

Oxydation des 9-Methylen-10-phenyl-1.5-dichlor-9.10-dihydro-anthracens (VIII) zu 9-Phenyl-1.5-dichlor-anthron (X).

3 g der Methylen-Verbindung wurden in heißem Eisessig aufgenommen und unter langsamem Zufügen einer Lösung von 3.5 g Chromsäure in wasserhaltiger Essigsäure auf dem Wasserbade erwärmt. Bereits aus der noch heißen Lösung schieden sich farblose Krystalle ab; diese wurden nach dem Erkalten gesammelt, ausgewaschen und aus Toluol umgelöst. Das gereinigte Produkt schmolz bei 247° und wurde durch direkten Vergleich mit einer authentischen Probe als 9-Phenyl-1.5-dichlor-anthron identifiziert.

9-Methyl-10-phenyl-1.5-dichlor- ω , 9-dibrom-9.10-dihydro-anthracen (XI).

Eine Lösung von 3.5 g des Methylen-phenyl-dichlor-dihydro-anthracens (VIII) in 10 ccm Schwefelkohlenstoff wurde in einer Kältemischung abgekühlt; dann wurden 1.6 g Brom, gelöst in 5 ccm Schwefelkohlenstoff, langsam hinzugefügt. Das Brom wurde sehr schnell aufgenommen, und es schied sich ein fester Körper ab, der nach dem Verdünnen des CS₂ mit leichtem Petroläther gesammelt und 2-mal so rasch wie möglich aus einem warmen Gemisch von Benzol und niedrigsiedendem Petroläther umgelöst wurde. Das sich so ergebende, schwach gelbliche Krystallpulver färbte sich beim Erhitzen tiefgelb und schmolz dann bei 122°. Seine Lösung in Benzol wurde beim Kochen sofort gelb.

0.2143 g Sbst.: 0.2836 g AgCl + AgBr.

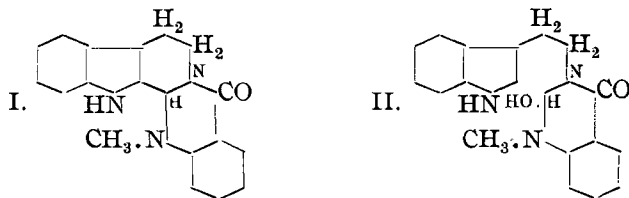
C₂₁H₁₄Cl₂Br₂. Ber. Cl + Br 46.5. Gef. Cl + Br 46.2.

51. Yasuhiko Asahina und Tatsuo Ohta: Eine Synthese des Evodiamins.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Tokyo.]

(Eingegangen am 9. Januar 1928.)

Durch eine Reihe von Abbauprobungen¹⁾ wurde festgestellt, daß dem Evodiamin, einem krystallinischen Alkaloid in den Früchten von *Evodia rutaecarpa* Hook. fil. et Thoms., die Konstitution I zukommt. Die basischen

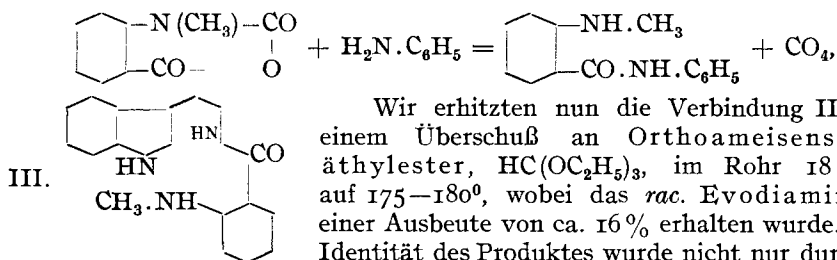


Eigenschaften des Evodiamins sind so schwach, daß es mit Säuren keine Salze liefert. Durch Erhitzen mit verd., alkohol. Salzsäure läßt sich die Bindung zwischen dem Indol- (α -Stellung) und Chinazolin-Kern des Alkaloids

¹⁾ Asahina und Mitarbeiter, *Acta Phytochim.* **1**, 67; *C.* **1923**, III 248; Asahina *Journ. Pharmac. Soc. Japan* Nr. 503, Jan. 1924, 1; *Abstracts Journ. chem. Soc. London* **1924**, I 665.

lösen. Es bildet sich dabei Iso-evodiamin²⁾ (II), das befähigt ist, Salze zu bilden, und durch Erhitzen mit Oxalsäure in das *rac.* Evodiamin zurückverwandelt werden kann. Im Gegensatz zur charakteristischen Blaufärbung des Evodiamins durch konz. Salzsäure zeigt das Iso-evodiamin die Indol-Reaktion (rote Färbung eines Fichtenspanns bzw. mit Vanillin und Salzsäure). Durch energische Einwirkung von konz. alkohol. Kalilauge wird Iso-evodiamin in 3- $[\beta$ -Amino-äthyl]-indol, *N*-Methyl-anthranilsäure und Kohlensäure gespalten, während Evodiamin bei gleicher Behandlung Dihydro-norharman und *N*-Methyl-anthranilsäure liefert.

Zur Synthese des Evodiamins haben wir dieselben Stufen des Abbaus im umgekehrten Sinne durchschritten und sind zum Ziel gelangt. Erhitzt man *N*-Methyl-anthranilsäure mit einem Überschuß an Chlorameisensäure-äthylester, so wird *N*-Methyl-isatosäure-anhydrid erhalten. Wie Isatosäure-anhydrid selbst, ist das *N*-Methyl-Derivat sehr reaktionsfähig gegenüber Aminen. Es liefert mit Anilin *N*-Methyl-anthranoyl-anilid und mit 3- $[\beta$ -Amino-äthyl]-indol das entsprechende *N*-Methyl-anthranilsäure-amid III:



Wir erhitzen nun die Verbindung III mit einem Überschuß an Orthoameisensäure-äthylester, $HC(OC_2H_5)_3$, im Rohr 18 Stdn. auf 175–180°, wobei das *rac.* Evodiamin mit einer Ausbeute von ca. 16% erhalten wurde. Die Identität des Produktes wurde nicht nur durch die physikalischen Eigenschaften, sondern auch durch die Überführung in das Iso-evodiamin bewiesen.

Beschreibung der Versuche.

N-Methyl-isatosäure-anhydrid.

Ein Gemisch von 1 Tl. *N*-Methyl-anthranilsäure und 3 Tln. Chlorameisensäure-äthylester wird unter Rückfluß 20 Stdn. auf dem Drahtnetz gekocht, bis die Entwicklung von Chlorwasserstoff aufgehört hat. Hierbei erfolgt eine reichliche Ausscheidung von derben Krystallen. Nach dem Erkalten werden diese abgesaugt und mit wenig kaltem Alkohol gewaschen. Ausbeute ca. 76% d. Th. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bildet das Produkt fast farblose Prismen vom Schmp. 177°. Es ist in kalter Soda-Lösung unlöslich.

0.0550 g Subst.: 0.1226 g CO_2 , 0.0205 g H_2O . — 0.0626 g Subst.: 4.4 ccm N (20.5°, 759 mm).

$C_9H_7NO_3$. Ber. C 61.0, H 3.9, N 7.9. Gef. C 60.79, H 4.17, N 7.98.

N-Methyl-anthranoyl-anilid.

1 g *N*-Methyl-isatosäure-anhydrid wird mit 0.8 g Anilin in einem Probierröhrchen vorsichtig erhitzt, bis das eintretende starke Aufbrausen aufgehört hat. Der beim Erkalten krystallinisch erstarrende Schmelz-

²⁾ Es wäre rationeller, die Verbindung Evodiamin-Hydrat zu nennen.

fluß wird aus Benzol umkrystallisiert. Das so gereinigte Produkt bildet farblose Krystalle vom Schmp. 126°. Ausbeute 0.7 g.

0.0620 g Sbst.: 0.1682 g CO₂, 0.0362 g H₂O. — 0.0529 g Sbst.: 5.7 ccm N (23°, 763 mm).

C₁₄H₁₄N₂O. Ber. C 74.3, H 6.2, N 12.4. Gef. C 73.99, H 6.53, N 12.13.

3-[β-(*N*-Methylantranoyl-amino)-äthyl]-indol (III).

Ein inniges Gemisch von 2 g 3-[β-Amino-äthyl]-indol und 2.4 g *N*-Methyl-isatosäure-anhydrid wird im kochenden Wasserbade ca. 1 Stde. erhitzt, wobei sich Gasentwicklung bemerkbar macht. Im Gefäß hinterbleibt ein krystallinischer Rückstand, der aus Alkohol umgelöst wird. Die Ausbeute an Rohprodukt beträgt ca. 90% d. Th. Die gereinigte Substanz bildet ein weißes, krystallinisches Pulver vom Schmp. 113°; sie ist löslich in Äther und Alkohol, die Lösungen fluorescieren schwach violett.

0.0525 g Sbst.: 0.1421 g CO₂, 0.0324 g H₂O. — 0.0488 g Sbst.: 6.1 ccm N (18.5°, 760 mm).

C₁₈H₁₈N₂O. Ber. C 73.7, H 6.5, N 14.3. Gef. C 73.82, H 6.87, N 14.33.

Einwirkung von Orthoameisensäure-äthylester auf das 3-[β-(Methylantranoylamino)-äthyl]-indol: *rac.* Evodiamin.

Je 3 g Indol-Derivat und Ester werden im Rohr 18 Stdn. auf 175—180° erhitzt. Der Röhreninhalt, welcher mit möglichst wenig Aceton herausgespült wird, besteht dann aus bräunlichgelb gefärbten Krystallnadeln und einer dunklen, dicken Flüssigkeit. Das krystallinische Produkt wird mit viel Aceton heiß extrahiert, von kleinen Mengen unlöslicher Nebenprodukte abfiltriert und der Extrakt eingeeengt, wobei man eine in Blättchen krystallisierende Substanz erhält. Durch Umlösen aus heißem Alkohol verwandelt sich diese in weiße Tafeln vom Schmp. 278°, die mit konz. Salzsäure eine zunächst purpurrote, später tiefblaue Färbung geben. Auch in Bezug auf die Löslichkeit in verschiedenen Solvenzien stimmt die Substanz mit dem Evodiamin überein.

0.0504 g Sbst.: 0.1386 g CO₂, 0.0274 g H₂O. — 0.0514 g Sbst.: 6.1 ccm N (20°, 760 mm).

C₁₉H₁₇N₃O. Ber. C 75.11, H 5.65, N 13.86. Gef. C 74.99, H 5.98, N 13.53.

Überführung des synthetischen Evodiamins in Iso-evodiamin.

0.2 g synthetisches Evodiamin wurden in 25 ccm 5-proz. alkohol. Salzsäure suspendiert und zum Sieden erhitzt. Nach einiger Zeit waren die schuppenförmigen Krystalle vollständig aufgelöst, und es schieden sich dann glänzende, derbe Prismen ab, die bei 256° schmolzen (Iso-evodiamin-Hydrochlorid: Schmp. 256°). Beim Lösen des Salzes in Alkohol und Versetzen mit verd. Soda-Lösung wurden rein weiße Prismen vom Schmp. 147° erhalten. Eine Mischprobe mit dem Iso-evodiamin aus natürlichem Evodiamin ergab keine Schmelzpunkts-Depression.