reinem Benzol und goß durch eine aus 6 g Aluminiumoxyd bereitete Säule. Man wusch mit Benzol solange nach, bis die Gelbfärbung ins Filtrat zu gelangen drohte. Der Eindampfstoff der Benzolfiltrate (340 mg) wurde sofort aus Aceton-Äther umgelöst, wobei ein Schmp. von 129 bis 130° erzielt wurde, der sich durch weiteres Umlösen nicht mehr veränderte. Die völlige Analyse dieser Verbindung beweist die Richtigkeit der angenommenen Konstitution (X b) und rückschließend auch die der Vorstufe, der Aminosäure (X a).

$C_{22}H_{27}O_7N$  Ber. C 63,29, H 6,52, N 3,36,  $CH_3O$  37,17,  
Gef. C 63,53, H 6,53, N 3,33,  $CH_3O$  37,54.

3 b) *Kondensation von Methylamino-methyl-3-oxyphenyl-carbinol mit Cyclohexanon (XI)*. 10 g rac. Methylamino-methyl-3-oxyphenylcarbinol<sup>14</sup> wurden mit 26 ccm Cyclohexanon (ca. 4 Mol) bei 155° 15 Min. lang gekocht. Darauf wurde die Lösung bei 100° Badtemp. im Vakuum von 2 mm zum Sirup verdampft (17,7 g). Diese wurde nun im Vakuum von 0,02 mm bei einer Luftbadtemp. von 200° destilliert, wobei ein Sdp. von 160° (unkorr.) beobachtet wurde. Man erhielt 12,3 g eines hellen Öles (83% d. Th.), welches bei Zimmertemperatur glasartig erstarrte. — Trotz des zu tief liegenden Kohlenstoffwertes der Analyse glauben wir, daß das gesuchte Kondensationsprodukt der Formel XI vorliegt.

$C_{15}H_{21}O_2N$  Ber. C 72,84, H 8,56, N 5,66,  
Gef. C 71,06, H 8,69, N 5,84.

<sup>14</sup> Legerlotz, Chem. Zbl. 1930 I, 586.

## 4) Zur Löslichkeit der rac. Adrenalinbase.

a) Es wurde zum Vergleich der Löslichkeit Adrenalinbase in Soda-lösung (ca.  $\frac{1}{2}$  ccm pro mg) vom  $p_H$ -Wert 9 (Lyphan), Glykokoll-Natron-lauge-Puffer und Boratpuffer desselben  $p_H$ -Wertes zu lösen versucht. Nur in der Boratpufferlösung geht Adrenalinbase bei Zimmertemperatur glatt in Lösung, womit erwiesen ist, daß es sich in diesem Falle um eine spezielle Wirkung des Borations handelt. Adrenalinbase löst sich in gleichem Puffergemisch erst beim Erwärmen.

Auch das unter 3) beschriebene Kondensationsprodukt des rac. Adrenalins mit Opiansäure geht bei Zimmertemperatur in dem Boratpuffer in Lösung. Aus dieser Lösung konnte nach zweiwöchigem Stehen das Kondensationsprodukt durch Zugabe von verdünnter Salzsäure (1:1) bis zur Kongo-Graufärbung wieder abgeschieden werden. (Die Konzentration der Lösung hatte 187 mg auf 20 ccm Boratpuffer entsprochen.)

b) Löslichkeit des Adrenalins in  $CO_2$ -übersättigtem Wasser: 1,003 g Adrenalin wurden in 100 ccm Wasser, welches vorher mit  $CO_2$  durchströmt worden war, eingetragen und im Schüttelgefäß nach dem Evakuieren des Gasraumes und Auffüllen mit  $CO_2$  bis zu 2,6 at Überdruck 2 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt. Die Base war ganz in Lösung gegangen. Zur Abscheidung wurde die Lösung auf ca. 30 ccm im Vakuum von 20 mm bei einer Badtemp. von ca.  $40^\circ$  eingeengt, worauf die Base sich in hübschen Kriställchen abschied. Man sog ab und wusch mit Wasser, dann Aceton und schließlich Äther. 850 mg (85%), deren Schmelzpunkt im Vergleich zum Ausgangsmaterial sich von  $200^\circ$  auf  $207^\circ$  erhöht hatte.

Adrenalinbase ist, in gleicher Weise behandelt, in  $CO_2$ -übersättigtem Wasser nur zu ca. 0,11% löslich.

Sehr gut hingegen löst sich die Base des Methylamino-methyl-3-oxyphe-nylcarbinols (Adrianol, 1-Form). Während 1 g der Base sich, mit 5 ccm siedendem Wasser übergossen, nicht auflösten, geht dieselbe Gewichtsmenge der Base mit 5 ccm  $CO_2$ -übersättigtem Wasser bei 3 at  $CO_2$ -Druck bei Zimmertemperatur momentan in Lösung. Nach dem Einengen der klaren Lösung auf 3 ccm (Vak.) schied sich 80% der Base als schönes Kristallinat ab.

c) Löslichkeit von Morphinbase in  $CO_2$ -übersättigtem Wasser: 1,0 g rohe Morphinbase wurden mit 50 ccm  $CO_2$ -gesättigtem Wasser übergossen und unter Schütteln in der bei b) beschriebenen Weise unter 2,6 at  $CO_2$ -Druck bei Zimmertemperatur nach einer Stunde in Lösung gebracht. Man filtrierte von einer Spur Ungelöstem und engte das Filtrat bei 20 mm auf 22 ccm ein. Es entstand eine sehr schöne Kristallisation, welche schon nach der Filtration eingesetzt hatte. 890 mg Kristalle, deren Zersetzungspunkt wie der des Ausgangsmaterials bei  $250^\circ$  lag.