

Zur Methylierung dieser synthetischen Verbindung wurden 0.202 g in wenig absol. Methylalkohol gelöst und mit Diazo-methan, das aus 3 ccm Nitroso-methyl-urethan bereitet worden war, über Nacht stehen gelassen. Hierauf wurde Phenol- und Nicht-Phenolbase getrennt und die letztere im Vakuum destilliert. Die Ausbeute des erhaltenen öligen Produktes war 0.20 g.

Das Pikrat schmolz nach dem Umlösen aus Methylalkohol bei 132° und gab nach dem Vermischen mit dem Pikrat der natürlichen Base keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

Beide Platinsalze schmolzen für sich und im Gemisch bei 220° unter Zersetzung.

Erhitzen mit Jodmethyl und nachheriges Destillieren im Vakuum gab bei beiden Basen dasselbe, bei 101° schmelzende, methoxyl-freie 1-Methyl-2-*n*-amyl-4-chinolon.

Oxydation des synthet. 2-*n*-Amyl-4-oxy-chinolins zur *n*-Capronyl-anthranilsäure.

0.05 g des genannten Oxy-chinolins wurden in wenig 1-proz. Lauge unter Erwärmen gelöst und in die erkaltete Flüssigkeit 10 ccm 1-proz. Kaliumpermanganat eingetragen. Gegen Ende der Einwirkung wurde einige Minuten auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dem Lösen des Braunsteins durch Schwefeldioxyd wurde im Extraktor mit Äther ausgezogen und der Äther-Rückstand bei 0.01 mm und 150–160° Luftbad-Temperatur übergetrieben. Das Destillat schmolz nach dem Umlösen aus wenig wäßrigem Alkohol bei 93.5° und zeigte nach dem Vermischen mit *n*-Capronyl-anthranilsäure (Schmp. 94–95°) den Schmp. 93.5–94.5°.

Die *n*-Capronyl-anthranilsäure wurde in der folgenden Weise erhalten: 0.3 g *n*-Capronsäure-chlorid wurden in eine ätherische Lösung von 0.6 g Anthranilsäure eingetragen. Nach 1/2-stdg. Stehen wurde der Äther vertrieben und aus dem zurückbleibenden Gemisch die Anthranilsäure durch Behandeln mit 1-proz. Salzsäure in Lösung gebracht. Das ungelöst gebliebene Acylprodukt wurde nach dem Abtrennen von der Lösung mit einigen Tropfen Ammoniak in Lösung gebracht und das klare Filtrat mit wenig Salzsäure angesäuert. Das Reaktionsprodukt schied sich krystallinisch aus und schmolz nach dem Umlösen aus wäßrigem Alkohol bei 94–95°.

5.713 mg Sbst.: 0.317 ccm N (28°, 750 mm) (Pregl).

C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>N. Ber. N 5.96. Gef. N 6.20.

### 364. Ernst Späth und Josef Pikel: Zur Konstitution des Oxy-acanthins.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 19. Juli 1929.)

Vor einigen Jahren haben Späth und Kolbe<sup>1)</sup> einige vorläufige Versuche zur Konstitution des Oxy-acanthins, des bekannten Alkaloids der Berberitzen-Wurzel, mitgeteilt. In dieser Arbeit wurden die folgenden Ergebnisse erzielt: Die von Pommerehne<sup>2)</sup> aufgestellte Formel des

<sup>1)</sup> B. 58, 2280 [1925].

<sup>2)</sup> Arch. Pharmaz. 233, 127 [1895].

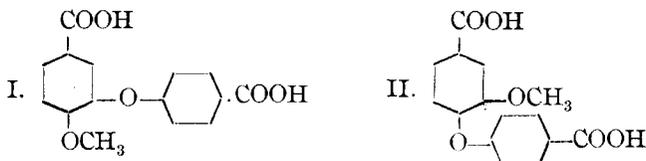
Oxy-acanthins  $C_{19}H_{21}O_3N$  ist unrichtig und durch  $C_{37}H_{40}O_6N_2$  zu ersetzen. Drei Sauerstoffatome der Base sind als Methoxygruppen vorhanden, während das vierte Sauerstoffatom als phenolischer Hydroxylrest vorliegt. Über die Bindungsweise der beiden restlichen Sauerstoffatome, die jedenfalls nicht in einer Methylendioxygruppe vorkommen, konnte nichts Verlässliches ausgesagt werden, doch wurde vermutet, daß dieselben äther-artig gebunden seien. Der Abbau nach Emde verlief glatt und lieferte nach zwei Stufen eine stickstoff-freie Verbindung und Trimethylamin. Hierdurch war klar, daß der Stickstoff monocyclisch gebunden ist und in einem Ring-system sich befindet, welches diesen Abbau besonders leicht gibt. Wir schlossen, daß im Oxy-acanthin zwei Iso-chinolin-Kerne vorhanden sind.

Etwa ein Jahr später haben J. Gadamer und v. Bruchhausen<sup>3)</sup> eine Untersuchung über das Oxy-acanthin veröffentlicht und im wesentlichen unsere Ergebnisse, z. T. durch Versuche, die wir schon mitgeteilt hatten, z. T. durch neue Ergebnisse bestätigt. Diese Autoren verwenden wohl die Formel  $C_{38}H_{42}O_6N_2$ , geben aber zu, daß auch unsere Formel  $C_{37}H_{40}O_6N_2$  die richtige sein könne. In der Konstitutions-Ermittlung des Oxy-acanthins sind Gadamer und v. Bruchhausen über unsere Resultate nicht hinaus-gekommen.

Die in der vorliegenden Arbeit mitgeteilten Beobachtungen erlauben einen weitgehenden Einblick in den Aufbau dieses komplizierten Naturstoffes. Die Alkali-Schmelze des Oxy-acanthins gab *p*-Oxy-benzoesäure. Daß dieser Rest nicht als *p*-Oxy-benzyl- oder *p*-Methoxy-benzyl-Komplex im Oxy-acanthin vorhanden sein kann, zeigte die Oxydation des Oxy-acanthins und seines Methyläthers, wobei keine Anissäure erhalten wurde. Man durfte daher vermuten, daß dieser Komplex in irgendeiner äther-artigen Bindung in der Molekel des Alkaloids eingefügt ist. Dies bewies uns die nähere Untersuchung einer Säure, die bei der Oxydation des nach Hofmann abgebauten *O*-Methyl-oxy-acanthins auftrat. Hierzu wurde zunächst Oxy-acanthin mittels Diazo-methans in den schon von uns beschriebenen Methyläther umgewandelt und an diese Base Jodmethyl addiert. Die aus dem Dijodmethylat durch Silberoxyd gebildete freie Ammoniumbase gab beim kurzen Kochen mit Kalilauge in glatter Reaktion eine ungesättigte Base, die bei  $152-153^\circ$  schmolz und optisch inaktiv war. Das schwefelsaure Salz dieser Abbaubase wurde mit Kaliumpermanganat oxydiert und hierdurch ein in Wasser schwer lösliches Säure-Gemisch erhalten. Methylieren dieses Produktes mit Diazo-methan und Hochvakuum-Destillation der gebildeten Ester lieferte eine bei  $97-98^\circ$  schmelzende Verbindung, deren Analyse auf die Formel  $C_{17}H_{16}O_6$  stimmte. Von den drei Methoxygruppen, welche diese Verbindung enthielt, waren zwei leicht verseifbar und erwiesen sich so als Methyl- an Carboxylgruppen. Das dritte, schwerer verseifbare Methoxyl war als Phenol-methyläther vorhanden. Die bei der Alkali-Verseifung des Esters gebildete Säure schmolz bei  $313-314^\circ$  und hatte die Formel  $C_{15}H_{12}O_6$ . Die Bruttoformel und die Methoxylwerte der erhaltenen Verbindungen, ferner das Auftreten von *p*-Oxy-benzoesäure bei der Alkali-Schmelze des Oxy-acanthins machten

<sup>3)</sup> Arch. Pharmaz. **264**, 193 [1926].

wahrscheinlich, daß der erhaltenen Abbausäure eine der beiden folgenden Formeln I und II zukommen werde:



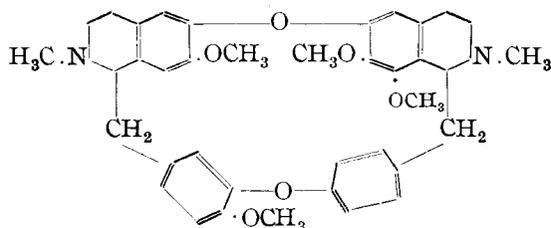
Zur Prüfung dieser Vermutung haben wir diese beiden Verbindungen synthetisch dargestellt. Der Dimethylester der Säure I war durch Erhitzen von *p*-Brom-benzoesäure-methylester mit dem Kaliumsalz des Iso-vanillinsäure-methylesters bei Anwesenheit von wenig Kupfer und Kupferacetat leicht erhältlich. Er schmolz bei 97–98° und gab nach dem Vermischen mit dem Methylester der Abbausäure keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Auch die aus beiden Estern gewonnenen freien Säuren schmolzen für sich und im Gemisch bei 313–314°, so daß die Identität beider Verbindungen bewiesen erscheint. Der Ester der Säure II, der analog unter Verwendung des Vanillinsäure-methylesters dargestellt wurde, schmolz bei 71–72° und gab mit dem Ester der Abbausäure eine deutliche Depression des Schmelzpunktes. Ebenso waren auch die freien Säuren durchaus verschieden. Schließlich wurde, obwohl die Analysen des Esters der Abbausäure nicht auf diese Verbindung stimmten, der 4,4'-Dimethoxy-3,3'-diphenyläther-1,1'-dicarbonsäure-dimethylester dargestellt und als verschieden erkannt.

Durch dieses Ergebnis ist sichergestellt, daß die Säure I in Form eines Restes, der an Stelle der beiden Carboxylgruppen zwei Methylenkomplexe hat, als Bestandteil der Konstitutionsformel des Oxy-acanthins auftreten muß.

Betreffs der Konstitution des noch unbekanntes Teiles der Formel des Oxy-acanthins kann man das Folgende sagen: Der Abbau nach Emde und der gleichfalls leicht verlaufende Abbau nach Hofmann machen klar, daß im Oxy-acanthin zwei Tetrahydro-isochinolin-Kerne vorhanden sind. Beide Abbauvorgänge (und auch die Methylimid-Bestimmung) beweisen, daß beide Stickstoffatome monocyclisch gebunden sind und je eine Methylgruppe tragen. Nach zwei Stufen erhält man eine stickstoff-freie Verbindung und Trimethylamin. Mit der Annahme, daß im Oxy-acanthin zwei Isochinolin-Komplexe vorhanden sind, steht das Ergebnis der Einwirkung von Säure-chloriden auf diese Base (Gadamer) in bestem Einklang. Hierbei werden die Stickstoffringe geöffnet, und es entstehen, analog wie bei anderen Tetrahydro-isochinolin, am Stickstoff acylierte, nicht basische Verbindungen. Bei dem von uns beschriebenen Hofmannschen Abbau des *O*-Methyl-oxy-acanthin-dijodmethylenates, der anders vorgenommen wurde, als Gadamer und von Bruchhausen beschrieben, und auch zu anderen Verbindungen führte, erhielten wir bei der ersten Stufe eine gut krystallisierte, bei 152–153° schmelzende Base, die einheitlich und optisch völlig inaktiv war. Die Konstitution des Oxy-acanthins muß also so beschaffen sein, daß bei der ersten Stufe des Hofmannschen Abbaues die Bildung einer Base ohne asymmetrisches Kohlenstoffatom möglich erscheint. Die Benzolkerne der beiden Iso-chinolin-Komplexe tragen die 4 restlichen

Sauerstoffatome des Alkaloids. Im Methyläther des Oxy-acanthins sind von den vier Sauerstoffatomen der beiden Iso-chinolin-Komplexe drei als Methoxygruppen nachweisbar, während für das vierte mit Berücksichtigung der bereits erzielten Ergebnisse nur mehr eine äther-artige Bindung zwischen den zwei Benzolkernen übrig bleibt. Damit stimmt überein, daß es nicht gelingt, bei der Oxydation des Oxy-acanthins oder seines Methyläthers einfache Dicarbonsäuren oder Corydaldine zu erhalten.

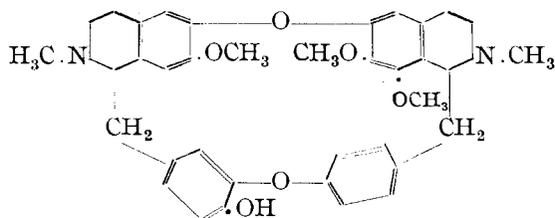
Auf Grund dieser Überlegungen nehmen wir die folgende Konstitutionsformel des *O*-Methyl-oxy-acanthins an:



In dieser Formel ist der untere an den Iso-chinolin-Ringen angegliederte Komplex völlig sichergestellt. Das Vorhandensein der beiden *N*-Methyl-tetrahydro-isoquinolin-Ringe darf als wahrscheinlich angenommen werden. Betreffs der Stellung der 4 Sauerstoffatome der oberen Benzolkerne ist zu vermuten, daß in dem Iso-chinolin-Ring, welcher bei 1 einen 3,4-Dioxy-benzyl-Komplex trägt, zwei Sauerstoffatome bei 6 und 7 sitzen werden, während im zweiten Iso-chinolin-Kern, der bei 1 den *p*-Oxy-benzyl-Rest angegliedert hat, ein Abkömmling des 6,7,8-Trioxy-isoquinolins vorliegt. Zwei Hydroxylgruppen der Benzolkerne der beiden Iso-chinoline bilden eine Sauerstoff-Brücke, für deren Lage sich mehrere Möglichkeiten ergeben. Die in der Formel eingesetzte obere Sauerstoff-Brücke bedeutet keine bestimmte Auswahl, sondern ist nur eine von den möglichen Stellungen.

Wir haben auch die Lage der freien phenolischen Hydroxylgruppe des Oxy-acanthins bestimmt. Befand sich dieselbe im unteren Teil der Formel, so konnte bei der Oxydation der Base, die beim Hofmannschen Abbau des *O*-Äthyl-oxy-acanthins auftrat, nicht die Verbindung I entstehen, sondern es war die 4-Äthoxy-3,4'-diphenyläther-1,1'-dicarbonsäure zu erwarten. Tatsächlich bildete sich hierbei die letztere Säure, welche wir durch die völlige Verseifung des Esters der Säure I und nachherige Äthylierung darstellen konnten.

Damit ergibt sich die folgende vorläufige Formel des Oxy-acanthins:



Wir werden uns bemühen, die Unsicherheiten, welche in der Stellung der Sauerstoffatome und der Äther-Brücke der oberen Benzolkerne liegen, durch neue Versuche auszuschalten.

### Beschreibung der Versuche.

#### Zur Darstellung des Oxy-acanthins.

Das in dieser Arbeit verwendete Oxy-acanthin gewannen wir aus Extraktionsrückständen der Berberitzen-Wurzel, die uns die Firma Merck in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt hatte. Die Darstellung erfolgte nach den Angaben, die wir in der früheren Arbeit mitgeteilt hatten. Es erwies sich aber als zweckmäßig, das rohe Oxy-acanthin, das wir durch Ausschütteln der mit Soda versetzten Extrakt-Lösung mittels Chloroforms erhalten hatten, in Form dieser Lösung auf reinen Sand aufzutropfen zu lassen und dieses Material nach erfolgtem Trocknen und Verreiben mit Äther zu extrahieren. Aus dem Auszug konnte leicht über das schwer lösliche Sulfat das reine Oxy-acanthin vom Vak.-Schmp. 216—217° erhalten werden.

Nach der Methode von Herzog und Meyer wurde die Anwesenheit von 2 Methylgruppen an den Stickstoffatomen des Oxy-acanthins nachgewiesen. Zur Durchführung der Methylimid-Bestimmung wurde vorerst Methoxyl in gewohnter Weise abgespalten.

0.1668 g Sbst.: 0.1452 g AgJ.

$C_{36}H_{34}O_6(N \cdot CH_3)_2$ . Ber.  $CH_3$  4.94. Gef.  $CH_3$  5.57.

#### Oxydationsversuche des Oxy-acanthins.

Weder bei der vorsichtig durchgeführten Oxydation des Oxy-acanthins, noch bei einer in der Hitze vorgenommenen Einwirkung konnte die Bildung einer einfachen Dicarbonsäure nachgewiesen werden.

1 g Oxy-acanthin wurde in wenig verd. Schwefelsäure gelöst und mit so viel Soda versetzt, daß die entstandene Fällung der Base noch gerade in Lösung ging. Nun wurde 1-proz. Kaliumpermanganat bei Zimmer-Temperatur portionenweise so lange eingetragen, bis ein langsames Verschwinden der Kaliumpermanganat-Färbung zu beobachten war. Insgesamt wurden 555 ccm der Kaliumpermanganat-Lösung, das sind 32 Sauerstoffatome, verbraucht. Nach dem Lösen des Braunsteins durch Einleiten von Schwefeldioxyd wurde mit Äther ausgezogen und der erhaltene Extrakt bei 0.03 mm übergetrieben. Zuerst sublimierte etwas Oxalsäure, und bei 130—170°, wo man das Sublimieren der Dicarbonsäuren erwarten sollte, ging nur eine Spur einer amorphen Verbindung über. Eine ebenfalls ziemlich geringe Menge destillierte bei 240—270°. Diese Fraktion blieb trotz Behandelns mit Äther amorph und enthielt jedenfalls nicht die später beschriebene Dicarbonsäure, die wir bei der Oxydation des nach Hofmann abgebauten *O*-Methyl-oxy-acanthins erhalten hatten.

Ein zweiter Oxydationsversuch des Oxy-acanthins, der mit Kaliumpermanganat bis zum Beständigbleiben der Färbung der Lösung bei Wasserbad-Temperatur durchgeführt worden war, gab gleichfalls keine einfachen Dicarbonsäuren.

#### Alkalische Spaltung des Oxy-acanthins.

Bei der Alkali-Schmelze des Oxy-acanthins bildet sich *p*-Oxybenzoesäure: In eine auf 200° erhitzte Schmelze von 10 g Ätzkali und 10 g Ätznatron wurden 0.5 g Oxy-acanthin in kleinen Portionen eingetragen. Unter öfterem Umrühren wurde die Temperatur des Gemisches im Laufe von 10 Min. auf 260° gesteigert und dann noch 5 Min. auf 300° belassen. Nach dem Erkalten wurde in Wasser gelöst, von geringen Mengen unlöslicher Stoffe filtriert und die mit Salzsäure angesäuerte Lösung im Extraktionsapparat mit Äther völlig ausgezogen. Die bei 0.02 mm und 140—160° übergehende Fraktion gab nach mehrfachem Umlösen aus wenig Wasser Kry-

stalle, die bei 207—209° schmolzen und sich nach dem Misch-Schmelzpunkt als *p*-Oxy-benzoessäure erwiesen.

Oxydation des nach Hofmann abgebauten Oxy-acanthin-methyläthers.

Bequemer als mit Nitroso-methyl-urethan und Natriummethylat gelingt die Darstellung des *O*-Methyläthers des Oxy-acanthins mittels Diazomethans in methylalkoholischer Lösung. 4.5 g reines Oxy-acanthin wurden in 80 ccm absol. Methylalkohol warm gelöst und mit absol.-ätherischem Diazo-methan, das aus 8.5 ccm Nitroso-methyl-urethan bereitet worden war, 24 Stdn. stehen gelassen. Der nach dem Abdestillieren der leicht flüchtigen Bestandteile verbleibende Rückstand wurde in verd. Salzsäure gelöst. Nach dem Filtrieren wurde stark alkalisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Der äther-freie Rückstand wog 3.3—4 g.

Das Dijodmethylat des *O*-Methyl-oxy-acanthins wurde durch Einwirken von Jodmethyl auf die methylalkoholische Lösung der Base erhalten. Die Eigenschaften dieses Stoffes waren in Übereinstimmung mit den bereits a. a. Stelle beschriebenen. Zur Durchführung der ersten Stufe des Hofmannschen Abbaues wurde das Dijodmethylat in die freie Ammoniumbase umgewandelt und dieselbe mit Kalilauge verkocht: Das aus 3.25 g *O*-Methyl-oxy-acanthin erhaltene Dijodmethylat wurde in 400 ccm heißem Wasser gelöst und mit Silberoxyd, das aus 5 g Silbernitrat bereitet worden war, unter öfterem Umrühren 4 Stdn. auf dem Wasserbade erwärmt. Die klar filtrierte Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der erhaltene Rückstand mit 100 ccm 20-proz. wäßriger Kalilauge 2 Min. am Drahtnetz zum Kochen erhitzt. Hierbei schied sich ein Teil des Reaktionsproduktes in Form von Öltröpfchen aus, die nach dem rasch durchgeführten Abkühlen mit Äther aufgenommen wurden. Erhitzen der alkalischen Lösung und Ausziehen mit Äther wurde so oft vorgenommen, bis ein gesonderter Auszug keinen Rückstand mehr gab. Die vereinigten ätherischen Auszüge gaben beim Abdestillieren des Äthers ein öliges Produkt, das nach dem Lösen in wenig Äther krystallisierte und bei 152—153° nach knapp vorangehendem Sintern schmolz. Die Ausbeute war 2.95 g, das ist 90% der berechneten Menge.

2.039 mg Sbst.: 2.951 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

$C_{40}H_{46}O_8N_2$ . Ber.  $CH_2O$  19.08. Gef.  $CH_2O$  19.12.

Eine 5-proz. Lösung der erhaltenen Base in Äthylalkohol erwies sich als optisch völlig inaktiv.

Zur Oxydation der durch Hofmannschen Abbau gewonnenen Base wurden 1.308 g derselben (Rohprodukt) in etwas mehr als der berechneten Menge verd. Schwefelsäure gelöst, mit Wasser auf 300 ccm aufgefüllt und mit 1-proz. Kaliumpermanganat versetzt. Hierbei wurde stets die einem Sauerstoffatom entsprechende Menge Kaliumpermanganat hinzugefügt und das Entfärben der violetten Lösung abgewartet, bevor ein neuer Zusatz erfolgte. Als 318 ccm der wäßrigen Kaliumpermanganat-Lösung eingetragen waren, blieb die Permanganat-Färbung ziemlich lange bestehen. Nun wurde Schwefeldioxyd bis zum Lösen des Braunsteins eingeleitet, wobei ein Teil des Oxydationsproduktes als weißer Niederschlag auftrat. Derselbe wurde abgesaugt und das Filtrat mit Äther im Extraktionsapparat ausgezogen.

Niederschlag und ätherischer Auszug wurden bei Anwesenheit von Methylalkohol mit überschüssigem Diazo-methan methyliert. Nach 2-tägigem Stehen wurde von ungelösten Teilen filtriert und nach dem Hinzufügen von Äther mit Wasser und verd. Kalilauge ausgeschüttelt. Der vom Äther befreite Rückstand wurde im Hochvakuum destilliert. Bei 0.002 mm Hg und 170—190° Badtemperatur destillierten 0.15 g eines farblosen Öls, das aus wäßrigem Methylalkohol krystallisierte und nach mehrfachen Umlösen bei 97—98° schmolz.

4.175 mg Sbst.: 9.820 mg CO<sub>2</sub>, 1.880 mg H<sub>2</sub>O (Pregl). — 3.076 mg Sbst.: 6.832 mg AgJ (Zeisel-Pregl). — 0.740 mg Sbst. in 6.385 mg Campher (Rast): Δ = 14.5°.

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub> = C<sub>14</sub>H<sub>7</sub>O<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>. Ber. C 64.54, H 5.10, CH<sub>3</sub>O 29.44, M.-G. 316.1.  
Gef. „ 64.15, „ 5.04, „ 29.34, „ 319.7.

Der Ester der erhaltenen Säure war optisch inaktiv.

Zur Gewinnung der freien Säure wurden 0.07 g des Esters in wäßrig-methylalkoholischer Lösung mit 2 ccm 2-n. Kalilauge 3 Stdn. am Wasserbade erhitzt. Nach dem Hinzusetzen von Wasser wurde der Methylalkohol vertrieben und die klar filtrierte, heiße Lösung mit verd. Salzsäure versetzt. Die bald krystallinisch werdende ausgeschiedene Säure wurde durch Umlösen aus Eisessig gereinigt und schließlich bei 0.001 mm und 240—250° Luftbad-Temperatur sublimiert. Im Vakuum-Röhrchen schmolz sie konstant bei 313—314°. Der Inhalt des Röhrchens erstarrte beim Erkalten und zeigte beim neuerlichen Erhitzen denselben Verflüssigungspunkt, ein Zeichen, daß beim Schmelzen keine wesentliche Zersetzung eingetreten war.

2.330 mg Sbst.: 1.871 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub> = C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>O<sub>5</sub>(CH<sub>3</sub>O). Ber. CH<sub>3</sub>O 10.76. Gef. CH<sub>3</sub>O 10.61.

Der Versuch beweist, daß nur eine Methoxygruppe gegen Alkalien beständig ist und die zwei anderen als Methylgruppen des Esters einer Dicarbonsäure vorliegen müssen.

#### 4-Methoxy-3,4'-diphenyläther-1,1'-dicarbonsäure.

Zur Darstellung des Dimethylesters dieser Säure wurde *p*-Brombenzoesäure-methylester mit dem Kaliumsalz des Iso-vanillinsäure-methylesters bei 190—200° umgesetzt. In einem Kugelröhrchen wurden 0.252 g metallisches Kalium in wenig absol. Methylalkohol gelöst, eine absol.-methylalkoholische Lösung von 1.181 g Iso-vanillinsäure-methylester hinzugefügt und dann der Methylalkohol im Vakuum vertrieben. Nach dem Zusetzen von 1.385 g *p*-Brombenzoesäure-methylester, 0.1 g Naturkupfer C und 0.1 g Kupferacetat wurde 4 Stdn. auf 190—200° erhitzt. Der Inhalt des Röhrchens, der allmählich zähflüssig geworden war, wurde durch mehrfaches Schütteln gemischt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Äther extrahiert und der Auszug im Hochvakuum destilliert. Bis 140° und 0.001 mm wurde ein Vorlauf aufgefangen, bei 170—180° Luftbad ging die Hauptfraktion über. Sie wog 1.27 g und war 62% der berechneten Menge. Das anfangs ölige Produkt wurde in Methylalkohol gelöst und mit wenig Wasser versetzt. Bald krystallisierte eine Verbindung, die bei 97—98° schmolz und bereits völlig rein war.

Diese Verbindung war identisch mit dem Dimethylester der Säure, die bei der Oxydation des nach Hofmann abgebauten Methyläther-oxyacanthins erhalten worden war. Beide Verbindungen schmolzen bei 97—98°

und zeigten nach dem Vermischen gleicher Teile keine Änderung des Schmelzpunktes.

2.725 mg Sbst.: 6.096 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

$C_{17}H_{16}O_6$ . Ber.  $CH_3O$  29.44. Gef.  $CH_3O$  29.55.

Zur Gewinnung der freien synthetischen Säure wurden 0.1 g des Esters mit 2 ccm 2-n. Kalilauge in alkoholisch-wässriger Lösung 2 Stdn. am Wasserbade erwärmt. Hierauf wurde der Alkohol vertrieben, etwas Wasser zugefügt und die klar filtrierte Lösung mit verd. Salzsäure versetzt. Die hierbei ausfallende Säure war anfänglich amorph, wurde aber bald, besonders als am Wasserbade erwärmt wurde, krystallinisch. Die durch Umlösen aus Eisessig gereinigte Säure schmolz im Vakuum-Röhrchen bei 313 bis 314°.

4.125 mg Sbst.: 9.450 mg  $CO_2$ , 1.560 mg  $H_2O$  (Pregl). — 4.115 mg Sbst.: 3.405 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

$C_{15}H_{12}O_6$ . Ber. C 62.48, H 4.20,  $CH_3O$  10.76. Gef. C 62.48, H 4.23,  $CH_3O$  10.93.

Bei 0.01 mm und 220—240° sublimierte die Säure ohne Zersetzung in Form weißer Kryställchen.

Der für diese Synthese verwendete Iso-vanillinsäure-methylester wurde aus Iso-vanillinsäure in gewohnter Weise als eine bei 66—67° schmelzende Verbindung erhalten.

3.648 mg Sbst.: 9.342 mg AgJ (Pregl).

$C_9H_{10}O_4$ . Ber.  $CH_3O$  34.07. Gef.  $CH_3O$  33.83.

### 3-Methoxy-4.4'-diphenyläther-1.1'-dicarbonsäure.

Diese Säure wurde bei der Umsetzung des Kaliumsalzes des Vanillinsäure-methylesters mit *p*-Brom-benzoesäure-methylester und Verseifung des gebildeten Esters erhalten. 0.157 g metallisches Kalium wurden in einem Kugelröhrchen in wenig absol. Methylalkohol gelöst und eine methylalkoholische Lösung von 0.731 g Vanillinsäure-methylester eingetragen. Nachdem der Methylalkohol im Vakuum entfernt war, wurden 0.860 g *p*-Brom-benzoesäure-methylester, 0.1 g Naturkupfer C und 0.1 g Kupferacetat hinzugefügt und 4 Stdn. im Ölbad auf 180—200° erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie beim vorangehenden Versuch. Bei 0.2 mm gingen neben einem Vorlauf 0.602 g bei 160—180° über. Beim Umlösen des Destillates aus wässrigem Methylalkohol wurden Krystalle erhalten, die nach mehrmaligem Wiederholen dieser Operation bei 71—72° schmolzen. Diese Verbindung war verschieden vom Ester der Abbausäure des Oxy-acanthins. Das Gemisch beider Stoffe schmolz bei 55—62°.

2.325 mg Sbst.: 5.157 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

$C_{17}H_{16}O_6$ . Ber.  $CH_3O$  29.44. Gef.  $CH_3O$  29.31.

Aus dem gebildeten Ester war die freie synthetische Säure leicht erhältlich. Die Verseifung erfolgte analog wie beim vorangehenden Versuch und führte zu Krystallen, die nach dem Umlösen aus Eisessig bei 256—257° schmolzen. Der Schmelzpunkt dieser Verbindung war durchaus verschieden von dem der Abbausäure des Oxy-acanthins.

2.812 mg Sbst.: 2.240 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

$C_{15}H_{12}O_6$ . Ber.  $CH_3O$  10.76. Gef.  $CH_3O$  10.53.

## 4.4'-Dimethoxy-3.3'-diphenyläther-1.1'-dicarbonsäure.

Der Dimethylester dieser Säure wurde durch Erhitzen von 3-Brom-anissäure-methylester mit dem Kaliumsalz des Iso-vanillinsäure-methylesters dargestellt.

Die hierfür erforderliche 3-Brom-anissäure wurde durch Bromieren von Anissäure gewonnen; wir verfahren hierbei in von den Angaben früherer Autoren etwas abweichender Weise wie folgt: 14.55 g Anissäure wurden in 100 ccm Wasser suspendiert und bei einer Temperatur von 50 bis 55° 17.5 g Brom im Laufe von 2 Stdn. zufließen gelassen. Das von der Flüssigkeit getrennte Reaktionsprodukt wurde in 200 ccm heißen Alkohols gelöst und mit dem gleichen Volumen siedenden Wassers versetzt. Beim Abkühlen scheiden sich 17 g Brom-anissäure aus, die bereits den von Sal-kowski<sup>4)</sup> angegebenen Schmp. 214° aufweisen.

3.085 mg Sbst.: 2.494 mg AgBr (Pregl-Carius).

$C_8H_7O_3Br$ . Ber. Br 34.60. Gef. Br 34.41.

Daß in dieser Säure das Bromatom in *o*-Stellung zur Methoxylgruppe angeordnet ist, haben wir durch Abspaltung der Carboxyl- und Methoxylgruppe unter Bildung des *o*-Brom-phenols bewiesen. 0.5 g der erhaltenen Brom-anissäure wurden mit 5 ccm rauchender Salzsäure 3 Stdn. auf 170° erhitzt. Aus dem Reaktionsgemisch wurde durch Wasserdampf das gebildete Brom-phenol abgetrieben. Durch Ausziehen des Destillats mit Äther und Übertreiben im Vakuum wurden 0.35 g eines Öles erhalten, das einen äußerst anhaftenden Geruch zeigte und *o*-Brom-phenol vorstellte. Durch die Darstellung des bei 117° schmelzenden 4.6-Dinitro-2-brom-phenols und direkten Vergleich mit einer Verbindung dieser Konstitution, die aus unzweifelhaftem *o*-Brom-phenol erhalten worden war, wurde das Vorliegen von *o*-Brom-phenol sicher bewiesen.

Bei der Darstellung der 4.4'-Dimethoxy-3.3'-diphenyläther-1.1'-dicarbonsäure wurde in derselben Weise verfahren, wie bei den vorstehend beschriebenen ähnlichen Säuren mitgeteilt worden ist. Der gesuchte Ester destillierte bei 0.01 mm und 160–190° Luftbad-Temperatur und schmolz nach dem Umlösen aus Methylalkohol bei 135–136°.

4.333 mg Sbst.: 10.000 mg CO<sub>2</sub>, 2.090 mg H<sub>2</sub>O (Pregl). — 2.486 mg Sbst.: 6.788 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

$C_{16}H_{16}O_7$ . Ber. C 62.41, H 5.24, CH<sub>3</sub>O 35.86. Gef. C 62.94, H 5.39, CH<sub>3</sub>O 36.07.

Die freie Säure wurde durch Verseifen des Esters mit alkoholischer Kalilauge in Krystallen vom Schmp. 294–296° im Vakuum-Röhrchen erhalten. Das Gemisch dieser Säure mit der ähnlich hoch schmelzenden Abbau-säure des Oxy-acanthins gab eine starke Schmelzpunkts-Depression.

3.080 mg Sbst.: 4.476 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

$C_{16}H_{14}O_7$ . Ber. CH<sub>3</sub>O 19.49. Gef. CH<sub>3</sub>O 19.20.

Abbau des *O*-Äthyl-oxy-acanthins.

Zunächst wurde Oxy-acanthin durch Behandeln mit Diazo-äthan in den *O*-Äthyläther umgewandelt und diese Base dem Abbau nach Hofmann unterzogen. 2.55 g Oxy-acanthin wurden in 50 ccm warmem absol. Äthylalkohol gelöst und mit ätherischem Diazo-äthan, das aus 4.4 ccm Nitroso-äthyl-urethan dargestellt worden war, über Nacht stehen gelassen.

<sup>4)</sup> B. 7, 1013 [1874].

Nach dem Vertreiben der Lösungsmittel wurde mit verd. Salzsäure aufgenommen und die ungelösten Bestandteile, die in der Hauptsache Umwandlungsprodukte des Diazo-äthans vorstellten, durch Ausschütteln mit Äther und Filtration abgetrennt. Nun wurde stark ätzalkalisch gemacht und die hierdurch ausgefallte Base mit Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde mehrfach mit Kalilauge ausgeschüttelt, um die letzten Reste unveränderten Oxy-acanthins herauszuschaffen. Die Ausbeute an dem erhaltenen Äthyläther des Oxy-acanthins, der bisher nicht krystallisierte, war 2.63 g.

3.091 mg Sbst.: 4.678 mg AgJ (Zeisel-Pregl).  
 $C_{39}H_{44}O_6N_2$ . Ber. AgJ 4.563 mg.

Zur Darstellung des Dijodmethylats wurden 2.63 g des *O*-Äthyl-oxy-acanthins mit 5 ccm Methylalkohol und 3 ccm Jodmethyl im Einschlußrohr 12 Stdn. bei Zimmer-Temperatur stehen und dann noch 2 Stdn. bei 100° reagieren gelassen. Beim Eindampfen des Rohrinhaltes blieb das Dijodmethylat als amorphe Masse zurück. Von dem bei 100° und 10 mm getrocknetem Rohprodukt wurde eine Jod-Bestimmung durchgeführt.

4.954 mg Sbst.: 2.488 mg AgJ. —  $C_{41}H_{50}O_6N_2$ . Ber. J 27.59. Gef. J 27.15.

Dieses Dijodmethylat wurde analog wie das *O*-Methyl-oxy-acanthin-dijodmethylat mit Silberoxyd in die freie Ammoniumbase überführt und diese mit Kalilauge zur Methinbase verkocht. Wir erhielten so 1.55 g einer Verbindung, die nach dem Umkrystallisieren aus Äther bei 131–132° schmolz.

2.543 mg Sbst.: 3.464 mg AgJ (Zeisel-Pregl).  
 $C_{41}H_{48}O_6N_2$ . Ber. AgJ 3.595 mg.

Diese Verbindung wurde mit Kaliumpermanganat oxydiert und hierbei so, wie bei der Oxydation der Methinbase des *O*-Methyl-oxy-acanthins verfahren. Wir erhielten 0.154 g eines öligen Esters, der nach dem Verseifen mit alkoholischer Kalilauge eine Säure lieferte, die nach dem Sublimieren im Hochvakuum bei 288.5–289.5° im Vakuum-Röhrchen schmolz. Das Gemisch dieser Säure mit der bei 313–314° schmelzenden Abbausäure gab eine 4–5° betragende Schmelzpunkts-Depression, so daß die Verschiedenheit beider Säuren deutlich ersichtlich war. Der durch Behandeln der reinen Säure mit Diazo-methan gewonnene Methylester war verschieden von dem bei 78–79° schmelzenden Methylester der 4-Methoxy-3.4'-diphenyläther-1.1'-dicarbonsäure.

Die Vermutung, daß in der bei 288.5–289.5° schmelzenden Abbausäure die 4-Äthoxy-3.4'-diphenyläther-1.1'-dicarbonsäure vorlag, konnte durch die Darstellung dieser Verbindung bewiesen werden. Zur Gewinnung dieser Säure wurde der synthetisch erhaltene 4-Methoxy-3.4'-diphenyläther-1.1'-dicarbonsäure-dimethylester durch Kochen mit Jodwasserstoffsäure bei Anwesenheit von Phenol verseift und die völlig methoxylfreie Verbindung mit Diazo-äthan äthylirt. Durch Verseifung des hierbei gebildeten Esters entstand die 4-Äthoxy-3.4'-diphenyläther-1.1'-dicarbonsäure, die ebenso wie die Abbausäure des *O*-Äthyl-oxy-acanthins bei 288–289° schmolz und im Gemisch keine Depression des Schmelzpunktes zeigte.

2.762 mg Sbst.: 2.199 mg AgJ (Zeisel-Pregl).  
 $C_{18}H_{14}O_8$ . Ber.  $C_2H_5O$  14.91. Gef.  $C_2H_5O$  15.27.