

Die Synthese des Laudanins

Von

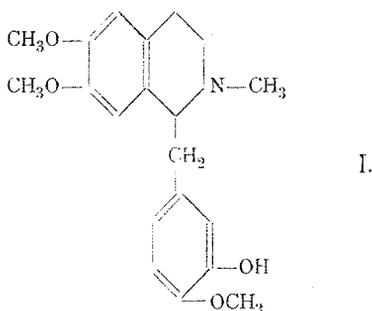
Ernst Späth und Norbert Lang

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität in Wien

(Vorgelegt in der Sitzung am 9. Juni 1921)

Allgemeines.

Das Laudanin, dessen Konstitution durch die Untersuchungen von O. Hesse und G. Goldschmiedt¹ zum Teil ermittelt worden war, ist in einer letzthin erschienenen Arbeit des einen von uns durch Bestimmung der Lage der freien phenolischen Hydroxygruppe endgültig aufgeklärt worden. Danach kommt dem Laudanin, welches trotz des vorhandenen asymmetrischen Kohlenstoffatoms optisch inaktiv ist, folgende Formel zu:



Es war nun von Interesse, die Synthese einer solchen Verbindung durchzuführen und den hiebei erhaltenen Körper mit dem natürlichen Laudanin zu vergleichen, um so mehr als die Abbauversuche, welche die genannte Formel ergeben hatten, mit sehr kleinen Substanzmengen vorgenommen worden waren.

¹ Literatur siehe Monatshefte für Chemie, 41, 297 (1920).

Die Darstellung einer Base der angegebenen Konstitution gelang uns nach der alten von Aug. Bischler und B. Napieralski¹ aufgefundenen Synthese von Isochinolinabkömmlingen aus N-Azylverbindungen von ω -Phenyläthylaminen durch Ringschluß, ein Verfahren, welches in verbesserter Form von Decker und Schüler² und namentlich von A. Pictet und M. Finkelstein³ in ihrer schönen Arbeit über die Synthese des Laudanosins benützt worden war.

Zur Durchführung der anzustrebenden Synthese brauchten wir als Base das α -[3, 4-Dimethoxyphenyl], β -aminoäthan, das Homoveratrylamin, und als Säurekomponente die 3-Oxy, 4-methoxyphenyllessigsäure, die man auch Homoisovanillinsäure nennen könnte.

Erstere Verbindung gewannen wir aus dem über Isovanillin durch Methylierung leicht darstellbaren Veratrumaldehyd nach Rosenmund⁴ durch Kondensation mittels Nitromethan und stufenweises Reduzieren des hiebei entstandenen ω -Nitrostyrols zunächst mit Zinkstaub und dann mit Natriumamalgam in essigsaurer-alkoholischer Lösung.

Die Gewinnung der Homoisovanillinsäure war mit einigen Schwierigkeiten verbunden, weil eine Darstellung, wie sie A. Pictet und A. Gams⁵ bei der Homoveratrumsäure vorgenommen hatten, wegen der Umständlichkeit einer partiellen Methylierung der Homoprotocatechusäure kaum möglich erschien. Nach einigen wenig erfreulichen Vorversuchen war schließlich eine Methode benützlich, welche vor einigen Jahren vor allem Mauthner,⁶ basierend auf den Ergebnissen anderer Forscher, zur Darstellung von substituierten Phenyllessigsäuren angewendet hatte. Mauthner stellte zu diesem Zwecke aus aromatischen Aldehyden, Hippursäure, Natriumacetat und Essigsäureanhydrid sogenannte Azlactone her, welche bereits früher von Plöchl⁷ dargestellt und besonders von E. Erlenmeyer jun.⁸ genauer untersucht worden waren, überführte diese Verbindungen, wie es schon E. Erlenmeyer jun.⁹ getan hatte, durch Kochen mit Lauge unter Abspaltung von Benzoesäure und Ammoniak in die entsprechende Phenylbrenztraubensäure, welche

¹ Aug. Bischler und B. Napieralski, Ber. der Deutschen chem. Ges., 26, 1903 (1893).

² Decker und Schüler, Ann. der Chemie, 395, 299 (1912).

³ A. Pictet und M. Finkelstein, Ber. der Deutschen chem. Ges., 42, 1976 (1909).

⁴ Rosenmund, Ber. der Deutschen chem. Ges., 43, 3415 (1910).

⁵ A. Pictet und A. Gams, Ber. der Deutschen chem. Ges., 42, 2949 (1909).

⁶ F. Mauthner, Ann. der Chemie, 370, 368 (1910).

⁷ Plöchl, Ber. der Deutschen chem. Ges., 16, 2815 (1883).

⁸ E. Erlenmeyer jun., Ann. der Chemie, 271, 137 (1892).

⁹ Derselbe, Ann. der Chemie, 271, 165 (1892).

hierauf nach Hollemann¹ durch Wasserstoffsuperoxyd in alkalischer Lösung unter Kohlendioxydentwicklung in die Phenyllessigsäure umgewandelt wurde.

Im vorliegenden Falle verlief die Darstellung des Azlactons aus Isovanillin recht glatt und führte zu einem an der phenolischen Hydroxylgruppe acetylierten Produkt. Bei kürzerem Erhitzen des Kondensationsproduktes mit 15prozentiger Natronlauge wurde der Acetylrest abgespalten und die Lactonbindung gesprengt unter Bildung der 3-Oxy, 4-methoxy, α -benzoylaminozimtsäure. Erst bei längerem direkten Kochen mit konzentrierterer Lauge trat die gewünschte Umsetzung zur Brenztraubensäure ein. Doch war in allen Fällen die Ausbeute dadurch verringert, daß anscheinend ein Teil der Brenztraubensäure der weiteren Zersetzung anheimfiel und immer noch etwas 3-Oxy, 4-methoxy- α -benzoylaminozimtsäure unverändert zurückgewonnen wurde. Das beste Resultat erhielten wir durch 1 $\frac{1}{4}$ stündiges Kochen des Azlactons mit etwa 23·5prozentiger Kalilauge im Wasserstoffstrom. Aus dem ausgefällten Säuregemisch wurde dann durch Ausziehen mit Äther und Fällen mit Petroläther die 3-Oxy, 4-methoxyphenylbrenztraubensäure annähernd rein erhalten. Sie ist eine ziemlich unbeständige Substanz und zersetzt sich schon bei längerem Aufbewahren. Die Oxydation dieser Brenztraubensäure durch Wasserstoffsuperoxyd führten wir anfangs wegen der Möglichkeit einer Weiteroxydation infolge der Anwesenheit einer freien phenolischen Hydroxylgruppe erst nach erfolgter Carbäthoxylierung aus. Es zeigte sich aber, daß auch die Säure als solche in essigsaurer Lösung gut oxydiert wird und daß die Umsetzung besonders glatt verläuft, wenn man mit der neutralen Salzlösung der Phenylbrenztraubensäure arbeitet.

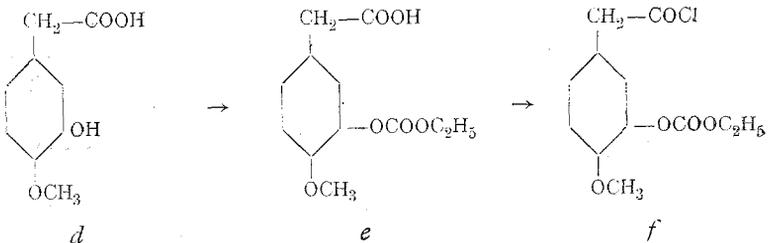
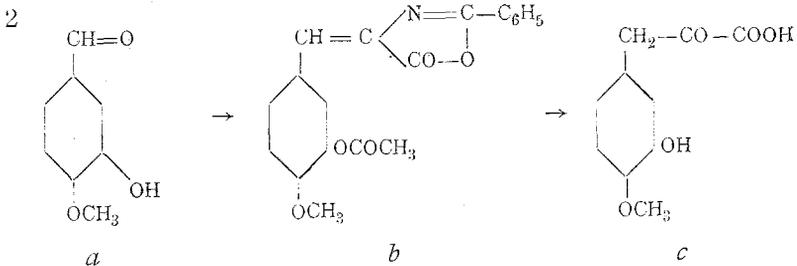
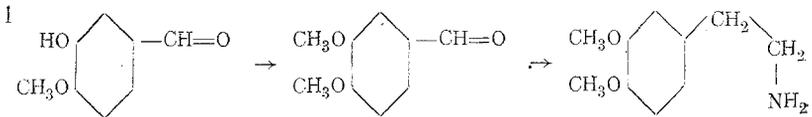
Um nun die so erhaltene 3-Oxy, 4-methoxyphenyllessigsäure für die Kupplung mit dem α -[3, 4-Dimethoxyphenyl], β -aminoäthan anwenden und den nachfolgenden Ringschluß des Säureamids mittels Phosphorpentoxyd zweckmäßig durchführen zu können, mußte die phenolische Hydroxylgruppe durch Eintritt eines Restes vorerst unschädlich gemacht werden, und zwar derart, daß eine nachherige Abspaltung desselben unter Rückbildung des phenolischen Hydroxyls möglich war. Für solche Umsetzungen hat sich die Carbäthoxygruppe als besonders geeignet erwiesen.

Die Einführung der Carbäthoxygruppe in die Homoisovanillinsäure wurde durch kurzes Schütteln von 1 Mol Säure mit 2·5 Molen wässriger Natronlauge und 1·2 Molen Chlorkohlensäureäthylester leicht erzielt. Das aus dieser Säure mittels Phosphor-pentachlorid erhaltene Chlorid gab bei der Einwirkung auf überschüssiges α -[3, 4-Dimethoxyphenyl], β -aminoäthan in guter Ausbeute das harzige, nicht krystallisierbare Carbäthoxyhomoisovanilloylhomoveratrylamin. Dieses Säureamid lieferte beim Kochen

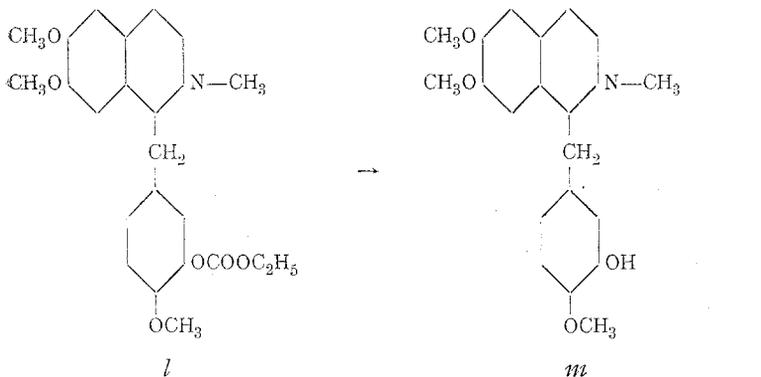
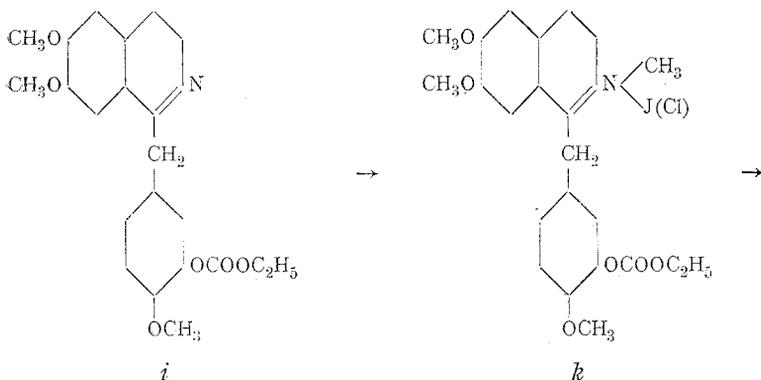
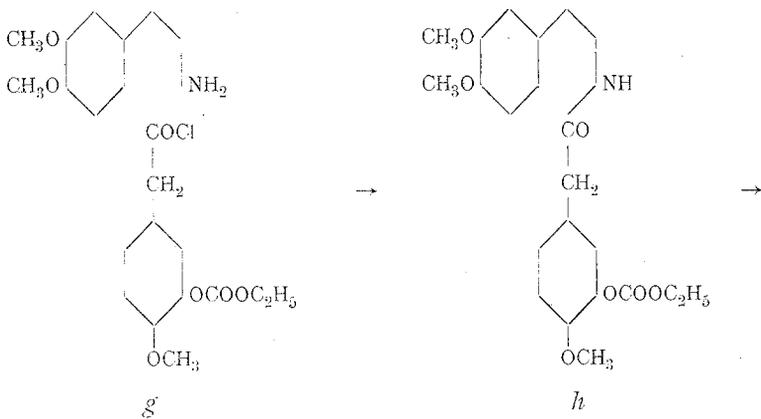
¹ Hollemann, Rec. d. trav. chim., 23, 169 (1904).

mit Phosphorpentoxyd in Toluol unter Ringschluß das amorphe 1-[Carbäthoxyisovanillyl], 6, 7-dimethoxy, 3, 4-dihydroisochinolin, das über das gut krystallisierende, ziemlich schwer lösliche Chlorhydrat leicht gereinigt werden konnte. Lagert man an den erhaltenen Dihydroisochinolinabkömmling Jodmethyl an, so entsteht ein harziges Jodmethylat, welches nur schwer krystallisiert. Das daraus durch Umsetzen mit frisch gefälltem Silberchlorid dargestellte Chlormethylat wurde nun mit Zinn und Salzsäure reduziert, wobei infolge teilweiser Verseifung der Carbäthoxygruppe ein Gemisch der Verbindung I und des Carbäthoxyabkömmlings derselben entstand. Letzterer konnte durch Einwirkung von alkoholischer Lauge leicht in I überführt werden. Die Reinigung dieses Körpers gelang durch Abscheidung der in Lauge schwer löslichen Alkaliverbindung dieser Base und Umkrystallisieren derselben aus wenig Äthylalkohol. Da der Schmelzpunkt der so dargestellten Base mit dem des natürlichen Laudanins übereinstimmt und auch der Mischschmelzpunkt beider Verbindungen keine Depression gibt, ist die Identität beider Amine erwiesen. Auch die Eigenschaften der Pikrate der synthetischen Verbindung und des natürlichen Laudanins waren völlig gleich.

Im folgenden geben wir eine kurze Zusammenstellung der bei der Synthese erhaltenen zahlreichen Zwischenverbindungen:



3



Durch die hier vorgenommene Synthese des Laudanins erscheint die durch den einen von uns ermittelte Konstitution des Laudanins bestätigt und hiernach völlig sichergestellt.

Das für diese Versuche benützte Isovanillin erhielten wir in größerer Menge durch die Liebenswürdigkeit des Herrn Chefchemiker Dr. Franz Elger von den Chemischen Werken Grenzach A. G. in Grenzach, wofür wir auch an dieser Stelle unseren herzlichsten Dank aussprechen möchten.

Experimentelles.

Homoveratrylamin.

Zunächst wurde aus Isovanillin durch Methylierung mittels Ätzkali und Dimethylsulfat Veratrumaldehyd dargestellt.

10 g Isovanillin wurden in einer Stöpselflasche mit 10 cm^3 Dimethylsulfat und einer Lösung von 4 g Ätzkali in 25 cm^3 Wasser, die allmählich zugefügt wurde, kräftig geschüttelt und die auftretende Erwärmung durch Kühlen an der Wasserleitung gemäßigt. Zehn solche Portionen wurden nun rasch verarbeitet und das in einer größeren Flasche vereinigte Reaktionsgemisch etwa 3 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Das bei der Umsetzung anfangs abgeschiedene Öl krystallisierte bald in feinen Nadeln, welche nach dem Absaugen und Trocknen bei 40° schmolzen und 107 g wogen. Der so gewonnene Veratrumaldehyd ist bereits sehr rein.

Schwierigkeiten, wie sie von einigen Forschern¹ bei der Methylierung des Vanillins beobachtet wurden, treten hier nicht ein.

Die Verarbeitung des Veratrumaldehyds zum Homoveratrylamin erfolgte nach den Angaben von Rosenmund.² Wir erhielten aus der ganzen Menge des Aldehyds etwa 73 g 3,4-Dimethoxy- ω -nitrostyrol vom Schmelzpunkt 140° und daraus durch Reduktion mit Zinkstaub und dann mit Natriumamalgam ohne Reindarstellung des Oxims 14.5 g Homoveratrylamin, welches bei 26 mm und 173° destillierte.

Homoisovanillinsäure.

Zur Darstellung des Azlactons wurden 30 g Isovanillin, 36 g Hippursäure und 15 g wasserfreies Natriumacetat fein zerrieben und vermischt und dann in einem mit Steigrohr versehenen Kolben mit 85 g Essigsäureanhydrid 1½ Stunden auf dem lebhaft siedenden Wasserbade erwärmt. Das noch warme Reaktionsgemisch wurde in kaltes Wasser gegossen und längere Zeit stehen gelassen, bis das noch vorhandene Essigsäureanhydrid in der Hauptsache zersetzt war. Der abgeschiedene gelbe Niederschlag wurde abgesaugt und

¹ Siehe bei Rosenmund, Ber. der Deutschen chem. Ges., 43, 3415 (1910).

² Rosenmund, Ber. der Deutschen chem. Ges., 43, 3415 (1910); ferner Rosenmund, Mannich, Jacobsohn, Chem. Zentr., 1912, II, 214.

dann aus siedendem Äthylalkohol umgelöst. Man erhielt so das 3-Acetoxy, 4-methoxy- α -benzoylamidozimtsäurelacton in prächtigen gelben Nadeln vom Schmelzpunkt 134 bis 136°. Die Ausbeute war fast 50 g.

I. 0·1320 g Substanz gaben 0·3251 g CO₂ und 0·0493 g H₂O.

II. 0·0655 g » » nach Zeisel 0·0484 g AgJ.

Gef.: I 67·19⁰/₁₀ C, 4·19⁰/₁₀ H; II. 9·76⁰/₁₀ OCH₃;

ber.: für C₁₉H₁₅O₅N I. 67·61⁰/₁₀ C, 4·48⁰/₁₀ H; II. 9·20⁰/₁₀ OCH₃.

Bei kürzerem Erwärmen dieses Kondensationsproduktes mit 15prozentiger Natronlauge auf dem Wasserbade tritt Lösung ein, wobei die Acetylgruppe abgespalten und der Lactonring aufgesprengt wird. Der nach dem Erkalten durch Ansäuern erhaltene Körper wird aus einem Gemisch von absolutem Äthylalkohol und Petroläther umgelöst. Das Produkt bildet farblose Krystalle, welche bei 213·5 bis 215·5° unter Zersetzung schmelzen, und ist in Wasser, Äther, Benzol und Petroläther schwer, in Äthylalkohol leicht löslich.

0·0700 g gaben nach Zeisel 0·0500 g AgJ.

Gef.: 9·43⁰/₁₀ OCH₃;

ber.: für C₁₆H₁₂O₄(OCH₃)N 9·90⁰/₁₀ OCH₃.

Weitere Versuche zur Umwandlung des Azlactons in die Ketonsäure ergaben, daß bei kürzerem Kochen mit verdünnter Lauge hauptsächlich die eben beschriebene 3-Oxy, 4-methoxy, α -benzoylamidozimtsäure entsteht, daß aber bei längerem Kochen, besonders mit stärkerer Lauge größere Mengen unerwünschter Zersetzungsprodukte sich bilden.

Die beste Ausbeute an α -Ketonsäure bekamen wir durch 1¹/₄stündiges Kochen des Azlactons mit etwa 23·5 volum-prozentiger Kalilauge in Wasserstoffstrom.

Hiezu wurden 41 g Azlacton mit einer Lösung von 63·5 g etwa 90prozentigem Ätzkali in 246 cm³ Wasser 1¹/₄ Stunden am Rückflußkühler unter Einleiten von Wasserstoff gekocht. Die im Wasserstoffstrom erkaltete Lösung wurde unter guter Kühlung angesäuert, der ausfallende Niederschlag abfiltriert und das Filtrat mit Äther ausgeschüttelt. Der nach dem Abdunsten des Äthers hinterbleibende Rückstand wurde mit dem abgeschiedenen, im Vakuum getrockneten Niederschlag vereinigt. Dieses Gemisch wurde nun mehrmals mit Äther ausgezogen, wobei in der Hauptsache die Benzoesäure und die 3-Oxy, 4-methoxyphenylbrenztraubensäure in Lösung gingen, während die 3-Oxy, 4-methoxy- α -benzoylamidozimtsäure ungelöst zurückblieb. Die ätherischen Auszüge wurden nun durch allmählichen Zusatz von Petroläther gefällt. Sollte sich hiebei zunächst ein Harz ausscheiden, so wird die Lösung rasch in ein anderes Gefäß gegossen, worauf nach weiterem Hinzufügen von Petroläther die α -Ketonsäure in dichten weißen Flocken sich

ausscheidet. Durch Lösen in Äther und neuerliches Fällen mit Petroläther wurde das Produkt gereinigt. Die 3-Oxy, 4-methoxyphenylbrenztraubensäure stellt dann eine weiße voluminöse Substanz dar, welche bei 183 bis 184·5° unter Zersetzung schmilzt. Öfters liegt der Zersetzungspunkt auch etwas niedriger. Die Säure ist in Alkohol und Äther leicht, in Wasser ziemlich leicht, in Benzol schwer und in Petroläther fast unlöslich. Bei längerem Liegen an der Luft zersetzt sie sich, was nach E. Erlenmeyer jun.¹ auch anderen substituierten Phenylbrenztraubensäuren zukommt.

0·0452 g gaben nach Zeisel 0·0503 g AgJ.

Gef.: 14·71% OCH₃;

ber.: für C₉H₇O₄(OCH₃) = C₁₀H₁₀O₅ 14·77% OCH₃.

Hierauf überführten wir die eben beschriebene Verbindung in die 3-Carbäthoxy, 4-methoxyphenylbrenztraubensäure und oxydierten dieselbe mit Wasserstoffsperoxyd zur Carbäthoxyhomoisovanillinsäure.

0·5 g 3-Oxy, 4-methoxyphenylbrenztraubensäure wurde in 2·5 Molen wässriger fünfprozentiger Kalilauge gelöst und mit 1·2 Molen Chlorkohlensäureäthylester 3 bis 4 Minuten kräftig geschüttelt. Das klare Filtrat des Reaktionsgemisches wird mit verdünnter Salzsäure versetzt, wobei die 3-Carbäthoxy, 4-methoxyphenylbrenztraubensäure zunächst amorph ausfällt, bald aber krystallinisch wird. Durch Lösen in Benzol und Fällen mit Petroläther erhält man Krystalle vom Schmelzpunkt 143 bis 146° unter Zersetzung.

Die Methoxylbestimmung lieferte den verlangten Wert.

0·0404 g Substanz gaben nach Zeisel 0·0678 g AgJ.

Ber.: für C₁₀H₆O₅(OCH₃)(OC₂H₅) 0·0672 g AgJ.

Nun wurden 0·2 g 3-Carbäthoxy, 4-methoxyphenylbrenztraubensäure in der für das Neutralisieren genau entsprechenden Menge Natronlauge gelöst, dann mit 1·5 Molen zehnprozentigem Wasserstoffsperoxyd versetzt und über Nacht stehen gelassen. Beim Ansäuern des Reaktionsgemisches fiel mit einer Ausbeute von 80% eine Säure aus, die bei 112 bis 113° schmolz und mit der später auf andere Weise dargestellten Carbäthoxyhomoisovanillinsäure identisch war.

Die Hauptmenge der 3-Oxy, 4-methoxyphenylbrenztraubensäure verarbeiteten wir direkt durch Oxydation mittels Wasserstoffsperoxyd in neutraler Lösung auf Homoisovanillinsäure.

7·7 g der erhaltenen Brenztraubensäure wurden im 53 cm³ Wasser, in dem 1·47 g reines Ätznatron (1 Mol) enthalten war,

¹ E. Erlenmeyer jun., Ann. der Chemie, 337, 299 (1904).

gelöst und mit 24.9 cm^3 zehnpotentigem Wasserstoffsperoxyd unter guter Kühlung versetzt. Unter Erwärmung und Gasentwicklung tritt Reaktion ein und nach 2 Stunden wird mit verdünnter Schwefelsäure und Natriumbisulfit versetzt, um die Homoisovanillinsäure auszufällen und das überschüssige Wasserstoffsperoxyd zu zersetzen. Durch Ausschütteln mit Äther und Abdestillieren desselben gewinnt man die Homoisovanillinsäure in langen schönen Krystallen, welche nach dem Umlösen aus Benzol bei 122.5 bis 124.5° schmelzen. Die Ausbeute beträgt 80 bis 90% der theoretischen. Die Homoisovanillinsäure ist in Alkohol und Äther sehr leicht, in Wasser ziemlich leicht und in Benzol in der Kälte schwerer löslich.

I. 0.1498 g Substanz gaben 0.3273 g CO_2 und $0.0693 \text{ g H}_2\text{O}$.

II. 0.0461 g » » nach Zeisel 0.0590 g AgJ .

Gef.: I 59.61% C, 5.18% H; II. 16.90% OCH_3 ;

ber.: für $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4 = \text{C}_8\text{H}_7\text{O}_3(\text{OCH}_3)$ I. 59.33% C, 5.49% H;

II. 17.04% OCH_3 .

Zur Carbäthoxylierung der Homoisovanillinsäure wurden 4.5 g dieser Verbindung mit einem Gemisch von 2.45 g Ätznatron in 50 cm^3 Wasser gelöst und portionenweise mit 3.17 g Chlorkohlensäureäthylester unter kräftigem Schütteln versetzt. Nach etwa 4 Minuten wurde in verdünnte Salzsäure filtriert, wobei die Carbäthoxyhomoisovanillinsäure als eine bald krystallinisch werdende Masse ausfällt. Die im Vakuum getrocknete schon fast reine Säure wog 5.3 g und schmolz nach dem Umlösen aus Benzol-Petroläther bei 112 bis 113° .

0.0424 g gaben nach Zeisel 0.0772 g AgJ , während sich für $\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_4(\text{OCH}_3)$ (OC_2H_5) 0.0783 g AgJ berechnen.

Diese Verbindung stimmt im Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit dem durch Oxydation von 3-Carbäthoxy, 4-methoxyphenylbrenztraubensäure erhaltenen Körper überein.

Laudanin.

Zur Durchführung der Synthese des Laudanins wurde zunächst das Carbäthoxyhomoisovanilloylchlorid mit Homoveratrylamin zur Reaktion gebracht und das hierbei entstandene Säureamid mit Phosphorperoxyd durch Ringschluß in das entsprechende Dihydroisochinolin übergeführt.

Zur Darstellung des Säurechlorids wurden 4.7 g trockene Carbäthoxyhomoisovanillinsäure in einem Rundkolben in etwa 25 cm^3 wasserfreiem Benzol gelöst, mit 4.25 g Phosphorperoxyd versetzt, öfters umgeschüttelt und einige Zeit gelinde erwärmt. Als das Phosphorperoxyd in Lösung gegangen war,

wurde das Benzol im Vakuum bei mäßiger Temperatur abdestilliert. Der Rückstand wurde von neuem in etwa 20 cm^3 wasserfreiem Benzol gelöst und wieder unter Evakuieren erwärmt, bis so die letzten Reste von flüchtigen Phosphorhalogenverbindungen fast vollkommen entfernt waren. Der firnisartige Rückstand ist jedenfalls das Carbäthoxyhomoisovanillinsäurechlorid, das aber seiner wenig günstigen Eigenschaften wegen nicht weiter gereinigt und nicht analysiert, sondern sogleich mit Homoveratrylamin zur Reaktion gebracht wurde.

Zu einer Lösung von 7.5 g Homoveratrylamin in Benzol wurde eine benzolische Lösung von etwa 5 g des rohen Carbäthoxyhomoisovanillinsäurechlorids unter Kühlung hinzufießen gelassen, wobei sich eine harzige Masse, die in der Hauptsache Homoveratrylaminchlorhydrat gewesen sein dürfte, abschied. Nun wurde mit Wasser und Benzol versetzt und gut geschüttelt, worauf sich das Harz löste. Die Benzollösung, welche das Säureamid enthielt, wurde zunächst zur Entfernung des unveränderten Amins mehrmals mit verdünnter Salzsäure ausgeschüttelt und hierauf durch Behandeln mit verdünnter Natronlauge von sauren Bestandteilen befreit. Die Benzollösung wurde nun im Vakuum erwärmt, wobei das rohe Carbäthoxyhomoisovanilloylhomoveratrylamin als schwach gelblichrot gefärbte amorphe Masse, welche 6.5 g wog, zurückblieb. Versuche, es zum Krystallisieren zu bringen, waren vergeblich, stets erhielt man ölige, amorphe Produkte.

Wir mußten daher auch bei diesem Körper auf eine Analyse verzichten, was aber wegen der vorgenommenen einfachen Operationen, Darstellung des Säurechlorids, Umsetzung desselben mit einem Amin und wegen der Unlöslichkeit des Reaktionsproduktes in verdünnten Säuren und Basen kaum Zweifel an der Natur der vorliegenden Verbindung als Säureamid zuließ. Eine ausreichende Bestätigung für diese Annahme ergab sich aus den Analysen des aus dem Amid durch Ringschluß erhaltenen Dihydroisochinolin-abkömmlings.

Hiezu wurden 6.5 g des rohen Carbäthoxyhomoisovanilloylhomoveratrylamins in 180 cm^3 wasserfreiem Toluol bis zum Sieden erhitzt und im Laufe einer halben Stunde bei weiterem gelinden Sieden allmählich 26 g Phosphorpentoxyd unter öfterem Umschütteln eingetragen. Die Toluollösung wird vom Reaktionsprodukt abgegossen und das an den Gefäßwänden hängende Harz mehrmals mit warmen Wasser behandelt, wobei ein großer Teil in Lösung geht. Eine gelbe Masse blieb noch ungelöst im Kolben zurück. Die saure Phosphatlösung der Base wurde nun zur Entfernung von Verunreinigungen einige Male mit Äther ausgeschüttelt. Hierauf wurde die saure wässrige Lösung mit einem Überschuß von Ätznatron versetzt und mit Äther erschöpft. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterblieb ein harziger Körper, welcher 1-[Carbäthoxyisovanillyl], 6, 7-dimethoxy, 3, 4-dihydroisochinolin vorstellt. Eine

weitere Menge dieses Körpers erhielten wir aus dem beim Ausziehen des Reaktionsproduktes mit Wasser hinterbliebenen gelben Rückstand durch Behandeln mit warmer, verdünnter Sodalösung und Ausschütteln mit Äther. Vor dem Abdestillieren dieser Lösung wurde dieselbe durch Schütteln mit verdünnter Natronlauge von kleinen Mengen Phenolamin befreit. Zur Reinigung wurden die erhaltenen 3·5 g 1-[Carbäthoxyisovanillyl], 6, 7-dimethoxy, 3, 4-dihydroisochinolin in verdünnter warmer Salzsäure gelöst, klar filtriert und dann mit konzentrierter Salzsäure versetzt. Es krystallisierte hierbei das Chlorhydrat der genannten Base, das nach dem Absaugen, Waschen mit Salzsäure und Trocknen über Schwefelsäure und Ätzkali 3·4 g wog und bei 193·5° unter Zersetzung schmolz. Die Analysen stimmen auf das erwartete Produkt.

I. 0·1015 g gaben bei der Chlorbestimmung 0·0326 g AgCl.

II. 0·0505 g gaben nach Zeisel 0·1077 g AgJ.

Gef.: I. 7·95⁰/₁₀ Cl; II. 0·1077 g AgJ;

ber.: für $C_{22}H_{26}O_6NCl = C_{17}H_{12}O_2(OCH_3)_3(OC_2H_5)NCl$ 1·8·13⁰/₁₀ Cl;

II. 0·1088 g AgJ.

Beim Einleiten von Kohlensäure in die früher erhaltenen alkalischen Auszüge und Ausschütteln mit Äther bekamen wir 0·3 g rohes Oxyamin, das also durch Abspaltung der Carbäthoxygruppe bei einer der vorgenommenen Umsetzungen entstanden war. Wir haben diese geringe Menge nicht weiter verarbeitet.

Beim Hauptprodukt ist entsprechend den Analysen des Chlorhydrates und dem chemischen Verhalten der Base die Carbäthoxygruppe intakt geblieben und es ist also weder bei der Einwirkung von Phosphorpentachlorid noch beim Ringschluß durch Phosphor-pentoxyd eine merkliche Abspaltung derselben eingetreten.

An die erhaltene Base wurde nun Jodmethyl angelagert.

3·1 g des Chlorhydrates des 1-[Carbäthoxyisovanillyl], 6, 7-dimethoxy, 3, 4-dihydroisochinolins wurden in Wasser gelöst, mit Lauge versetzt und sogleich mit Äther ausgeschüttelt. Der durch Erwärmen im Vakuum getrocknete Abdampfückstand wurde in wenig heißem Benzol gelöst und mit 5 g Jodmethyl im verschlossenen Kolben etwa drei Tage stehen gelassen. Das Gemisch trübte sich bald und schied eine schwach bräunlichrot gefärbte, harzige Masse ab. Gegen Schluß der Einwirkung erhielten wir auch gelbe Krystalle. Behandelt man das rohe Jodmethylat mit heißem Wasser, in welchem es nur mäßig löslich ist, so bleibt ein Teil, anscheinend mitgerissene unveränderte Base, ungelöst. Das in Lösung gegangene Jodmethylat scheidet sich beim Erkalten als Harz aus, welches nicht zum Krystallisieren gebracht werden konnte. Wir mußten uns daher begnügen, die Analyse des direkt dargestellten, noch freie Base enthaltenden Jodmethylates durchzuführen, die natürlich etwas zu niedrig ausfiel.

0·0448 g gaben 0·0187 g AgJ.

Gef.: 22·51 $\frac{0}{0}$ J;

ber.: für $C_{23}H_{28}O_6NJ$ 23·45 $\frac{0}{0}$ J.

Zur besseren Charakterisierung und zwecks weiterer Verarbeitung wurde das Jodid in das Chlormethylat übergeführt.

Das gesamte rohe Jodid wurde in heißem Wasser gelöst, klar filtriert und dann mit überschüssigem, frisch gefälltem Silberchlorid einige Zeit bei mäßiger Wärme behandelt. Die filtrierte, jodfreie Lösung gab beim Abdunsten im Vakuum eine hellbräunlichgelbe Masse, welche 1-[Carbäthoxyisovanillyl], 6, 7-dimethoxy, 3, 4-dihydroisochinolinchlormethylat vorstellt.

Es konnte als Platinsalz gut charakterisiert werden.

Ein kleiner Teil des Chlormethylates wurde in Wasser gelöst und mit Platinchlorid versetzt. Das Platindoppelsalz schied sich in gelben Krystallen aus und entsprach der erwarteten Zusammensetzung.

0·1084 g Substanz lieferten beim Glühen 0·0173 g Pt.

Gef.: 15·96 $\frac{0}{0}$ Pt;

ber.: für $(C_{23}H_{28}O_6NCl)_2PtCl_4$ 15·79 $\frac{0}{0}$ Pt.

Zur Reduktion wurde nun das restliche Chlormethylat in 30 cm^3 Wasser gelöst, 70 cm^3 konzentrierte Salzsäure hinzugefügt und mit einem Überschuß von granuliertem Zinn 1 $\frac{1}{2}$ Stunden am Wasserbade erhitzt, wobei bald Entfärbung der anfänglich gelben Lösung eintrat. Die mit etwa 200 cm^3 Wasser verdünnte, heiße Lösung wurde filtriert und hierauf durch Schwefelwasserstoff entzint. Das Filtrat wurde mit überschüssiger Soda versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Es hinterblieb ein Gemisch von Carbäthoxy- und Laudanin, weil durch das Behandeln mit der heißen Salzsäure beim Hauptteil die Carbäthoxygruppe abgespalten worden war. Eine Trennung unterließen wir, es wurde das erhaltene Produkt mit überschüssiger, alkoholischer Natronlauge über Nacht stehen gelassen. Nach dem Versetzen mit Wasser wurde der Alkohol durch Erwärmen im Vakuum fast ganz entfernt. Dann wurde konzentrierte Natronlauge zugesetzt, worauf sich das Natriumsalz des Laudanins, welches in Natronlauge schwer löslich ist, zunächst harzig ausschied, nach einigem Stehen aber krystallisierte. Es wurde abgesaugt, mit Natronlauge nachgewaschen und hierauf in Wasser gelöst. Das Filtrat wurde mit Kaliumbicarbonat versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Der nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleibende Rückstand krystallisierte und wurde aus Alkohol umgelöst. Der Schmelzpunkt lag dann bei 164·5 bis 165°. Der Mischschmelzpunkt mit natürlichem Laudanin, welches bei 164·5 bis 165° schmolz, lag bei 164·4 bis 165°. Die Ausbeute kann nicht genau angegeben werden, weil ein Teil durch einen Unfall verloren ging. Sie ist jedoch, soweit ersichtlich war, gut.

Die Methoxylbestimmung stimmt auf Laudanin.

0·0371 g gaben nach Zeisel 0·0764 g AgJ.

Gef.: 27·21% OCH_3 ;

ber.: für $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N} = \text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}(\text{OCH}_3)_3\text{N}$ 27·12% OCH_3 .

Schließlich wurden noch die aus Äthylalkohol gut krystallisierenden Pikrate von natürlichem und synthetischem Laudanin dargestellt. Die Schmelzpunkte und der Mischschmelzpunkt beider Verbindungen lagen bei 176 bis 177°.

0·0029 g Substanz gaben nach Zeisel 0·0773 g AgJ.

Gef.: 16·24% OCH_3 ;

ber.: für $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{O}_8(\text{OCH}_3)_3\text{N}_4$ 16·26% OCH_3 .
