

Sublimieren im Hochvakuum bei 40–80° und Umkrystallisieren aus Methanol gab 15 mg Plättchen (VIII) vom Smp. 74–77° und aus der Mutterlauge noch 10 mg vom Smp. 68–75°. Die spez. Drehung der bei 60° getrockneten Substanz betrug  $[\alpha]_D^{19} = +25,3^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 1,027$  in Chloroform<sup>1</sup>).

10,37 mg Subst. zu 1,0094 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$ , dm;  $\alpha_D^{18} = +0,26 \pm 0,02^{\circ}$

3,443 mg Subst. gaben 11,02 mg CO<sub>2</sub> und 3,87 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>21</sub> H <sub>36</sub> (288,50)	Ber. C 87,42	H 12,58%
	Gef. „ 87,35	„ 12,58%

Das Originalprodukt von Diginan aus Diginigenin von *Shoppee*, sowie die Mischprobe schmolzen genau gleich.

Die Mikroanalysen wurden von *F. Weiser*, Basel, ausgeführt.

Organ.-chem. Anstalt der Universität Basel.

## 267. Synthese des Sauerstoffisologen des Adrenalins und der isomeren Verbindung

von *A. Kaelin*.

(27. X. 47.)

Es schien nicht ohne Interesse, die chemischen und pharmakologischen Eigenschaften des Methoxymethyl-[3,4-dioxy-phenyl]-carbinols (VIII), des Sauerstoffisologen des Adrenalins kennen zu lernen.

Zunächst wird der Weg beschrieben, der zur gewünschten Verbindung führte, dann die Reaktionsfolge, die — unbeabsichtigt — das Isomere ergab.

Als Ausgangsmaterialien dienten der  $\alpha, \gamma$ -Dimethoxy-acetessigsäure-äthylester (I) und das 3,4-Diacetoxy-benzoylchlorid (V). Die Verbindung (I) wurde von *Pratt* und *Robinson*<sup>2</sup>) zur Herstellung des Methoxymethyl-[3,4-dimethoxy-phenyl]-ketons (XII) verwendet. Die zur Bereitung von (V) benötigte 3,4-Dioxy-benzoesäure ist aus p-Oxybenzoesäure über die 3-Brom-4-oxybenzoesäure nach *Couturier*<sup>3</sup>), aus 3,4-Methyldioxy-benzaldehyd (Piperonal) über die Piperonylsäure<sup>4</sup>) und Öffnen des Methyldioxyringes mit PCl<sub>5</sub> nach *Barger*<sup>5</sup>) und am einfachsten und mit guter Ausbeute nach *Schmidt*<sup>6</sup>) direkt aus Piperonal durch Einwirkung von Chlor unter Belichten

<sup>1</sup>) *C. W. Shoppee*<sup>c</sup>) fand für Diginan  $[\alpha]_D^{20} = +24^{\circ} \pm 4^{\circ}$  (in Chloroform).

<sup>2</sup>) *D. D. Pratt, R. Robinson*, Soc. **127**, 166 (1925).

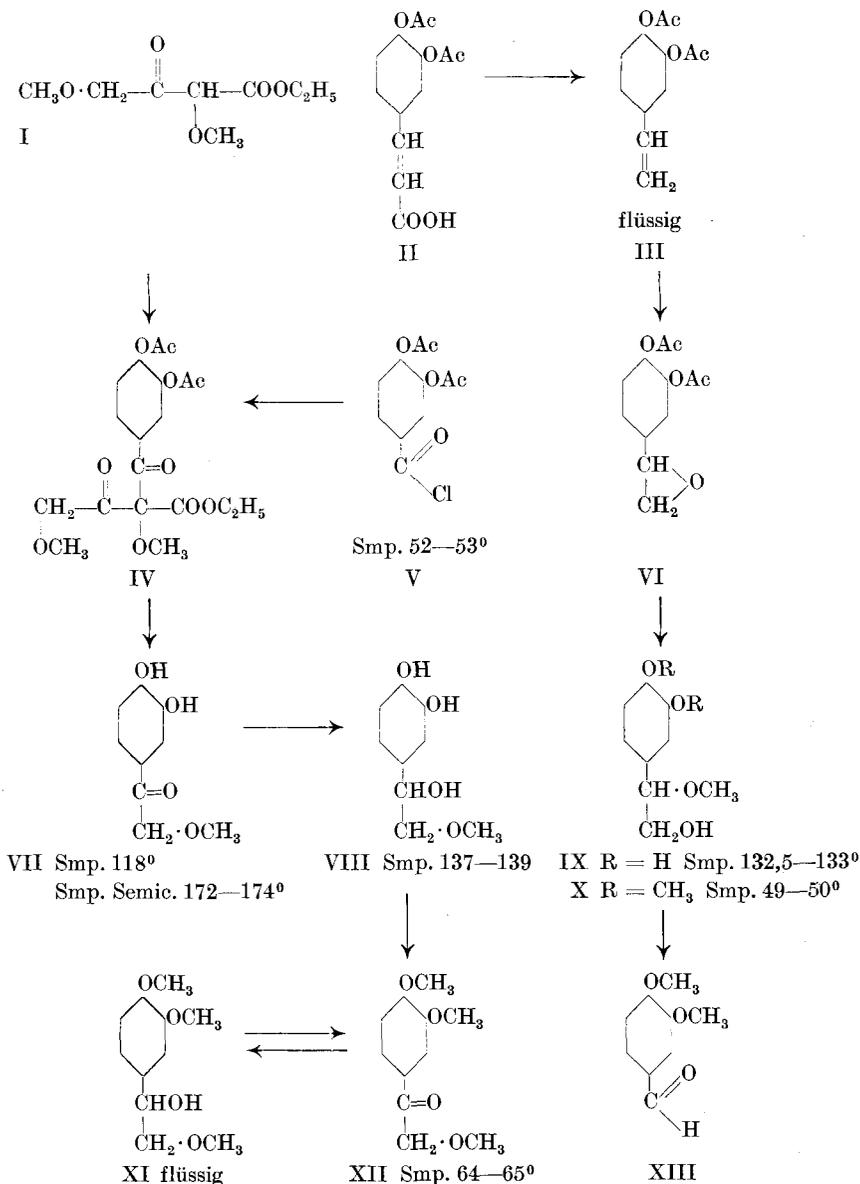
<sup>3</sup>) *M. P. L. Couturier*, Ann. chim. [11] **10**, 559 (1938).

<sup>4</sup>) Org. Synth., Coll. Vol. II, 538.

<sup>5</sup>) *G. Barger*, Soc. **93**, 563 (1908).

<sup>6</sup>) *L. Schmidt*, D. R. P. 278 778, nach Frdl. **12**, 175.

zugänglich. Die 3,4-Diacetoxy-benzoessäure wurde nach *Couturier* l. c. und *Malkin* und *Nierenstein*<sup>1)</sup> hergestellt. Durch Einwirkung von Thionylchlorid<sup>2)</sup> wurde das Säurechlorid erhalten, das sich durch Destillation im Hochvakuum reinigen liess. Die Kondensation der



<sup>1)</sup> T. Malkin, M. Nierenstein, B. 61, 797 (1928).

<sup>2)</sup> M. P. L. Couturier, Ann. chim. [11] 10, 559 (1938).

Verbindungen (I) und (V) erfolgte nach *Pratt* und *Robinson*<sup>1)</sup>. Das Kondensationsprodukt (IV), ein dickliches Öl, lässt sich mit Natronlauge zum Keton (VII) verseifen, wobei man zweckmässig unter Sauerstoffausschluss arbeitet. Aus (VII) konnte durch Reduktion mit *Raney-Nickel* und Wasserstoff unter Druck oder mit Platin-Wasserstoff das Sauerstoffisologe des Adrenalins (VIII) erhalten werden.

Durch Methylieren der beiden phenolischen OH-Gruppen des Sauerstoffisologen in methanolischer Lösung mit Diazomethan und Oxydation des Reaktionsproduktes (XI) mit Chromtrioxyd in Eisessig erhielt ich eine Verbindung, die sich durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als identisch erwies mit dem Methoxymethyl-[3,4-dimethoxyphenyl]-keton (XII), das zum Vergleich aus 3,4-Dimethoxy-benzoesäure nach *Pratt* und *Robinson*<sup>1)</sup> hergestellt wurde. Daraus folgt, dass sich die alkoholische OH-Gruppe unserer Substanz am Kohlenstoffatom befindet, an dem der Dioxy-phenyl-Rest sitzt.

Die folgende, zuerst angewandte Reaktionsreihe führte nicht wie beabsichtigt zum Sauerstoffisologen, sondern zum Isomeren.

Durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid wurde Piperonal in bekannter Weise<sup>2)</sup> in 3,4-Dioxy-benzaldehyd übergeführt. Von diesem gelangt man entweder über die freie 3,4-Dioxy-zimtsäure (Kaffeesäure<sup>3)</sup>) oder nach *Tiemann* und *Nagai*<sup>4)</sup> direkt zur 3,4-Diacetoxy-zimtsäure (II). Erhitzt man diese mit Chinolin und Kupferpulver<sup>5)</sup> auf 190—200°, so entsteht unter Kohlendioxyd-Entwicklung das flüssige 3,4-Diacetoxy-styrol (III), das sich am einfachsten durch Vakuumdestillation von Chinolin trennen und reinigen lässt. Durch Einwirkung von Perbenzoesäure wird das Äthylenoxydderivat (VI) erhalten. Beim Behandeln des Oxydes (VI) mit Natriummethylat tritt bereits bei Zimmertemperatur Verseifung der Acetylgruppen und Öffnen des Oxydringes ein, wobei sich aber die Methoxygruppe zur Hauptsache am Kohlenstoffatom, das dem Phenylrest benachbart ist, anheftet. Aus dem dabei entstehenden Rohprodukt liess sich nämlich ein einheitlicher, krystallisierter Stoff isolieren, dem auf Grund folgender Versuche die Formel (IX) zukommt.

Um zu prüfen, an welchem C-Atom der Seitenkette die Methoxygruppe sitzt, wurde der Stoff (IX) in methanolischer Lösung mit Diazomethan methyliert, und das Reaktionsprodukt (X) mit Chromtrioxyd in Eisessig oxydiert. Es entstand 3,4-Dimethoxy-benzoesäure

<sup>1)</sup> *D. D. Pratt, R. Robinson, Soc. 127, 166 (1925).*

<sup>2)</sup> *H. Pauly, B. 40, 3098 (1907); Org. Synth. XVIII, 75.*

<sup>3)</sup> *F. Hayduck, B. 36, 2935 (1903).*

<sup>4)</sup> *F. Tiemann, N. Nagai, B. 11, 657 (1878).*

<sup>5)</sup> *A. F. Shepard, N. R. Winslow, J. R. Johnson, Am. Soc. 52, 2083 (1930).*

und ein flüssiger Neutralstoff, der ein Semicarbazon vom Smp. 183 bis 184<sup>0</sup> lieferte. Die Elementaranalyse dieses letzteren stimmte besser auf das Semicarbazon des 3,4-Dimethoxy-benzaldehyds als auf das Semicarbazon des erwarteten Methoxymethyl-[3,4-dimethoxy-phenyl]-ketons. Mit aus Vanillin hergestelltem 3,4-Dimethoxy-benzaldehyd-semicarbazon trat keine Schmelzpunktserniedrigung ein, während der Mischschmelzpunkt mit dem nach *Pratt* und *Robinson*<sup>1)</sup> hergestellten Methoxymethyl-[3,4-dimethoxy-phenyl]-keton-semicarbazon niedriger ausfiel. Ferner wurde aus dem Methoxymethyl-[3,4-dimethoxy-phenyl]-keton durch Reduktion mit Aluminium-isopropylat der entsprechende sekundäre Alkohol (XI) hergestellt, der auch nach Impfen mit (X) nicht krystallisierte. Ein direkter Vergleich der Alkohole war nicht möglich, da nur (X) krystallin erhalten wurde. Hingegen konnten die Phenylurethane aus beiden Stoffen (X) und (XI) krystallisiert erhalten werden. Der Schmelzpunkt des Phenylurethans von (X) lag bei 104<sup>0</sup>, derjenige von (XI) bei 127<sup>0</sup>.

Diese Versuche weisen darauf hin, dass auf dem beschriebenen Weg über das 3,4-Diacetoxy-styrol-oxyd zur Hauptsache das Isomere (IX) und nicht (VIII) entsteht.

Bevor der Weg über (II) bis (IX) eingeschlagen wurde, versuchte ich anhand eines Modellversuches zu erfahren, an welches Kohlenstoffatom der Seitenkette die Methoxygruppe beim Öffnen des Oxydringes mit Natriummethylat wandert. Von der Zimtsäure ausgehend, gelangte ich über das Styrol, Styroloxyd und durch Behandeln des letzteren mit Natriummethylat zu einem Stoff, der nach Oxydation ein Semicarbazon ergab, das sich durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als identisch erwies mit dem Semicarbazon des  $\omega$ -Methoxy-acetophenons. Das  $\omega$ -Methoxy-acetophenon wurde zum Vergleich nach *Pratt* und *Robinson*<sup>2)</sup> durch Einwirkung von Methoxy-acetonitril auf Phenylmagnesiumbromid hergestellt. Ich fand für das Semicarbazon dieses Körpers einen anderen Schmelzpunkt als die genannten Autoren, nämlich 126—127,5<sup>0</sup>, statt 85<sup>0</sup>. Aus dem Oxydationsgemisch konnte auch Benzoesäure isoliert werden, was dafür spricht, dass beim Öffnen des Oxydringes beide Isomere entstanden waren.

Die Substanzen (VIII) und (IX) wurden pharmakologisch geprüft. An der mit Numal „Roche“ narkotisierten Katze ergab die intravenöse Applikation von 0,1 bis 50 mg (VIII) und 0,1 bis 100 mg (IX) pro kg Körpergewicht keine Beeinflussung von Blutdruck und Atmung.

Diese Arbeit wurde mit Unterstützung der Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie ausgeführt, wofür auch hier bestens gedankt sei. Herrn Prof. Dr. *T. Reichstein* danke ich für seine wertvolle Hilfe und der Firma *J. R. Geigy A. G.* für die Durchführung der pharmakologischen Versuche.

1) *D. D. Pratt, R. Robinson, Soc. 127, 166 (1925).*

2) *D. D. Pratt, R. Robinson, Soc. 123, 748 (1923).*

### Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze  $\pm 2^{\circ}$ .)

#### 3, 4-Diacetoxy-benzoylchlorid (V).

Aus 48 g 3, 4-Diacetoxy-benzoesäure und 85 g Thionylchlorid erhielt ich das Säurechlorid V. Sdp.  $0,15 \text{ mm}$  146–147°; Smp. 52–53°; Ausbeute 42,7 g.

#### $\alpha$ , $\gamma$ -Dimethoxy- $\alpha$ -[3, 4-diacetoxy-benzoyl]-acetessigsäure-äthylester (IV).

Die aus 3,8 g fein verteiltem Natrium in 170 cm<sup>3</sup> absolutem Äther hergestellte Natriumverbindung von 31,6 g  $\alpha$ ,  $\gamma$ -Dimethoxy-acetessigsäure-äthylester wurde mit einer Lösung von 42,7 g 3, 4-Diacetoxy-benzoylchlorid (V) in 130 cm<sup>3</sup> absolutem Äther umgesetzt und lieferte nach den üblichen Operationen 66,2 g eines dickflüssigen Öles.

#### Methoxymethyl-[3, 4-dioxy-phenyl]-keton (VII).

44 g des erhaltenen Öles (IV) wurden in einen 2-Liter-Rundkolben, dessen Hals verjüngt und in ein Rohr verlängert war, gebracht. Dann wurde in den Kolben eine Lösung von 60 g KOH (ca. 10 Mol) in 1500 cm<sup>3</sup> Wasser gegeben, der Kolben evakuiert und zugeschmolzen. Das Öl löste sich beim Erwärmen. Nach 18-stündigem Aufbewahren des Kolbens in einem Wasserbad von 90° wurde die Lösung mit 500 cm<sup>3</sup> 2-n. HCl versetzt. Die Reaktion der Lösung war lackmus-, nicht aber kongosaur. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Methanol extrahiert, die Methanolösung filtriert, eingedampft und mit wenig Wasser aufgenommen. Die nochmals filtrierte, wässrige Lösung wurde im *Kutscher-Steudel*-Apparat mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen und Eindampfen des Ätherextraktes blieben 8,1 g Keton. Zur Analyse wurde das Keton 4mal aus Äther umkrystallisiert, 2 Stunden bei 80° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,959 mg Subst. gaben 8,62 mg CO<sub>2</sub> und 2,01 mg H<sub>2</sub>O (F. W.)

3,021 mg Subst. gaben 3,881 mg AgJ (F. W.)

C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub> (182,19)	Ber. C 59,34	H 5,53	– OCH <sub>3</sub> 17,04%
	Gef. „ 59,42	„ 5,68	„ 16,98%

Schmelzpunkt 118–118,5°; Schmelzpunkt des Semicarbazons 172–174°.

#### Methoxymethyl-[3, 4-dioxy-phenyl]-carbinol (VIII).

3,64 g (VII), 0,049 g PtO<sub>2</sub>·2 H<sub>2</sub>O und ca. 20 cm<sup>3</sup> Wasser wurden unter leichtem Überdruck mit Wasserstoff geschüttelt bis 480 cm<sup>3</sup> Wasserstoffgas (theoretisch 448 cm<sup>3</sup>) verbraucht waren, was etwa 12 Stunden dauerte. Dann wurde filtriert, im Vakuum eingedampft und in Äther aufgenommen. Ausbeute 3,0 g. Zur Analyse wurde eine Probe 4mal aus Äther umkrystallisiert, 3 Stunden bei 80° getrocknet und im Schweinchen eingewogen. Smp. 137–139°.

3,961 mg Subst. gaben 8,51 mg CO<sub>2</sub> und 2,34 mg H<sub>2</sub>O (F. W.)

3,408 mg Subst. gaben 4,400 mg AgJ (F. W.)

C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub> (184,19)	Ber. C 58,68	H 6,57	– OCH <sub>3</sub> 16,85%
	Gef. „ 58,63	„ 6,61	„ 17,07%

#### Methoxymethyl-[3, 4-dimethoxy-phenyl]-keton (XII) aus (VIII).

0,5 g (VIII) wurden in 30 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und mit soviel ätherischer Diazomethanolösung versetzt, dass die Gelbfärbung 1 Stunde bestehen blieb. Dann wurde das Lösungsmittel verflüchtigt, der Rückstand nochmals in 30 cm<sup>3</sup> Methanol aufgenommen und die Behandlung mit Diazomethan wiederholt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde in Chloroform aufgenommen, 2mal mit Natronlauge und 2mal mit Wasser gewaschen. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms blieben 0,62 g Öl. Das Öl wurde in

20 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und in kleinen Anteilen mit soviel ca. 2-proz. Chromtrioxydlösung in Eisessig versetzt, bis der Chromsäureüberschuss noch nach 1½-stündigem Stehen nachweisbar war. Theoretisch sollten 13,5 cm<sup>3</sup> der angewandten Chromtrioxydlösung verbraucht werden. Mit 17 cm<sup>3</sup> blieb der Überschuss bestehen. Nach der Oxydation wurde das Lösungsmittel verflüchtigt, der Rückstand mit Äther aufgenommen und mit HCl, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und Wasser gewaschen. Es hinterblieben 0,45 g Öl. Das Keton konnte aus der benzolischen Lösung krystallin erhalten werden. Nach nochmaligem Umkrystallisieren aus Benzol-Petroläther blieben 0,15 g Substanz, die bei 64–65° schmolz. Ein nach *Pratt* und *Robinson* hergestelltes Präparat schmolz bei 63–65°; Mischschmelzpunkt 64–65°.

Methoxymethyl-[3,4-dimethoxy-phenyl]-carbinol (XI) aus (XII).

12,5 g Methoxymethyl-[3,4-dimethoxy-phenyl]-keton<sup>1)</sup> und 50 g frisch destilliertes Aluminium-isopropylat wurden in 250 cm<sup>3</sup> absolutem Isopropanol gelöst und unter Zugabe von 3mal 100 cm<sup>3</sup> absolutem Isopropanol während 12 Stunden langsam destilliert, das Isopropanol abdestilliert, das dickflüssige Öl in einem Scheidetrichter mit gesättigter Seignettesalzlösung und 4mal mit 400 cm<sup>3</sup> Essigester geschüttelt, die Essigesterauszüge mit HCl und Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> gewaschen und das Lösungsmittel abgedampft. Es blieben 14 g hellbraunes Öl zurück. Davon wurden 4,5 g bei 0,02 mm destilliert. Das Öl ging bei 120–122° vollständig über. Es gelang auch nach Impfen mit (X) nicht, die Substanz in kristalliner Form zu gewinnen.

Phenylurethan des Methoxymethyl-[3,4-dimethoxy-phenyl]-carbinols (XI).

0,2 g (XI) wurden mit 0,2 g Phenylisocyanat eine Stunde lang auf 50–60° erwärmt. Nach dem Verflüchtigen des überschüssigen Phenylisocyanates im Hochvakuum bei ca. 100° wurde der zum Teil krystallisierende Rückstand mit Äther aufgenommen und das auskrystallisierte Phenylurethan aus Tetrachlorkohlenstoff und noch 3mal aus Äther umkrystallisiert. Smp. 127°. Zur Analyse wurde die Substanz 1 Stunde bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

3,910 mg Subst. gaben 9,36 mg CO<sub>2</sub> und 2,20 mg H<sub>2</sub>O (F. W.)

5,051 mg Subst. gaben 0,196 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°, 729 mm) (F. W.)

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>O<sub>5</sub>N (331,36) Ber. C 65,24 H 6,39 N 4,23%

Gef. „ 65,33 „ 6,30 „ 4,34%

### 3,4-Dioxybenzaldehyd.

147 g nach *Pauly*<sup>2)</sup> bereitetes, im Vakuum destilliertes Dichlorpiperonal wurden mit 400 cm<sup>3</sup> Wasser auf dem Dampfbad unter kräftigem Rühren ca. 2 Stunden erhitzt. Nach Zugabe von 10 g Aktivkohle und Filtrieren krystallisierten 82,6 g 3,4-Dioxybenzaldehyd, Smp. 158° aus. Weitere 3,6 g liessen sich aus der Mutterlauge gewinnen. Ausbeute 86,2 g (= 84,5% der Theorie bezogen auf Piperonal). *Buck* und *Zimmermann*<sup>3)</sup> erhielten 62%.

### 3,4-Dioxy-zimtsäure.

Aus 17,1 g 3,4-Dioxy-benzaldehyd, 17,1 g Malonsäure und 11,4 g Eisessig wurden nach *Hayduck*<sup>4)</sup> 8 g (= 36%) 3,4-Dioxy-zimtsäure erhalten. Smp. 201–204° Zers.

<sup>1)</sup> Bereitet nach *D. D. Pratt, R. Robinson*, Soc. **127**, 166 (1925).

<sup>2)</sup> *H. Pauly*, B. **40**, 3098 (1907).

<sup>3)</sup> *J. S. Buck, F. J. Zimmermann*, Org. Synth. XVIII, 75.

<sup>4)</sup> *F. Hayduck*, B. **36**, 2935 (1903).

## 3, 4-Diacetoxy-zimtsäure (II).

a) Aus 3,4-Dioxy-benzaldehyd<sup>1)</sup>:

94,5 g 3,4-Dioxy-benzaldehyd, 95 g wasserfreies Natriumacetat und 285 g frisch destilliertes Essigsäure-anhydrid wurden während 3½ Stunden am Rückflusskühler in schwachem Sieden gehalten. Dann wurde das Reaktionsgemisch in ca. 3 Liter kochendes Wasser gegossen, 10 Minuten lang gekocht, von ungelöstem Harz abfiltriert und der Rückstand noch 4mal mit viel Wasser ausgekocht. Ausbeute 61,2 g = 34%. Aus den Mutterlauge konnten noch 3,4 g gewonnen werden. Weitere Reinigung aus Aceton-Benzol ergab 33 g 3,4-Diacetoxy-zimtsäure. Smp. 197—206° Zers. Mit Eisen(III)-chlorid gab das Produkt keine Färbung.

b) Aus 3,4-Dioxy-zimtsäure:

7,5 g 3,4-Dioxy-zimtsäure wurden mit 25 cm<sup>3</sup> Essigsäure-anhydrid 3 Stunden gekocht, im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute 9,5 g (= 86%). Smp. 190—200° Zers. Eisen(III)-chloridreaktion negativ.

## 3, 4-Diacetoxy-styrol (III).

Ein Gemisch von 42 g gut getrockneter 3,4-Diacetoxy-zimtsäure (II), 16 g mit Äther gewaschenem und getrocknetem Kupferpulver und 100 cm<sup>3</sup> frisch destilliertem Chinolin wurde im Ölbad auf 193—195° erhitzt und das entwickelte Kohlendioxyd über einer gesättigten Kochsalzlösung aufgefangen. Nach 43 Minuten hatten sich 3070 cm<sup>3</sup> CO<sub>2</sub> (ber. 3560 cm<sup>3</sup>) gebildet. Das erkaltete Gemisch wurde mit 150 cm<sup>3</sup> Äther aufgenommen und vom Kupferpulver abfiltriert. Nach dem Vertreiben des Äthers destillierte das Chinolin bei 0,1 mm zwischen 76 und 82°. Bei 0,09 mm und 112° ging das 3,4-Diacetoxy-styrol über. Ausbeute 22,0 g (= 63%). Nach dem Waschen des Produktes in ätherischer Lösung mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser und nachfolgendem Fraktionieren bei 0,04 mm ging es bei 111° als farbloses Öl über. Gegen das Ende der Destillation schieden sich im Destillationsrohr und im Nachlauf Krystalle aus, die nach dem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther bei 132—138° schmolzen. Die Substanz wurde nicht weiter untersucht; möglicherweise handelt es sich um ein Polymerisationsprodukt. Auch im Destillierkolben blieb etwas krystallisierte Substanz zurück. Die zweite Destillation scheint das Produkt z. T. etwas verändert zu haben. Zur Analyse wurde eine Probe der Mittelfraktion verwendet.

3,814 mg Subst. gaben 9,143 mg CO<sub>2</sub> und 1,891 mg H<sub>2</sub>O (E. T. H.)

C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub> (220,22)	Ber. C 65,44	H 5,49%
	Gef. „ 65,42	„ 5,55%

## 3, 4-Diacetoxy-styrolxyd (VI).

18,6 g 3,4-Diacetoxy-styrol (III) wurden in 230 cm<sup>3</sup> einer auf 0° gekühlten Lösung von 14,2 g Perbenzoesäure in Chloroform gelöst und während 42 Stunden bei -4° bis 0° aufbewahrt. Nach dieser Zeit waren 11,35 g Perbenzoesäure verbraucht (Theorie 11,67 g). Das Gemisch wurde mit 750 cm<sup>3</sup> Äther verdünnt, mit eiskalter Sodalösung und Wasser gewaschen und unter vermindertem Druck bei 45° eingedampft. Rückstand 20,5 g, theoretisch 20,0 g.

In früheren Versuchen wurde das Oxyd durch Destillation im Hochvakuum zu reinigen versucht. Bei 0,01 mm und 125—130° ging ein dickes Öl über, aus welchem sich Krystalle abschieden. Nach dem Verdünnen mit einem organischen Lösungsmittel gelang es nicht, aus dem Gemisch krystalline Stoffe abzuscheiden. Daher wurden 0,25 g des Öles über 7,5 g Aluminiumoxyd (*Merck*) (reg. bei 230°) chromatographiert. Mit Benzol-Äther 1 : 1 liess sich ein bei 110—112° schmelzender, krystalliner Stoff ablösen, der aber nicht das 3,4-Diacetoxy-styrolxyd war.

<sup>1)</sup> *F. Tiemann, N. Nagai, B. 11, 657 (1878).*

Die folgenden Eluate waren ölig. Da bei einer Destillation eine teilweise Zersetzung des oben erhaltenen 3,4-Diacetoxy-styrolxydes zu befürchten war, wurde die Hauptmenge direkt weiter verarbeitet.

Oxymethyl-[3, 4-dioxy-phenyl]-carbinol-methyläther (IX).

16 g rohes 3,4-Diacetoxy-styrolxyd (VI) wurden bei 0,1 mm und 50° eine halbe Stunde getrocknet, in 16 cm<sup>3</sup> absolutem Methanol gelöst und im Vakuum in eine Ampulle eingeschmolzen. Die Ampulle wurde in einem Bombenrohr, das eine Lösung von 7,8 g Natrium in 80 cm<sup>3</sup> absolutem Methanol enthielt, im Vakuum eingeschmolzen. Dann wurde die Lösung auf -10° abgekühlt, die Ampulle zertrümmert und das Gemisch 36 Stunden bei ca. 0° und 1 1/2 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die Flüssigkeit trübte sich und nahm eine schwarzbraune Farbe an. Dann wurde das Rohr in einer Kältemischung unter Stickstoff geöffnet, rasch eine Mischung von 34,5 g konz. Salzsäure und 100 cm<sup>3</sup> Wasser hinzugefügt, der Säureüberschuss mit KHCO<sub>3</sub> abgestumpft und mit etwas Essigsäure angesäuert. Während des Eindampfens der Lösung unter vermindertem Druck schied sich ein schwarzbraunes Harz ab, von dem abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde weiter eingedampft, der Rückstand mit Methanol extrahiert, von den anorganischen Salzen abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der verbleibende Rückstand wurde schliesslich 2mal mit 100 cm<sup>3</sup> Benzol, dann 6mal mit 750 cm<sup>3</sup> Äther durch 1-stündiges Kochen am Rückflusskühler extrahiert. Die Ätherextrakte hinterliessen nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels 2,5 g (= 20%) nahezu schmelzpunktfreien Oxymethyl-[3,4-dioxy-phenyl]-carbinol-methyläther (IX). Zur Analyse wurde die Substanz noch 2mal aus Äther umkristallisiert. Smp. 132,5–133°. Die bei 0,02 mm und 70° 2 Stunden getrocknete und im Schweinchen eingewogene Substanz ergab folgende Analysenwerte:

3,654 mg Subst. gaben	7,854 mg CO <sub>2</sub>	und	2,150 mg H <sub>2</sub> O	(E. T. H.)
2,338 mg Subst. verbrauchten	3,789 cm <sup>3</sup> 0,02-n. Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub>			(E. T. H.)
C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub> (184,19)	Ber. C 58,69	H 6,57	-OCH <sub>3</sub> 16,85%	
	Gef. ,, 58,67	,, 6,58	,, 16,76%	

Die Mischprobe mit dem bei 137–139° schmelzenden (VIII) schmolz bei 116–128°.

Oxymethyl-[3, 4-dimethoxy-phenyl]-carbinol-methyläther (X).

200 mg Oxymethyl-[3,4-dioxy-phenyl]-carbinol-methyläther (IX) wurden in 10 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und mit einem Überschuss von ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Die Gelbfärbung blieb 1 Stunde bestehen. Die Lösung wurde filtriert, eingedampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und die Chloroformlösung mit verdünnter HCl, NaOH und Wasser gewaschen und eingedampft. Zur Analyse wurde das Öl bei 0,01 mm destilliert, Sdp. 122°.

4,003 mg Subst. gaben	9,11 mg CO <sub>2</sub>	und	2,67 mg H <sub>2</sub> O	(F. W.)
4,738 mg Subst. gaben	15,835 mg AgJ			(F. W.)
C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> (212,24; 3 -OCH <sub>3</sub> )	Ber. C 62,24	H 7,60	-OCH <sub>3</sub> 43,86%	
	Gef. ,, 62,12	,, 7,46	,, 44,17%	

Nach nochmaligem Waschen der ätherischen Lösung mit HCl, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und Wasser und Destillation im Hochvakuum im Molekularkolben gelang es, die Substanz kristallin zu gewinnen. Mehrmals aus Äther-Petroläther umkristallisiert schmolz sie bei 49–50°. Im Vakuum kurz geschmolzen gab sie folgende Analysenwerte:

3,741 mg Subst. gaben	8,54 mg CO <sub>2</sub>	und	2,54 mg H <sub>2</sub> O	(F. W.)
3,811 mg Subst. gaben	12,058 mg AgJ			(F. W.)
C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> (212,24; 3 -OCH <sub>3</sub> )	Ber. C 62,24	H 7,60	-OCH <sub>3</sub> 43,86%	
	Gef. ,, 62,30	,, 7,58	,, 44,13%	

3,5-Dinitrobenzoesäure-ester: 26 mg Öl und 100 mg 3,5-Dinitrobenzoylchlorid wurden in 1 cm<sup>3</sup> Pyridin und 0,5 cm<sup>3</sup> Benzol gelöst und 2 Stunden bei 50–60° gehalten.

Die Lösung des Gemisches in Äther wurde mit HCl, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und Wasser gewaschen und eingedampft. Es blieben 43 mg roher Ester, der aus Methanol-Wasser umkrystallisiert, bei 112–113° schmolz.

Phenylurethan des Oxymethyl-[3,4-dimethoxy-phenyl]-carbinol-methyläthers (X).

210 mg im Hochvakuum destilliertes, nicht krystallisiertes (X) wurde mit 210 mg Phenylisocyanat 2 Stunden auf 60° erwärmt und das überschüssige Phenylisocyanat im Hochvakuum bei ca. 100° verflüchtigt. Der Rückstand von 350 mg blieb flüssig. Er wurde über 12 g Aluminiumoxyd nach *Brockmann* chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol 1 + 1 und mit Benzol eluierten Fraktionen krystallisierten erst nach einiger Zeit. Das aus Äther-Petroläther umkrystallisierte Phenylurethan schmolz bei 104°. Zur Analyse wurde eine Probe 1 Stunde bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

3,590 mg Subst. gaben 8,58 mg CO<sub>2</sub> und 2,07 mg H<sub>2</sub>O (F. W.)

7,066 mg Subst. gaben 0,275 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (28°, 740 mm) (F. W.)

C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> O <sub>5</sub> N (331,36)	Ber. C 65,24	H 6,39	N 4,23%
	Gef. „ 65,22	„ 6,45	„ 4,27%

Oxydation von Oxymethyl-[3,4-dimethoxy-phenyl]-carbinol-methyläther (X).

261 mg getrocknetes, öliges (X) wurden in 5 cm<sup>3</sup> reinem Eisessig gelöst und in kleinen Anteilen bei Zimmertemperatur mit 4,1 cm<sup>3</sup> 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessiglösung versetzt. Nach Ablauf von ca.  $\frac{3}{4}$  Stunden wurde noch ein Überschuss von 2 cm<sup>3</sup> der gleichen Chromtrioxydlösung hinzugegeben, wobei nach einer weiteren Viertelstunde die Reaktion auf Chromsäure noch positiv blieb. Der Überschuss an Chromsäure wurde mit Methanol zerstört, das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es blieben 155 mg neutrale Anteile zurück. Sie wurden im Molekularkolben fraktioniert und bei 50–65° Badtemperatur bei 0,01–0,03 mm eine Hauptfraktion von 110 mg farblosem Öl gewonnen.

Aus der Sodalösung konnten nach dem Ansäuern und Ausäthern 18 mg einer Säure mit dem Smp. 179–182° isoliert werden. Nach dem Umkrystallisieren aus Wasser und Sublimieren bei 0,02 mm blieb der Schmelzpunkt unverändert. 3,4-Dimethoxy-benzoesäure sowie die Mischprobe schmolzen bei 181–182°.

Semicarbazon des Neutralkörpers aus der Oxydation von (X).

200 mg Semicarbazid-HCl wurden mit 300 mg krystallisiertem Natriumacetat bis zur Verflüssigung des Gemisches verrieben, 2 cm<sup>3</sup> Methanol hinzugegeben und vom Natriumchlorid abfiltriert. 1,1 cm<sup>3</sup> des Filtrates wurden mit der Lösung von 110 mg Neutralstoff aus (X) in wenig Methanol gemischt und 10 Stunden stehen gelassen. Dann wurde mit wenig Wasser versetzt, das Methanol durch Evakuieren verflüchtigt und das ausgeschiedene, kittartige Semicarbazon durch Reiben mit dem Glasstab zum Krystallisieren gebracht, abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Aus Methanol-Äther umkrystallisiert zeigte es einen Smp. von 183–184°. Zur Analyse wurde 1 Stunde bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,654 mg Subst. gaben 7,265 mg CO<sub>2</sub> und 1,888 mg H<sub>2</sub>O (E. T. H.)

2,790 mg Subst. gaben 0,460 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°, 729 mm) (E. T. H.)

3,205 mg Subst. gaben 0,575 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 738 mm) (F. W.)

C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> Semicarbazon von (XII)	Ber. C 53,92	H 6,41	N 15,84%
--	--------------	--------	----------

C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> Semicarbazon von (XIII)	Ber. „ 53,80	„ 5,87	„ 18,83%
---	--------------	--------	----------

	Gef. „ 54,26	„ 5,78	„ 18,43; 20,16%
--	--------------	--------	-----------------

Authentisches 3,4-Dimethoxy-benzaldehyd-semicarbazon, sowie die Mischprobe schmolzen genau gleich. Auch das Semicarbazon des Methoxymethyl-[3,4-dimethoxyphenyl]-ketons schmilzt bei 183—184°, doch schmolz die Mischprobe bereits bei 155—165°.

#### Methoxymethyl-phenyl-carbinol aus Styroloxyd.

10 g Styroloxyd<sup>1)</sup> wurde mit einer auf  $-10^{\circ}$  abgekühlten Lösung von 4,8 g Natrium in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Methanol versetzt und 4 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde das überschüssige Natriummethylat mit einer gesättigten Lösung von 25 g Kaliumhydrogencarbonat zerstört, das Methanol im Vakuum entfernt und das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen, gewaschen, getrocknet und bei 10 mm fraktioniert. Das Hauptprodukt ging bei 110—113° über. Sdp. 229° (unkorr.). Ausbeute 5 g. Aus dem nicht unbeträchtlichen Vorlauf muss geschlossen werden, dass sich unter den angegebenen Bedingungen nicht alles Styroloxyd umgesetzt hat. Zur Analyse wurde eine Probe der Hauptfraktion eine Stunde bei 30° im Hochvakuum getrocknet.

3,838 mg Subst. gaben 10,053 mg CO<sub>2</sub> und 2,591 mg H<sub>2</sub>O (E. T. H.)

2,254 mg Subst. verbrauchten 4,330 cm<sup>3</sup> 0,02-n. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (E. T. H.)

C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> (152,19)	Ber. C 71,02	H 7,95	- OCH <sub>3</sub> 20,39%
	Gef. ,, 71,48	,, 7,55	,, 19,87%

#### Oxydation zu $\omega$ -Methoxy-acetophenon.

1 g der obigen, bei 110—113° siedenden Fraktion wurde in Eisessig gelöst und 22,1 cm<sup>3</sup> einer 2-proz. Chromtrioxydlösung in Essigsäure in kleinen Anteilen hinzugefügt. Nach 2 Stunden wurde der Chromsäureüberschuss durch Zugabe von etwas Methanol zerstört, die Lösung stark eingengt, mit Wasser und Äther geschüttelt und die Ätherschicht mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen. Der Äther hinterliess nach dem Verdampfen 880 mg Neutralstoff. Beim Destillieren bei 10 mm Hg-Druck konnten hieraus 450 mg einer bei 111—115° übergelenden Hauptfraktion gewonnen werden. Das daraus hergestellte Semicarbazon schmolz bei 126—127,5°. Das nach *Pratt* und *Robinson*<sup>2)</sup> bereitete Keton ergab ein identisches Semicarbazon, welches ebenfalls bei 126—127,5° schmolz. Mischprobe ebenso.

Aus der Sodalösung konnte eine Säure isoliert werden, die sich durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als Benzoesäure charakterisieren liess.

Die Mikroanalysen wurden teils im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich, Leitung *W. Manser* (E.T.H.), teils im Laboratorium *F. Weiser*, Basel (F. W.) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

<sup>1)</sup> Org. Synth., Coll. Vol. I, 494.

<sup>2)</sup> *D. D. Pratt, R. Robinson*, Soc. **123**, 748 (1923).