Rf-Werte: 0,32 (Wasser); 0,19 (NH_4Cl 3-proz.); 0,56 (*i*-Prop/1-proz. Ammoniak, 2:1); 0,71 (*n*-But/Eisessig/Wasser, 20:3:7).

NMR.-Spektren. Die NMR.-Spektren wurden mit einem VARIAN-A-60(MHz)-Kernresonanz-Spektrographen aufgenommen. Die Konzentration der Lösungen betrug 5–10%. Als interner Standard wurde Tetramethylsilan verwendet. Die Messtemperatur betrug 31°.

ZUSAMMENFASSUNG

Im Zusammenhang mit der Struktur des Schmetterlingspigmentes Erythropterin wurden einige Xanthopterinderivate untersucht und die Tautomeriefragen mittels NMR.- und UV.-Spektren abgeklärt.

Organisch-chemisches Institutder Universität Zürich

293. Synthesen von Schwefelsäureestern des Dopamins und verwandten Verbindungen

von **B. Hegedüs**

(18. IX. 63)

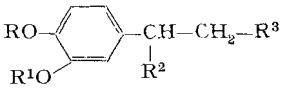
In gleicher Weise wie andere phenolische Substanzen werden auch die Catecholamine und deren Metabolite vom Organismus nicht nur in freier Form, sondern hauptsächlich als Heteroside oder als Schwefelsäureester ausgeschieden. Die Kenntnis der Eigenschaften und Möglichkeiten der Identifizierung dieser Substanzen in geringer Menge sind wesentliche Voraussetzungen für Untersuchungen über den Stoffwechsel von Dopa bzw. Adrenalin und Noradrenalin. In dieser Mitteilung beschreiben wir die eindeutige Synthese der vier in der Tabelle 1 aufgeführten Schwefelsäureester.

Die gut kristallisierenden, in Wasser äusserst leicht löslichen Schwefelsäureester I, III und IV sind als innere Salze stabil. Fehlt die für die Salzbildung nötige Aminogruppe, wie in II, so wird die Substanz vorteilhaft als Kaliumsalz isoliert. Von anderen Vertretern dieses Typus ist bekannt[1]), dass sie gegen Säuren empfindlich sind. Auch die aufgeführten Verbindungen werden schon durch kurzes Kochen mit 1N Salzsäure unter Abspaltung von Schwefelsäure hydrolysiert. Charakteristisch für das Vorliegen der mit Schwefelsäure veresterten Hydroxylgruppe im Vergleich zum freien Phenol ist das Fehlen des Absorptionsmaximums bei 295 mμ in Alkohol.

Für die Herstellung der Schwefelsäureester hat sich die Methode von WHITEHEAD mit Chlorsulfonsäure in Chloroform bei Gegenwart von Pyridin[1]) besser bewährt als die Veresterung mit konzentrierter Schwefelsäure bei tiefer Temperatur. Bei Phenolen mit zusätzlichen funktionellen Gruppen mussten geeignete Schutzgruppen verwendet werden, welche sich zu gegebener Zeit unter milden Bedingungen wieder entfernen liessen. Die Endprodukte wurden meist mit Hilfe von Ionenaustauschern gereinigt.

[1]) J. E. M. WHITEHEAD, A. R. MORRISON & L. YOUNG, Biochem. J. *51*, 586 (1952).

Tabelle 1. *Synthetisierte Schwefelsäureester*

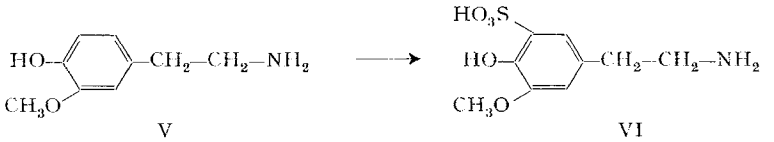


	R	R^1	R^2	R^3	Bruttoformel	Smp.	Analyse	Papierchromatogramm
I	$\overset{\ominus}{O}_3S$–	CH_3–	H–	$\overset{\oplus}{N}H_3$–	$C_9H_{13}O_5NS$ (247,27)	278–280°	Ber. S 12,97 OCH_3 12,55% Gef. „ 12,85 „ 12,63%	Rf = 0,52[a])
II	KO_3S–	CH_3–	HO–	HO–	$C_9H_{11}O_7SK$ (302,34)	172°	Ber. S 10,61 K 12,93% Gef. „ 10,53 „ 12,42%	Rf = 0,6[a])
III	$\overset{\ominus}{O}_3S$–	CH_3–	HO–	$\overset{\oplus}{N}H_3$–	$C_9H_{13}O_6NS$ (263,27)	175–177°	Ber. S 12,18 OCH_3 11,78% Gef. „ 11,93 „ 11,76%	Rf = 0,45[a])
IV	H–	$\overset{\ominus}{O}_3S$–	H–	$\overset{\oplus}{N}H_3$–	$C_8H_{11}O_5NS$ (233,24)	275–277°	Ber. C 41,18 H 4,75 S 13,74% Gef. „ 41,39 „ 4,65 „ 13,87%	Rf = 0,48[b]) und 0,43[c])

[a]) Papier: WHATMAN 1. Laufmittel: Pyridin/Wasser/*n*-Butanol (1:1:1); Entwickler: Benzidin/KJ-Lösung/Chlorgas (vgl. Chem. Ber. *87*, 1103 (1954))
[b]) Laufmittel: Phenol mit Wasser gesättigt; Entwickler: Ninhydrin
[c]) Laufmittel: IpOH/H_2O/NH_3 (80:12:2); Entwickler: Ninhydrin

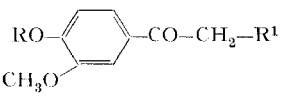
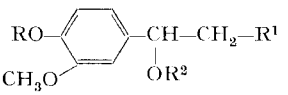
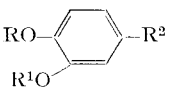
Beschreibung der Synthesen

Bei der Behandlung von 3-Methoxy-4-hydroxy-phenäthylamin (3-Methoxy-tyramin[2]), V) mit konzentrierter Schwefelsäure bei 0°, die in Anlehnung an die für Tyramin[1]) beschriebene Methode durchgeführt wurde, erhielten wir ein Produkt, das noch eine phenolische Hydroxylgruppe (UV.-Max. bei 295 mμ) besass und dessen Schwefel durch Hydrolyse nicht als Sulfat abgespalten werden konnte. Es dürfte sich wohl um die 3-Methoxy-4-hydroxy-phenäthylamin-5-sulfonsäure (VI) handeln[3]). Mit Chlorsulfonsäure in einem Gemisch von Pyridin und Chloroform[1]) hingegen bildete sich der Ester I.



V VI

Tabelle 2. *Zwischenprodukte*

Formel	Nr.	R	R^1	R^2
	VII	C_7H_7	Br	
	VIII	C_7H_7	$OCOCH_3$	
	XIII	C_7H_7	$N(C_7H_7)_2$	
	IX	C_7H_7	$OCOCH_3$	H
	X	C_7H_7	OH	H
	XI	C_7H_7	$OCOCH_3$	$COCH_3$
	XII	H	$OCOCH_3$	$COCH_3$
	XIV	C_7H_7	$N(C_7H_7)_2$	H
	XV	C_7H_7	$N(C_7H_7)_2$	$COCH_3$
	XVI	H	$N(C_7H_7)_2$	$COCH_3$
	XVII	SO_3H	$N(C_7H_7)_2$	$COCH_3$
	XVIII	SO_3H	$N(C_7H_7)_2$	H
	XIX	C_7H_7	H	CHO
	XX	C_7H_7	$COCH_3$	CHO
	XXI	C_7H_7	H	CH_2OH
	XXII	C_7H_7	Tosyl	CHO
	XXIII	C_7H_7	Tosyl	CH_2OH
	XXIV	C_7H_7	Tosyl	CH_2Cl
	XXV	C_7H_7	Tosyl	CH_2–CN
	XXVI	C_7H_7	H	CH_2–CN
	XXVII	C_7H_7	H	CH_2–CH_2–NH_2
	XXVIII	C_7H_7	SO_3H	CH_2–CH_2–NH_2

3-Methoxy-4-benzyloxy-ω-brom-acetophenon (VII)[4]) reagiert mit Kaliumacetat in Alkohol in guter Ausbeute zu VIII, dessen Carbonylgruppe mit Natriumborhydrid

[2]) S. SENOH, J. DALY, J. AXELROD & B. WITKOP, J. Amer. chem. Soc. *81*, 6240 (1959).
[3]) Die Stellung der Sulfogruppe ist nicht bewiesen.
[4]) B. LEOPOLD, Acta chem. scand. *4*, 1523 (1950); B. SEN, J. Amer. chem. Soc. *74*, 3445 (1952).

in Alkohol zur Hydroxylgruppe reduziert wurde, wobei teilweise Hydrolyse der Acetatgruppen eintrat. Das völlig entacetylierte Produkt X[4a]) ist schwer zu reinigen (siehe exp. Teil). Die Acetylierung des Glykols X mit Acetanhydrid in Pyridin liefert (3-Methoxy-4-benzyloxy-phenyl)-äthylen-diacetat (XI) und dieses durch Hydrogenolyse XII. Veresterung mit Chlorsulfonsäure und Hydrolyse der Acetoxygruppen in der Seitenkette führten in guter Ausbeute zum Schwefelsäureester II, der als Kaliumsalz isoliert wurde. Die freie Estersäure ist instabil und zerfällt in kurzer Zeit unter Abspaltung von Schwefelsäure.

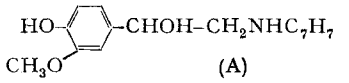
VII[4])[5]) wird mit Dibenzylamin in Benzol zu XIII umgesetzt. Reduktion der Carbonylgruppe mit Natriumborhydrid in Methanol und anschliessende Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin führt über XIV zu XV. Die selektive Hydrogenolyse der O-Benzylgruppe gelang nach mehreren Versuchen mit Hilfe von Palladiumkohle[6]) in Dioxanlösung. XVI wurde in öliger Form als Hydrat isoliert. Bei der Veresterung nach WHITEHEAD[1]) entsteht XVII, dessen Hydrolyse zu XVIII durch Aufnahme der Infrarotspektren verfolgt wurde. Die Hydrogenolyse der N-Benzylgruppen in wässeriger Lösung mit Palladiumkohle als Katalysator liefert III.

Als Ausgangsmaterial zur Synthese von IV diente uns 3-Hydroxy-4-benzyloxybenzaldehyd (XIX)[7]), für den wir eine verbesserte Herstellungsmethode im experimentellen Teil beschreiben. Die Verwendung der Acetylgruppe zum Schutz der Hydroxylgruppe führte nicht zum Ziel, da dieselbe bei der vorgesehenen Reduktion mit Metallhydriden infolge Hydrolyse verloren ging. Besser geeignet fanden wir die Tosylgruppe. Mit Natriumborhydrid entsteht aus XXII in Methanol bei 20° in guter Ausbeute der entsprechende Benzylalkohol XXIII, welcher mit Thionylchlorid in bekannter Weise in XXIV übergeht. Umsetzung von XXIV mit Natriumcyanid in Dimethylformamid[8]) liefert das Nitril XXV. Nun wird die Tosylgruppe mit Kaliumhydroxid in Methanol unter milden Bedingungen entfernt, damit die in diesem Fall überraschend leicht verseifbare Nitrilgruppe erhalten bleibt. Die Reduktion des Nitrils XXVI in Methanol und Ammoniak mit RANEY-Nickel (oder RANEY-Kobalt) gibt 3-Hydroxy-4-benzyloxy-phenäthylamin (XXVII). Der in mässiger Ausbeute daraus erhaltene Schwefelsäureester XXVIII ging bei der Hydrogenolyse in IV über, das sofort rein erhalten wurde.

[4a]) Anmerkung bei der Korrektur: Die Synthese dieser Verbindung ist inzwischen von I. D. BENIGNI & A. J. VERBISCAR ebenfalls beschrieben worden (J. med. Chemistry *6*, 607 (1963)).

[5]) Versuche, Normetanephrin direkt zu sulfonieren, ergaben kein befriedigendes Resultat. In einer Ausbeute von weniger als 1% wurde eine Substanz isoliert, deren Analyse auf Anwesenheit von zwei Sulfogruppen in der Molekel hinwies.

[6]) Wird die Hydrierung in Methanol bis zur Aufnahme von 3 Mol. H_2 fortgesetzt, so erhält man nicht das zu erwartende O-(*al*)-Acetyl-normetanephrin, sondern eine Verbindung, deren Analyse auf N-Benzyl-normetanephrin stimmt (A):



(A)

[7]) N. NARASIMHACHARI, S. NARAYANASWAMI & T. R. SESHADRI, Chem. Abstr. *48*, 7606 (1954).

[8]) Amer. Pat. 2715137 vom 9. VIII. 1955. Kochen mit Alkalicyanid in wässerigem Alkohol führte in diesem Falle nicht zum Ziel.

Experimenteller Teil[9])

3-Methoxy-4-hydroxy-phenäthylamin-5(?)-sulfonsäure (VI): 8 g 3-Methoxy-4-hydroxy-phenäthylamin (V) werden gemäss [1]) sulfoniert. Das erhaltene Kaliumsalz ergab keine stimmenden Analysenwerte und enthielt ca. 16% Wasser. Es wurde in wenig Wasser gelöst und mit Essigsäure auf pH ca. 4 gestellt. Die freie Sulfonsäure fiel sofort aus und wurde noch feucht aus wenig Wasser umkristallisiert. Ausbeute ca. 1 g. Smp. über 300°. Im UV.-Spektrum bei 295 mμ starkes Maximum. Mit verd. Salzsäure lässt sich auch nach längerem Kochen keine Schwefelsäure nachweisen.

$C_9H_{13}O_5NS$ (247,27) Ber. S 12,97 OCH_3 12,55% Gef. S 12,95 OCH_3 12,55%

3-Methoxy-4-hydroxysulfonyloxy-phenäthylamin (I): Zu einem eisgekühlten Gemisch von 25 ml Chloroform und 12,5 ml abs. Pyridin lässt man langsam 5 ml Chlorsulfonsäure tropfen, trägt dann portionenweise 8 g V ein und rührt noch 2 Std. unter Eiskühlung und über Nacht bei Zimmertemperatur weiter. Man verdünnt mit 500 ml Wasser, trennt das Chloroform im Scheidetrichter ab und filtriert zwecks Entfernung von Pyridin und unverbrauchtem V über eine Amberlit-IRC-120-Säule und nachher zur Entfernung anorganischer Anionen über eine Amberlit-IRA-45-Säule. Die Lösung wird im Vakuum auf ca. 100 ml eingeengt, worauf die Kristallisation beginnt. Man lässt über Nacht im Eisschrank kristallisieren, nutscht ab und kristallisiert aus wenig Wasser um. Ausbeute 1,5 g. Eigenschaften s. Tab. 1.

3-Methoxy-4-benzyloxy-ω-acetoxy-acetophenon (VIII): 170 g 3-Methoxy-4-benzyloxy-ω-bromacetophenon (VII)[4]) werden mit 75 g wasserfreiem Kaliumacetat in 2,5 l abs. Alkohol 5 Std. unter Rückfluss gekocht (gegen Ende der Reaktion starkes Stossen durch das ausgeschiedene Kaliumbromid). Man nutscht heiss ab und lässt über Nacht im Eisschrank kristallisieren. Durch Einengen der Mutterlauge im Vakuum auf ca. 400 ml erhält man einen zweiten Anteil. Aus 3 l abs. Alkohol umkristallisiert: 130 g (84%) VIII vom Smp. 130–131°.

$C_{18}H_{18}O_5$ (314,32) Ber. C 68,78 H 5,77% Gef. C 68,84 H 5,74%

(3-Methoxy-4-benzyloxy-phenyl)-1,2-äthandiol (X): 8,6 g Natriumborhydrid werden portionenweise in eine gerührte Suspension von 142 g VIII in 1,8 l 95-proz. Alkohol eingetragen. Nach 4stdg. Rühren ist alles in Lösung gegangen und das anfänglich gelblichgrüne Reaktionsgemisch ist praktisch entfärbt. Man versetzt mit 100 ml 3N Natronlauge und rührt noch 1 Std. weiter. Dabei wird das intermediär auftretende halbacetylierte Glykol IX verseift. Man dampft im Vakuum ein, verdünnt mit 1 l Wasser und zieht mit 2×400 ml Äther aus. Die Ätherlösung wird mit Wasser, 1N Schwefelsäure und Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand liefert aus 600 ml Benzol 64 g (62%) X vom Smp. 74–76°. Die Verbindung enthält Kristallbenzol; dieses haftet ausserordentlich fest und ist auch nach 24stdg. Erhitzen auf 50° im Hochvakuum nicht restlos entfernt.

(3-Methoxy-4-benzyloxy-phenyl)-äthylen-diacetat (XI): 115 g (3-Methoxy-4-benzyloxy-phenyl)-1,2-äthandiol (X) (mit ca. 14% Kristallbenzol) werden in 290 ml abs. Pyridin gelöst und auf einmal mit 115 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Durch Wasserkühlung wird eine Innentemperatur von ca. 40–50° eingehalten. Man lässt über Nacht stehen, dampft im Vakuum weitgehend ein, verdünnt mit ca. 1 l Wasser und nimmt das ausfallende Öl in Äther auf. Die Ätherlösung wird mit Wasser, 3N Salzsäure und Wasser gewaschen und mit $CaCl_2$ getrocknet. Nach Verjagen des Äthers im Vakuum wird der Rückstand im Hochvakuum destilliert: 111 g (75%). Sdp. 180–185°/0,1 Torr.

$C_{20}H_{22}O_6$ (358,38) Ber. C 67,02 H 6,19% Gef. C 67,14 H 6,25%

(3-Methoxy-4-hydroxy-phenyl)-äthylen-diacetat (XII): 111 g XI werden in 1 l Methanol gelöst und mit 3 g 5-proz. Palladiumkohle hydriert. In 6 Std. werden 8,2 l H_2 aufgenommen und die Hydrierung ist beendet. Man filtriert vom Katalysator ab, dampft im Vakuum ein und löst den Rückstand rasch in 500 ml Äther. Beim Ankratzen beginnt das Produkt zu kristallisieren. Man lässt über Nacht im Eisschrank stehen, nutscht ab und engt die Mutterlauge auf ca. 100 ml ein, worauf ein zweiter Anteil von der gleichen Reinheit erhalten wird. Ausbeute 71 g (86%). Smp. 81–82°. Die Verbindung destilliert im Hochvakuum unzersetzt, Sdp. 170°/0,04 Torr.

$C_{13}H_{16}O_6$ (268,26) Ber. C 58,20 H 6,01% Gef. C 58,32 H 5,87%

---

[9]) Die Mikroanalysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Dr. A. DIRSCHERL) ausgeführt. Die experimentelle Bearbeitung lag in den Händen von Herrn U. BROMBACHER.

Kaliumsalz des (3-Methoxy-4-hydroxysulfonyloxy-phenyl)-1,2-äthandiols (II): Zu einer in Eiswasser gekühlten Mischung von 12,5 ml abs. Pyridin und 25 ml Chloroform werden unter Rühren 5 ml Chlorsulfonsäure getropft. Unter weiterer Eiswasserkühlung trägt man portionenweise 16 g XII ein und rührt noch 2 Std. im Eisbad und hierauf über Nacht bei Raumtemperatur weiter. Man verdünnt mit 500 ml Wasser, trennt das Chloroform im Scheidetrichter ab und entiont die wässerige Lösung über eine Amberlit-IRA-45-Säule, die mit 4-proz. Essigsäure nachgewaschen wird[10]). Das Eluat wird im Vakuum bis ca. 500 ml eingeengt und mit Kalilauge bis zur phenolphtalein-alkalischen Reaktion versetzt. Zur vollständigen Verseifung der Acetoxygruppe lässt man über Nacht stehen. Hierauf wird über eine Amberlit-IRC-120-Säule filtriert (Entfernung von K^+) und das Filtrat im Vakuum auf 300 ml eingedampft. Man stellt mit Kalilauge auf pH 5[11]), engt im Vakuum auf ca. 30 ml ein und fällt das Kaliumsalz (7 g) mit Alkohol (3–4fache Menge) aus. Zur Reinigung wird in 20 ml Wasser gelöst und durch langsame Zugabe von 100 ml Alkohol ausgefällt. Ausbeute 5 g. Eigenschaften s. Tab. 1.

3-Methoxy-4-benzyloxy-ω-dibenzylamino-acetophenon (XIII): 128 g VII werden in 1,8 l Benzol gelöst und mit einem Gemisch von 149 ml Dibenzylamin und 200 ml Benzol versetzt. Die Ausscheidung von Dibenzylamin-hydrobromid beginnt fast momentan. Man kocht 2 Std. unter Rückfluss, lässt über Nacht bei Zimmertemperatur stehen, nutscht ab und wäscht die Benzollösung 2mal mit je 300 ml 40–50° warmem Wasser aus[12]). Man trocknet mit Kaliumcarbonat, dampft im Vakuum ein und löst den Rückstand rasch in 950 ml siedendem Äther. Man filtriert durch ein Faltenfilter und lässt über Nacht im Eisschrank kristallisieren (135 g). Zur Reinigung wird aus 600 ml 95-proz. Alkohol umkristallisiert. Reinausbeute 111 g (64%). Smp. 95–96°.

$C_{30}H_{29}O_3N$ (451,54) Ber. C 79,79 H 6,47 N 3,10% Gef. C 80,02 H 6,55 N 2,79%

3-Methoxy-4-benzyloxy-β-hydroxy-N,N-dibenzyl-phenäthylamin (XIV): 18,04 g XIII, 0,76 g Natriumborhydrid und 300 ml Methanol werden 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Man dampft im Vakuum bis zur Sirupdicke ein, verteilt zwischen Methylenchlorid und Wasser und wäscht mit 3 N Natronlauge und dann mit Wasser bis zur phenolphtalein-neutralen Reaktion. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wird im Vakuum eingedampft, der zurückbleibende Sirup in 50 ml Äther gelöst und nach Abkühlen auf −10° mit 50 ml Petroläther langsam verrührt. Man lässt über Nacht bei −15° kristallisieren, nutscht und wäscht mit wenig Petroläther nach. Ausbeute 12,5 g (67%). Smp. 68–71°. Zur Analyse wird eine Probe aus wenig Äther umkristallisiert.

$C_{30}H_{31}O_3N$ (453,56) Ber. N 3,09 OCH_3 6,84% Gef. N 3,10 OCH_3 6,97%

3-Methoxy-4-benzyloxy-β-acetoxy-N,N-dibenzyl-phenäthylamin (XV): 6 g XIV werden in 25 ml abs. Pyridin gelöst und mit 6 ml Acetanhydrid versetzt. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur stehen, dampft im Vakuum zum Sirup ein, löst in Chloroform und wäscht 3–4mal mit Wasser. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand in 40 ml abs. Alkohol gelöst. Über Nacht kristallisieren im Eisschrank 4,9 g aus, die zur Reinigung erneut aus 40 ml abs. Alkohol umkristallisiert werden. Ausbeute 4,6 g (70%). Smp. 61–63°. In der Mischprobe mit XIV Depression von ca. 15°.

$C_{32}H_{33}O_4N$ (495,6) Ber. C 77,53 H 6,71 N 2,83% Gef. C 77,86 H 6,80 N 2,82%

3-Methoxy-4-hydroxy-β-acetoxy-N,N-dibenzyl-phenäthylamin-hydrat (XVI): 5 g XV werden in 50 ml abs. Dioxan mit 0,5 g 5-proz. Palladiumkohle bis zur Aufnahme von 250 ml Wasserstoff hydriert (Dauer: ca. 2 Std.). Man unterbricht die Hydrierung, filtriert vom Katalysator ab und dampft im Vakuum ein (Badtemperatur nicht über 30°). Zur Entfernung restlicher Dioxan-Spuren wird über Nacht bei Raumtemperatur im Hochvakuum getrocknet. Es hinterbleibt ein

[10]) Der Ionenaustauscher entfernt die anorganischen Anionen, hält aber das Anion des Schwefelsäureesters ebenfalls zurück. Dieses wird beim Nachwaschen mit Essigsäure gegen das Acetat-Anion ausgetauscht. Die essigsauren Eluate werden durch Erwärmen mit verd. Salzsäure auf die Anwesenheit des Schwefelsäureesters geprüft.

[11]) Diese an sich als unnütz erscheinende Entfernung und erneute Wiedereinführung der Kalium-Ionen ist zur Erzielung einer guten Ausbeute von Bedeutung, da das zweite Mal nur die zur Bildung des Kaliumsalzes erforderliche Menge an Kalium-Ionen zugesetzt wird.

[12]) Das Wasser muss warm sein, da sich Dibenzylamin-hydrobromid in kaltem Wasser fast nicht löst.

kaum gefärbtes Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Es ist nicht stabil und soll, falls nicht sofort weiter verarbeitet wird, im Eisschrank aufbewahrt werden, wo es sich aber nach 3–4 Tagen auch unter Dunkelfärbung zu zersetzen beginnt. Ausbeute: ca. 4,2–4,3 g.

$C_{25}H_{27}O_4N, H_2O$ (423,49) Ber. C 70,90 H 6,90 N 3,31% Gef. C 70,84 H 6,96 N 3,12%

Im UV.-Spektrum tritt bei 295 mμ das charakteristische Maximum für die phenolische OH-Gruppe auf. Das IR.-Spektrum steht mit der angegebenen Konstitution ebenfalls im Einklang.

3-Methoxy-4-hydroxysulfonyloxy-β-acetoxy-N, N-dibenzyl-phenäthylamin (XVII): Zu einem eisgekühlten Gemisch von 50 ml abs. Pyridin und 60 ml Chloroform werden 20 ml Chlorsulfonsäure getropft und dann ein Gemisch von 23 g XVI und 40 ml Chloroform langsam zugegeben. Man rührt noch 2 Std. in Eiswasser und über Nacht bei Raumtemperatur weiter und giesst langsam in ein Gemisch von 1 l Wasser und 300 ml Äther. Nach gutem Durchschütteln wird abgenutscht, mit viel Wasser, 50 ml Alkohol und viel Äther gewaschen. Eine weitere Reinigung ist nicht möglich, da sich die Verbindung bei allen Umkristallisationsversuchen zersetzt. Ausbeute 14,5 g (55%). Smp. 187–189°.

$C_{25}H_{27}O_7NS$	Ber. C 61,84	H 5,60	N 2,88	S 6,60%
(485,54)	Gef. „ 61,61	„ 5,54	„ 2,74	„ 6,62%

3-Methoxy-4-hydroxysulfonyloxy-β-hydroxy-N, N-dibenzyl-phenäthylamin (XVIII): 11,5 g XVII werden in 300 ml Wasser gerührt und durch Zugabe von 10-proz. Kalilauge phenophtaleinalkalisch gestellt. Man rührt über Nacht bei Zimmertemperatur, wobei eine klare, gelbliche Lösung entsteht. Von Verunreinigungen wird abfiltriert und mit 3N Salzsäure kongosauer gestellt. Der voluminöse, weisse Niederschlag wird abgenutscht und mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen. Eine weitere Reinigung war nicht möglich. Ausbeute 10 g (91%). Smp. 195–197° (Zers.).

$C_{23}H_{25}O_6NS$ (443,50) Ber. C 62,28 H 5,68 S 7,23% Gef. C 62,54 H 5,42 S 7,54%

Die Substanz darf im IR.-Spektrum keine $OCOCH_3$-Bande aufweisen, ansonst bei der Hydrogenolyse keine reine Verbindung erhalten wird. Tritt die Bande auf, so muss die Behandlung mit Kalilauge wiederholt werden.

3-Methoxy-4-hydroxysulfonyloxy-β-hydroxy-phenäthylamin (Normetanephrin-4-O-hydrogensulfat, III): 20,5 g XVIII werden in einem Gemisch von 200 ml Wasser und 200 ml Feinsprit suspendiert und mit 5 g 5-proz. Palladiumkohle hydriert. In ca. 20 Std. werden unter vollständiger Auflösung 2,2 l (ber. 2,02) Wasserstoff aufgenommen. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft im Vakuum zur Entfernung von Alkohol und Toluol weitgehend ein. Der Rückstand wird mit Wasser auf 1 l verdünnt und über eine Säule von Amberlit-IRC-120 filtriert. Aus dem Filtrat wird der Schwefelsäureester an IRA-400 adsorbiert und mit 4-proz. Essigsäure eluiert. Das Eluat wird im Vakuum auf 50 ml eingedampft und mit 100 ml Alkohol verdünnt. Nach Stehen über Nacht im Eisschrank wird abgenutscht und mit Alkohol, Äther und Petroläther gewaschen. Ausbeute 4,5 g. Analyse und Eigenschaften s. Tab. 1.

3-Hydroxy-4-benzyloxy-benzaldehyd (XIX): Ein Gemisch von 120 g Protocatechualdehyd, 128 ml Benzylchlorid, 300 g Natriumhydrogencarbonat und 1,8 l abs. Alkohol wird 120 Std. unter Rühren gekocht[13]). Man nutscht über ein Kohlefilter vom Salzgemisch ab, dampft im Vakuum ein und löst den Rückstand in 600 ml Essigester. Die Essigesterlösung wird 10mal mit je 100 ml 1N Natronlauge ausgeschüttelt, mit Wasser neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es hinterbleiben ca. 40 g *3,4-Bis-benzyloxy-benzaldehyd*[14]) vom Smp. 89–91°.

Die alkalische Lösung wird mit Salzsäure angesäuert, mit Essigester ausgeschüttelt, die Essigesterlösung mit ges. Kochsalzlösung neutral gewaschen und nach Trocknen mit Natriumsulfat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird 2mal aus je 150 ml abs. Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 50–52 g XIX. Smp. 121–122°.

Aus den alkoholischen Mutterlaugen kann eine kleine Menge (ca. 1 g) *4-Hydroxy-3-benzyloxy-benzaldehyd* vom Smp. 113–114° gewonnen werden, dessen Reinigung durch Digerieren mit Sodalösung gelingt, in der er sich nicht löst.

---

[13]) Die lange Reaktionszeit ist durch die Verwendung von Natriumhydrogencarbonat als HCl-Acceptor bedingt. Wird dieses durch Pottasche ersetzt, so sinkt die Ausbeute an XIX ganz beträchtlich, während diejenige der Bis-benzyloxy-Verbindung stark ansteigt.

[14]) A. Carlsson, M. Lindquist, S. Fila-Hromatko & H. Corrodi, Helv. *45*, 270 (1962).

3-Acetoxy-4-benzyloxy-benzaldehyd (XX): 6 g XIX werden in 30 ml abs. Pyridin gelöst und mit 6 ml Acetanhydrid versetzt. Man lässt über Nacht stehen, verdünnt mit Wasser, säuert mit HCl an und schüttelt mit Methylenchlorid aus. Nach Waschen mit Wasser, 3 N Salzsäure und Wasser wird mit Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 6,7 g (94%). Smp. 94–95°.

$C_{16}H_{14}O_4$ (270,27) Ber. C 71,10 H 5,22% Gef. C 71,34 H 5,05%

Reduktion von XX mit $NaBH_4$ ergibt, unter Verlust der Acetyl-Gruppe, *3-Hydroxy-4-benzyloxy-benzylalkohol (XXI)*. Smp. 80–81° (aus CCl_4).

$C_{14}H_{14}O_3$ (230,25) Ber. C 73,02 H 6,13% Gef. C 73,27 H 6,05%

3-Tosyloxy-4-benzyloxy-benzaldehyd (XXII): 52 g 3-Hydroxy-4-benzyloxy-benzaldehyd (XIX) werden in 520 ml abs. Pyridin gelöst und auf einmal mit 48,5 g Tosylchlorid versetzt. Man lässt über Nacht stehen, dampft das Pyridin im Vakuum grösstenteils ab, verdünnt mit Wasser und schüttelt mit Methylenchlorid aus. Man wäscht mit Wasser, 3 N Salzsäure und Wasser aus, trocknet mit Natriumsulfat und dampft im Vakuum bis zu einem dicken Kristallbrei ein. Nach Verdünnen mit 500 ml abs. Alkohol wird gekühlt und abgenutscht. Das Produkt schmilzt bei 123–124° und ist für die nächste Stufe rein genug. Ausbeute 78 g (89%). Zur Analyse wird eine Probe aus Alkohol umkristallisiert. Hierbei ändert sich der Smp. nicht mehr.

$C_{21}H_{18}O_5S$ (382,42) Ber. S 8,38% Gef. S 8,41%

3-Tosyloxy-4-benzyloxy-benzylalkohol (XXIII): 78 g XXII werden in 2,2 l Methanol bei 30° gerührt und auf einmal mit 11,2 g Natriumborhydrid versetzt. Man kühlt mit Eiswasser sofort auf 15–20° und lässt bei dieser Temperatur 1 Std. rühren, wobei Lösung eintritt[15]). Durch Zugabe von Salzsäure wird auf pH ca. 2 gestellt, das Methanol im Vakuum abdestilliert und der Rückstand zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt. Man wäscht mit Wasser, 3 N HCl und Wasser aus, trocknet mit Natriumsulfat und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird in 2,1 l Isopropyläther heiss gelöst und über Nacht im Eisschrank kristallisieren gelassen. Ausbeute 67 g (85%). Smp. 78–79°. Das Fehlen der OH-Bande im IR.-Spektrum bestätigt die Konstitution der Verbindung.

$C_{21}H_{20}O_5S$ (384,44) Ber. S 8,34% Gef. S 8,49%

3-Tosyloxy-4-benzyloxy-benzylchlorid (XXIV): In 500 ml Thionylchlorid werden vorsichtig 61 g XXIII eingetragen und das Gemisch 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Überschüssiges Thionylchlorid wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit 500 ml Äther verdünnt, mit Eiswasser und ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Man engt im Vakuum auf 200 ml ein und lässt über Nacht bei – 15° kristallisieren. Ausbeute 54 g (84%). Smp. 81–82°.

$C_{21}H_{19}O_4ClS$ (402,88) Ber. Cl 8,80 S 7,96% Gef. Cl 8,93 S 7,90%

3-Tosyloxy-4-benzyloxy-benzylcyanid (XXV): 40 g XXIV, 5 g gepulvertes Natriumcyanid und 500 ml Dimethylformamid werden über Nacht bei 30° gerührt, hierauf mit Wasser auf ca. 3 l verdünnt und mit Salzsäure angesäuert (HCN-Entwicklung!). Man schüttelt mit Methylenchlorid aus, wäscht 4–5mal mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat, dampft im Vakuum ein und kristallisiert den Rückstand zweimal aus Alkohol um. Ausbeute 33 g (84%). Smp. 108–109°.

$C_{22}H_{19}O_4NS$ (393,45) Ber. N 3,56 Gef. N 3,25%

3-Hydroxy-4-benzyloxy-benzylcyanid (XXVI): In eine Lösung von 20 g Kaliumhydroxid in 900 ml Methanol werden 35 g XXV eingetragen, unter gelindem Erwärmen in Lösung gebracht und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft das Methanol im Vakuum ab, verdünnt mit Wasser, säuert mit HCl an und schüttelt mit Methylenchlorid aus. Man wäscht mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat, dampft im Vakuum ein, löst den Rückstand in 400 ml heissem Isopropyläther und lässt über Nacht bei – 15° kristallisieren. Ausbeute 15 g (70%). Smp. 56–57°.

$C_{15}H_{13}O_2N$ (230,26) Ber. C 75,32 H 5,48 N 5,86% Gef. C 75,15 H 5,47 N 5,75%

[15]) Die Reaktion läuft erst bei 30° mit brauchbarer Geschwindigkeit an. Anderseits muss sofort auf 15–20° abgekühlt werden, um eine Verseifung der Tosyloxygruppe zu verhindern.

3-Hydroxy-4-benzyloxy-phenäthylamin (XXVII): 11 g XXVI werden in 40 ml Methanol und 40 ml flüssigem Ammoniak mit 5 g RANEY-Kobalt bei 120 atü und 85–90° 5 Std. hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, dampft im Vakuum ein und löst den Rückstand in 200 ml lauwarmer 3 N Salzsäure[16]). Man filtriert erneut, dampft im Vakuum ein und kristallisiert den Rückstand aus Alkohol/Äther um. Ausbeute 10,8 g (83%). Smp. 197–199°.

$C_{15}H_{18}O_2NCl$ (279,76) Ber. C 64,42 H 6,40 Cl 12,67% Gef. C 64,28 H 6,58 Cl 12,64%

Zur Darstellung der freien Base wird das Hydrochlorid in der ca. 25fachen Menge Wasser gelöst und mit Natronlauge auf pH ca. 9 gestellt. Die Fällung wird genutscht und mit viel Wasser, Alkohol, Äther und Petroläther gewaschen. Die Ausbeute beträgt 90%. Smp. 142–143°. Die Verbindung ist ohne weitere Reinigung analysenrein.

$C_{15}H_{17}O_2N$ (248,31) Ber. C 74,05 H 7,04 N 5,76% Gef. C 74,33 H 6,99 N 5,75%

3-Hydroxysulfonyloxy-4-benzyloxy-phenäthylamin (XXVIII): In einem eisgekühlten Gemisch von 25 ml abs. Pyridin und 50 ml Chloroform werden unter Rühren 10 ml Chlorsulfonsäure zugetropft. Hierauf trägt man portionenweise 10 g XXVII-Base ein und lässt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Man giesst auf ca. 400 g zerstossenes Eis, trennt nach Auftauen das Chloroform im Scheidetrichter ab und stellt die wässerige Lösung mit 3 N Natronlauge auf pH 4–5. Die ausfallenden Kristalle werden genutscht, gut abgepresst und noch feucht aus 300 ml Wasser umkristallisiert. Ausbeute 4 g (30%). Das luftgetrocknete Produkt schmilzt bei 137–138° und enthält offensichtlich Kristallwasser, das bei Trocknen im Hochvakuum bei 60° verloren geht. Der Smp. steigt hierbei auf 180–182°, wobei die Substanz hygroskopisch wird.

$C_{15}H_{17}O_5NS$ (323,36) Ber. S 9,92% Gef. S 9,87%

3-Hydroxysulfonyloxy-4-hydroxy-phenäthylamin (IV): 4 g XXVIII werden in einem Gemisch von 100 ml Wasser und 100 ml Feinsprit suspendiert und mit 2 g 5-proz. Palladiumkohle hydriert. Die berechnete Menge Wasserstoff ist in 2 Std. aufgenommen, wobei Auflösung erfolgt. Man filtriert, dampft im Vakuum auf 20 ml ein und verdünnt mit 100 ml abs. Alkohol. Man lässt über Nacht im Eisschrank stehen, nutscht und wäscht mit Alkohol und Äther. Ausbeute 2 g (70%). Eigenschaften s. Tab. 1.

SUMMARY

Syntheses of sulfuric acid esters of some catecholamine metabolites are described. Treating the phenolic amines with chlorosulfonic acid in an inert solvent with pyridine as acid acceptor was found to be of general use. Purification was mainly effected by means of ion exchange resins.

Chemische Forschungsabteilung der
F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel

[16]) Das Hydrochlorid löst sich in kalter Salzsäure nur sehr wenig.