

# Über die Anhalonium-Alkaloide

## IV. Die Synthese des Anhalamins

Von

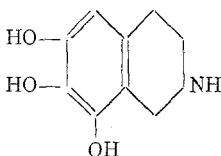
Ernst Späth und Hans Röder

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien

(Vorgelegt in der Sitzung am 23. Februar 1922)

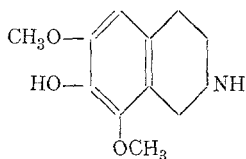
### Allgemeines.

In einer letzthin erschienenen Arbeit über die Anhaloniumalkaloide<sup>1</sup> hat E. Späth gezeigt, daß das in der Cactee *Echinocactus Lewinii* Schumann vorkommende Anhalamin den *O*-Dimethyläther des 6, 7, 8-Trioxy, 1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolins vorstellt.

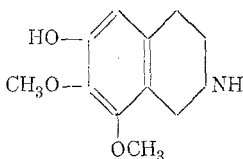


Unbekannt blieb noch die Stellung der nichtmethylierten phenolischen Hydroxylgruppe. Wir haben nun im folgenden versucht, diese Frage durch die Synthese des Anhalamins zu lösen.

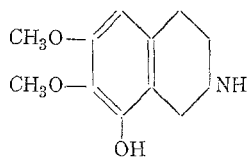
Unter Zugrundelegung des für das Anhalamin ermittelten Ringsystems waren für dieses Alkaloid im ganzen folgende Formeln möglich:



I.



II.

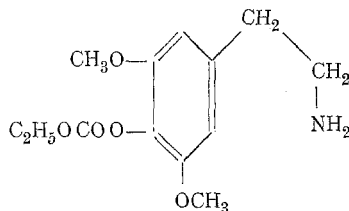


III.

<sup>1</sup> Mon. f. Chem., 42, 97 (1921).

Die Verbindung I konnte als Abkömmling der Syringasäure aufgefaßt werden, welche in Form verschiedener Derivate mehrfach in der Natur aufgefunden worden ist. Mit Berücksichtigung der Tatsache, daß die Pflanzen in ihrem chemischen Haushalte öfters Ähnlichkeiten zeigen, haben wir vorerst eine Verbindung der Konstitution I synthetisch dargestellt.

Als Ausgangsmaterial zur Gewinnung der Verbindung I war das  $\alpha$ -[3, 5-Dimethyläther, 3, 4, 5-trioxyphenyl],  $\beta$ -aminoäthan erforderlich, das dann durch Kondensation mit Formaldehyd in das gewünschte Isochinolinderivat übergehen konnte. Zunächst versuchten wir dieses Amin aus der durch Kondensation des Carbäthoxysyringaaldehyds mit Malonsäure, Abspalten von Kohlendioxyd und Reduktion erhaltenen 3, 5-Dimethoxy, 4-carbäthoxyhydrozimtsäure durch Darstellung des Amids und Hofmann'schem Abbau zu gewinnen, was aber nicht gelang. Dann überführten wir den Carbäthoxysyringaaldehyd durch aufeinanderfolgendes Behandeln mit Nitromethan, Zinkstaub und Natriumamalgam in das Amin,



aus welchem durch Einwirkung von Formaldehyd ein Körper entstand, welcher als der *o*-Carbäthoxyabkömmling der Verbindung I aufgefaßt werden mußte. Durch Verseifen mit Lauge bekamen wir den 6, 8-Dimethyläther des 6, 7, 8-Trioxy, 1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolins, welcher sich aber vom Anhalamin verschieden erwies.

Dadurch war festgestellt, daß das Anhalamin als ein Abkömmling von bisher in der Natur nicht aufgefundenen Derivaten der 3, 4-Dimethyläthergallussäure anzusehen war.

Zur Darstellung der Basen II oder III benötigten wir den 3, 4-Dimethyläther, 5-carbäthoxygallussäurealdehyd, der weder als solcher noch als Verseifungsprodukt, nämlich als 3, 4-Dimethyläthergallussäurealdehyd, bekannt war. Diese Verbindung hätten wir aus der 3, 4-Dimethyläthergallussäure nach dem Verfahren, welches E. Späth bei der Syringasäure<sup>1</sup> angewendet hatte, erhalten können, wenn nicht diese Säure, welche zuerst von J. Herzig und J. Pollak<sup>2</sup> aus Gallussäure und Diazomethan dargestellt worden war, nach den bisher bekannten Methoden in hinreichender Menge nur mit großem Kostenaufwand erhältlich gewesen wäre. Wir versuchten

<sup>1</sup> E. Späth, Mon. f. Chem., 41, 273 (1920).

<sup>2</sup> J. Herzig und J. Pollak, Mon. f. Chem., 23, 704 (1902).

daher zunächst eine Darstellung des 3, 4-Dimethyläthergallussäurealdehyds aus Vanillin, welches nach W. Vogl<sup>1</sup> durch Einwirkung von Salpetersäure in ätherischer Lösung leicht in 5-Nitrovanillin übergeht, in welchem also die Nitrogruppe der phenolischen Hydroxylgruppe benachbart ist. Während die Methylierung dieser Verbindung in wässriger Lösung mittels Dimethylsulfat und Lauge mißlang, war es möglich, durch Einwirkung von Dimethylsulfat auf das trockene Kaliumsalz bei höherer Temperatur den entsprechenden Methyläther glatt zu erhalten. Die Umsetzung von trockenen Alkaliverbindungen mit Dimethylsulfat dürfte sich in allen jenen Fällen empfehlen, wo die Methylierung in der wässrig-alkalischen Lösung Schwierigkeiten bereitet. Durch Reduktion des so entstandenen 5-Nitroveratrumaldehyds, Diazotieren und Verkochen wurde ein Körper erhalten, welcher als 3-Methyläthergallussäurealdehyd angesehen werden mußte.

Es schien nach diesen Erfahrungen der Weg über die 3, 4-Dimethyläthergallussäure noch immer am gangbarsten. Nach einigen Vorversuchen gelang es, den 3, 4-Dimethyläthergallussäuremethyl-ester durch partielle Methylierung von Gallussäure mit Dimethylsulfat und Natronlauge unter bestimmten Bedingungen darzustellen. Der Ester gab bei der Verseifung die reine 3, 4-Dimethyläthergallussäure, die sich mit einer aus Methylotannin<sup>2</sup> hergestellte 3, 4-Dimethylgallussäure identisch erwies. Auch die Analyse stimmte auf die erwartete Verbindung. Die daraus mittels Chlorkohlensäureäthylester erhaltene 3, 4-Dimethyläther, 5-carbäthoxygallussäure gab ein Chlorid, welches beim Behandeln mit Wasserstoff und Palladium-Bariumsulfat mit guter Ausbeute in den 3, 4-Dimethyläther, 5-carbäthoxygallussäurealdehyd überging. Durch Verseifung dieser Verbindung entstand der 3, 4-Dimethyläther des Gallussäurealdehyds. Denselben Körper bekamen wir auch, aber in schlechterer Ausbeute, aus dem 3, 4-Dimethyläther, 5-azetyl-gallussäurechlorid durch Reduktion und Verseifen des hierbei gebildeten Azetylproduktes.

Aus diesen Versuchen ist jedenfalls ersichtlich, daß nach dem beschriebenen Verfahren Verbindungen, die durch die früheren Methoden kaum zugänglich waren, bequem darstellbar sind.

Der 3, 4-Dimethyläther, 5-carbäthoxygallussäurealdehyd ließ sich mit Nitromethan kondensieren und das hierbei gebildete  $\omega$ -Nitrostyrol gab durch Behandeln mit Zinkstaub und dann mit Natriumamalgam kein  $\alpha$ -[3, 4-Dimethoxy, 5-carbäthoxyphenyl]  $\beta$ -aminoäthan, sondern das durch Verseifung gebildete  $\alpha$ -[3, 4-Dimethoxy, 5-oxyphenyl],  $\beta$ -aminoäthan. Während der Ringschluß mit Formaldehyd beim Mezcalin leicht vor sich geht, stießen wir bei der Vornahme derselben Reaktion bei dem vorliegenden Oxyamin auf beträchtliche Schwierigkeiten. Jedenfalls ist hier die Kondensationsfähigkeit mit

---

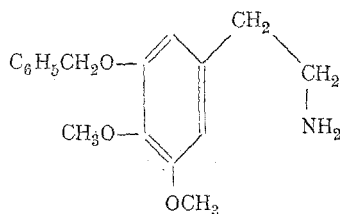
<sup>1</sup> W. Vogl, Mon. f. Chem., 20, 383 (1899).

<sup>2</sup> Herzig und Tscherne, Ber. Deutsch. chem. Ges., 38, 989 (1905).

Formaldehyd infolge der Anwesenheit einer freien phenolischen Hydroxylgruppe beträchtlich gestiegen, indem sowohl in para-Stellung zur OH-Gruppe als auch am Stickstoff Anlagerung von Aldehyd eintreten kann. Dadurch wird aber der Ringschluß unmöglich gemacht oder führt zu unerwünschten Verbindungen. Nach einigen mißlungenen Versuchen erhielten wir aber die erwartete Umsetzung, indem wir den Formaldehyd titrierten und dann die berechnete Menge in großer Verdünnung auf das Oxyamin einwirken ließen. Die hierbei erhaltene Base  $C_{11}H_{15}O_3N$  konnte auf Grund der vorgenommenen Umwandlung die Formel II oder III haben. Da aber der Formaldehyd bei der Einwirkung auf Phenole fast stets in para-Stellung zur freien Hydroxylgruppe angreift, kann die Auswahl zugunsten der Formel II getroffen werden. Das so synthetisch erhaltene Amin erwies sich mit dem natürlichen Anhalamin völlig identisch, so daß diesem Alkaloid die Konstitution II zugesprochen werden muß.

Da bei den beschriebenen Versuchen die Ausbeute an Anhalamin eine wechselnde war und öfters die Isolierung der Base infolge Anwesenheit von Verunreinigungen auf Schwierigkeiten stieß, versuchten wir die Synthese zu verbessern.

Nachdem die Umwandlungsprodukte von  $\alpha$ -[3, 4-Dimethoxy, 5-carbäthoxyphenyl],  $\beta$ -nitroäthylen infolge der leichten Abspaltung des Carbäthoxyrestes nicht rein dargestellt werden konnten, schützten wir die Hydroxylgruppe in der Stellung 5 durch Benzylieren, was den Vorteil bot, daß die schließlich erhaltene Base



leicht gefaßt werden konnte, daß bei dieser Verbindung ein gleichmäßiger Verlauf der Formaldehydkondensation zum Isochinolin-Abkömmling zu erwarten war und dann durch die Einwirkung von kalter konzentrierter Salzsäure ohne Verseifung der beiden Methoxygruppen der Benzylrest als Benzylchlorid abgespalten werden konnte.

Den für diese Reaktion notwendigen 3, 4-Dimethyläther, 5-benzyläthergallusaldehyd konnten wir auffälligerweise aus der mit Phosphorpentachlorid behandelten Säure durch Reduktion mit Palladium-Bariumsulfat nicht darstellen. Diese Verbindung wurde aber zugänglich aus dem früher gewonnenen 3, 4-Dimethyläther, 5-carbäthoxygallusaldehyd durch Verseifen und Benzylieren. Aus dem benzylierten Aldehyd erhielten wir durch Kondensation mit Nitromethan, stufenweises Reduzieren schließlich das  $\alpha$ -[3, 4-Dimethyl-

äther, 5-benzyläther, 3, 4, 5-trioxyphenyl],  $\beta$ -aminoäthan, welches mit Formaldehyd kondensiert und hierauf mit kalter Salzsäure partiell verseift wurde. Aus dem Reaktionsgemisch erhielten wir ein schön krystallisierendes, in Salzsäure schwer lösliches Chlorhydrat, das mit dem des natürlichen Anhalamins völlig identisch war. Auch eine Reihe von Abkömmlingen der natürlichen und synthetischen Base war vollkommen gleich. Die Schmelz- und Mischschmelzpunkte der dargestellten Verbindungen sind in der folgenden Tabelle angeordnet:

	natürlich	synthetisch	Gemisch
Base .....	187 bis 188°	187 bis 188°	187 bis 188°
Chlorhydrat .....	258°	256 bis 258°	257 bis 258°
Pikrat .....	235 bis 237°	234 bis 236°	234·5 bis 236·5°
<i>N-m</i> -Nitrobenzoylprodukt..	174 bis 175°	173 bis 175°	173 bis 175°

Die gelungene Synthese des Anhalamins bestätigt also, daß das von E. Späth für diese Base ermittelte Ringsystem zu Recht besteht und zeigt ferner, daß die freie Hydroxylgruppe in der Stellung 6 sitzt.

### Experimentelles.

#### Synthese des 6, 8-Dimethyläther, 6, 7, 8-trioxy, 1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolins.

Der zur Darstellung dieser Base verwendete Carbäthoxysyngaldehyd (3, 5-Dimethyläther, 4-carbäthoxygallussäurealdehyd) wurde nach einer früheren Angabe von E. Späth erhalten.<sup>1</sup> Wir versuchten zuerst diesen Aldehyd mittels Malonsäure in die Carbäthoxysinapinsäure (3, 5-Dimethyläther, 4-carbäthoxy, 3, 4, 5-trioxyzimtsäure) zu überführen, dieselbe in der Seitenkette zu hydrieren und das daraus gewonnene Amid nach Hofmann zum Amin abzubauen. Die Gewinnung der Carbäthoxysinapinsäure wurde bereits in einer Arbeit über das Sinapin beschrieben.<sup>2</sup>

7·8 g der Carbäthoxysinapinsäure, 0·04 g Palladiumchlorür, 0·3 g Platinchlorid, 15 cm<sup>3</sup> Wasser und 25 cm<sup>3</sup> Essigsäureäthylester wurden in einer Schüttelente mit gereinigtem Wasserstoff behandelt.

<sup>1</sup> E. Späth, Mon. f. Chem., 41, 277 (1920).

<sup>2</sup> E. Späth, Mon. f. Chem., 41, 279 (1920).

Es wurden ziemlich rasch  $605 \text{ cm}^3$  Wasserstoff bei  $20^\circ$  und  $745 \text{ mm}$  absorbiert, während sich für die Absättigung einer Doppelbindung  $646 \text{ cm}^3$  unter denselben Verhältnissen berechnen lassen. Die abgetrennte Essigesterlösung wurde filtriert, ungelöste Substanz mit Essigester in Lösung gebracht und dann abdestilliert. Der krystallinische Rückstand wurde in heißem Alkohol gelöst und das Filtrat in Wasser gegossen. Man erhielt so eine weiße Krystallmasse, welche bei  $167$  bis  $169^\circ$  nach vorangehendem Sintern schmolz. Die Ausbeute war  $7.2 \text{ g}$ . Der Mischschmelzpunkt mit Carbäthoxysinapinsäure, welche bei  $174^\circ$  schmolz, lag bei  $148$  bis  $151^\circ$ , so daß ihre Verschiedenheit sichergestellt erscheint.

Sowohl die Analyse als auch die Wasserstoffaufnahme stimmen auf die erwartete  $\beta$ -[3, 5-Dimethyläther, 4-carbäthoxy, 3, 4, 5-trioxyphenyl], propionsäure.

I.  $0.1288 \text{ g}$  Substanz gaben  $0.2660 \text{ g CO}_2$  und  $0.0708 \text{ g H}_2\text{O}$ .

II.  $0.0849 \text{ g}$  Substanz gaben nach Zeisel  $0.2027 \text{ g AgJ}$ .

Gef. I. C  $56.34$ , H  $6.15\%$ ;

ber. für  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_7 = \text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}_4 (\text{OCH}_3)_2 (\text{OC}_2\text{H}_5)$  C  $56.34$ , H  $6.08\%$ ,  
 $0.2006 \text{ g AgJ}$ .

Dieselbe Verbindung erhielten wir auch, als das Kondensationsprodukt von Malonsäure mit Carbäthoxysyringaldehyd, welches schon früher von E. Späth dargestellt worden ist, zuerst hydriert und dann Kohlendioxyd abgespalten wurde.

$1 \text{ g}$  dieser Säure wurde unter den vorher beschriebenen Verhältnissen hydriert und gab in guter Ausbeute die bei  $128^\circ$  unter Kohlendioxydabspaltung schmelzende gesättigte Säure.

$0.0786 \text{ g}$  Substanz gaben nach Zeisel  $0.1614 \text{ g AgJ}$ .

Ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{O}_6 (\text{OCH}_3)_2 (\text{OC}_2\text{H}_5)$   $0.1618 \text{ g AgJ}$ .

Erhitzt man diese Säure einige Minuten auf  $145^\circ$ , so erhält man einen Rückstand, der durch Lösen in Äthylalkohol und Versetzen mit Wasser die vorher beschriebene  $\beta$ -[3, 5-Dimethyläther, 4-carbäthoxy, 3, 4, 5-trioxyphenyl]-propionsäure vom Schmelzpunkte  $167$  bis  $169^\circ$  liefert.

Zur Überführung der letzteren Säure in das Amid wurden  $6.3 \text{ g}$  in  $20 \text{ cm}^3$  wasserfreiem Benzol eingetragen,  $4.5 \text{ g}$  Phosphor-pentachlorid hinzugefügt und schwach erwärmt. Nachdem völlige Lösung eingetreten war, wurden die Phosphorhalogenide und das Benzol bei  $60$  bis  $70^\circ$  im Vakuum abgedunstet. Der Rückstand wurde in  $40 \text{ cm}^3$  warmem Benzol gelöst, das Gemisch abgekühlt und unter weiterem Kühlen so lange trockenes Ammoniak eingeleitet, bis die Flüssigkeit auch nach dem Umschütteln deutlich nach Ammoniak roch. Das nach dem Abtreiben des Benzols im Vakuum zurückbleibende Reaktionsgemisch wurde mit Äthylalkohol ausgekocht und das Filtrat in Wasser eingetragen. Hierbei schied sich

ein anfangs harziges, dann aber krystallinisch werdendes Produkt aus, welche 6·24 g wog und roh bei 116 bis 118° schmolz. Durch Umlösen aus Toluol erhielt man Krystalle, welche bei 122 bis 123° schmolzen und das gesuchte Amid vorstellten.

I. 0·1374 g Substanz gaben 0·2835 g CO<sub>2</sub> und 0·0780 g H<sub>2</sub>O.

II. 0·0775 g gaben nach Zeisel 0·1837 g AgJ.

Gef. I. C 56·29, H 6·35<sup>0</sup>/<sub>10</sub>, II. 0·1837 g AgJ;

ber. für C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>O<sub>6</sub>N = C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>(C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O)N C 56·55, H 6·44<sup>0</sup>/<sub>10</sub>, AgJ 0·1837 g.

Der Hofmann'sche Abbau dieses Amids, den wir unter verschiedenen Bedingungen mit Brom und Ätzkali vornahmen, führte nicht zum entsprechenden Amin. Das einzige Produkt, das wir durch Ausschütteln mit Essigester isolieren konnten, war das an der Carbäthoxygruppe verseifte Ausgangsmaterial. Das so gewonnene β-[3, 5-Dimethyläther, 3, 4, 5-trioxyphenyl]-propionsäureamid bildete Krystalle vom Schmelzpunkte 153 bis 154° und war auch durch Behandeln des Carbäthoxyamids mit Lauge darstellbar.

0·0966 g gaben nach Zeisel 0·2021 g AgJ.

Gef. OCH<sub>3</sub> 27·65<sup>0</sup>/<sub>10</sub>;

ber. für C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>N = C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N 27·56<sup>0</sup>/<sub>10</sub> OCH<sub>3</sub>.

Schließlich führte der Weg über das ω-Nitrostyrol zum Ziele.

36·5 g Carbäthoxysyringaldehyd, 200 cm<sup>3</sup> Äthylalkohol und 16 cm<sup>3</sup> Nitromethan wurden in Eis gekühlt und in kleinen Portionen unter Umschwenken eine Lösung von 12·5 g Ätzkali in 20 cm<sup>3</sup> 50prozentigem Alkohol derart hinzugefügt, daß die Temperatur des Gemisches nicht über 10° stieg. Nach dem Eintragen des Ätzkali wurde noch 10 Minuten stehen gelassen und hierauf in ein eiskaltes Gemisch von 100 cm<sup>3</sup> konzentrierter Salzsäure und 300 cm<sup>3</sup> Wasser unter Umrühren eingetragen. Die ausgeschiedenen gelben Krystalle wogen nach dem Umlösen aus heißem Äthylalkohol 26·2 g und schmolzen bei 167°. Durch Ausschütteln der Filtrate mit Äther wurde etwas unveränderter Aldehyd zurückgewonnen und neuerlich mit Nitromethan kondensiert, wobei noch 5 g eines weniger reinen Produktes erhalten wurden.

0·1973 g gaben 0·3816 g CO<sub>2</sub> und 0·0884 g H<sub>2</sub>O

Gef. C 52·76, H 5·01<sup>0</sup>/<sub>10</sub>;

ber. für C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>O<sub>7</sub>N C 52·51, H 5·09<sup>0</sup>/<sub>10</sub>.

Zur Reduktion zum Oxim wurden 22·5 g des erhaltenen ω-Nitrostyrols und 50 g Zinkstaub abwechselnd und in kleinen Portionen in ein gut gerührtes Gemisch von 200 cm<sup>3</sup> Äthylalkohol und 100 cm<sup>3</sup> Eisessig eingetragen und derart gekühlt, daß die Temperatur nicht über 40° stieg. Die Flüssigkeit wurde vom Zinkstaub abgesaugt und der feste Rückstand mit heißem Alkohol nachgewaschen.

Dann wurde der Hauptteil des Alkohols und der Essigsäure im Vakuum bei 30 bis 35° abgedunstet und die zurückbleibende Flüssigkeit mit Essigester erschöpft. Beim Abdestillieren der letzteren Lösung blieb ein bräunlichroter Rückstand, welcher das Oxim des 3, 5-Dimethoxy, 4-carbäthoxyphenylazetaldehyds enthielt, der aber nicht gereinigt, sondern mit Natriumamalgam in Eisessig weiter reduziert wurde. Das Rohprodukt wurde in 110  $cm^3$  Äthylalkohol gelöst, 110  $cm^3$  Eisessig hinzugegeben und allmählich unter Turbinieren 850 g 4prozentiges Natriumamalgam eingetragen. Gegen Ende der Reaktion wurden kleine Mengen Wasser zum Lösen des ausgeschiedenen Natriumacetates hinzugegossen. Nun wurde vom Quecksilber getrennt und die Hauptmenge des Alkohols und der Essigsäure im Vakuum bei 30 bis 40° abgetrieben. Hierauf wurde durch Schwefelwasserstoff etwas Zink ausgefällt, das Filtrat mit kalter Natronlauge alkalisch gemacht und rasch mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Beim Abdestillieren hinterblieb ein basisches Öl, welches mit Salzsäure neutralisiert und im Vakuum über Schwefelsäure eingedampft wurde. Die Ausbeute war 4·6 g. Durch Lösen in wenig absolutem Alkohol und Füllen mit trockenem Äther wurde das Salz als weiße Krystallmasse erhalten. Die Analyse stimmt auf das erwartete Aminchlorhydrat.

0·0470 g gaben bei der Chlorbestimmung 0·0225 g AgCl.

Gef. Cl 11·840/0; ber. für  $C_{13}H_{19}O_3N \cdot HCl$  11·600/0 Cl.

Das Pikrat wurde durch Umsetzen von 0·15 g des Chlorhydrates mit 0·13 g Natriumpikrat als eine gelbe Krystallmasse erhalten, die nach dem Umlösen aus wässrigem Äthylalkohol bei 200° unter Zersetzung schmolz.

0·0521 g gaben nach Zeisel 0·0699 g AgJ.

Ber. für  $C_{15}H_{11}O_9(OCH_3)_2(OC_2H_5)_2N_4$  0·0736 g AgJ.

Auch das Platinsalz hatte die erwartete Zusammensetzung.

0·1407 g gaben beim Glühen 0·0291 g Pt.

Gef. Pt. 20·640/0; ber. für  $(C_{13}H_{19}O_3N) \cdot H_2PtCl_6$  20·550/0 Pt.

Ein Teil des Amins dürfte infolge Verseifung der Carbäthoxygruppe als Oxyamin im Reaktionsgemisch enthalten sein. Wegen der jedenfalls ungünstigen Lösungsverhältnisse einer derartigen Verbindung haben wir von der Isolierung derselben Abstand genommen.

Das  $\alpha$ -[3, 4-Dimethoxy, 5-carbäthoxyphenyl]- $\beta$ -aminoäthan wurde nun mit Formaldehyd zum Isochinolinring kondensiert.

1 g des beschriebenen Chlorhydrates wurde in 5  $cm^3$  Wasser gelöst und 0·19 g wasserfreies Natriumcarbonat hinzugefügt, dann wurden 0·5  $cm^3$  frisch destillierten 25prozentigen Formaldehyds hinzugegeben, gut umgeschwenkt und eine halbe Stunde am Wasserbade erwärmt. Das ölige Kondensationsprodukt wurde mit



Äther aufgenommen, klar filtriert und das Filtrat vom Äther befreit. Der Rückstand wurde mit 10  $cm^3$  17prozentiger Salzsäure in einer Schale am Wasserbade langsam eingedampft. Der Rückstand wurde mit wenig Alkohol verrieben, wobei bald Krystallisation eintrat. Nach längerem Stehen in der Kälte wurde abgesaugt. Das Filtrat gab nach Hinzufügen von etwas Äther und starkem Abkühlen eine neuerliche Krystallisation. Das krystallinische Produkt wurde in warmem Äthylalkohol gelöst, klar filtriert und mit absolutem Äther versetzt, wobei 0.29 g rein weißer Krystalle ausfielen. Aus wenig heißem Wasser unter Hinzufügen von Salzsäure können sie leicht umgelöst werden. Es liegt das erwartete Chlorhydrat des 6, 8-Dimethoxy, 7-carbäthoxy, 1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolins vor.

I. 0.0792 g gaben bei der Chlorbestimmung 0.0366 g AgCl.

II. 0.0466 g gaben nach Zeisel 0.0957 g AgJ.

Gef. I. Cl 11.410%, II. AgJ 0.0997 g;

ber. für  $C_{14}H_{20}O_5NCl = C_{10}H_9O_2(OCH_3)_2(OC_2H_5)NCl$  Cl 11.17%, AgJ 0.1034g.

Einen sicheren Hinweis dafür, daß die angenommene Verbindung vorliegt, ergab die Methylierung des an der Carbäthoxygruppe verseiften Produktes, wobei das schon früher beschriebene 6, 7, 8-Trimethoxy, 2-methyl, 1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolinjodmethylat entstand.

0.05 g des Chlorhydrates wurden mit 0.5 g Ätznatron und 4  $cm^3$  Wasser auf dem Wasserbade erwärmt, bis das anfangs ausgeschiedene Öl sich wieder gelöst hatte. Dann wurde 0.5 g reines Dimethylsulfat hinzugegeben und eine halbe Stunde auf der Maschine geschüttelt. Das Reaktionsprodukt wurde mit festem, reinem Jodnatrium versetzt, wodurch bei niedriger Temperatur im Laufe eines Tages eine krystallinische Abscheidung erfolgte. Dieselbe wurde abgesaugt, dann in wenig Wasser gelöst, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit sehr wenig Wasser verrieben und die erhaltenen Krystalle auf Filtrierpapier von der Mutterlauge befreit. Sie schmolzen scharf bei 211 bis 212°. Der Mischschmelzpunkt mit 6, 7, 8-Trimethoxy, 2-methyl, 1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolinjodmethylat,<sup>1</sup> welches bei 211 bis 212° schmolz, lag bei derselben Temperatur, so daß die Identität der beiden Verbindungen bestätigt erscheint.

Zur Darstellung des 6, 8-Dimethoxy, 7-oxy, 1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolins wurden 0.05 g des vorher beschriebenen Chlorhydrates mit 0.3 g Ätznatron in wenig Wasser bis zur klaren Lösung erhitzt. Das mit Kohlendioxyd gesättigte Reaktionsgemisch wurde im Vakuum über Schwefelsäure eingedampft und dann mit warmem, essigsäurefreiem Essigester ausgezogen. Der Abdampfrückstand schmolz bei 165 bis 166°, nach dem Umlösen aus

<sup>1</sup> Mon. f. Chem., 42, 111 (1921).

Essigester bei 166 bis 167°. Auf Grund der vorgenommenen Umsetzungen, der Überführung in das bekannte 6, 7, 8-Trimethoxy, 2-methyl, 1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolinjodmethylat und einer Methoxylbestimmung liegt das 6, 8-Dimethoxy, 7-oxy, 1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin vor.

0·0258 g gaben nach Zeisel 0·0586 g AgJ.

Gef.  $\text{OCH}_3$  29·96%;

ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N} = \text{C}_9\text{H}_9\text{O}(\text{OCH}_3)_2\text{N}$  29·67%  $\text{OCH}_3$ .

Diese Verbindung ist mit dem natürlichen Anhalamin (Schmelzpunkt 186 bis 187°) nicht identisch. Das Gemisch beider Basen schmilzt bei 145 bis 150°.

### Darstellung des 7, 8-Dimethyläther, 6, 7, 8-trioxy, 1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolins. Synthetisches Anhalamin.

Als Ausgangsmaterial zur Darstellung dieser Base kam vor allem der 3, 4-Dimethyläthergallusaldehyd in Betracht. Zunächst versuchten wir diesen Aldehyd über das von W. Vogl<sup>1</sup> gewonnene 5-Nitrovanillin, welches durch Einwirken von rauchender Salpetersäure auf in Äther gelöstes Vanillin entsteht, zu erhalten.

Diesen Nitroaldehyd hat Pschorr<sup>2</sup> mit Jodmethyl und Natronlauge methyliert.

Die Methylierung mit Dimethylsulfat und wässriger Natronlauge, die uns leichter schien, bereitete hier auffälligerweise Schwierigkeiten. Sie gelang aber durch Erhitzen des trockenen Salzes mit Dimethylsulfat.

20 g 5-Nitrovanillin wurden in 500  $\text{cm}^3$  Wasser suspendiert und dann unter Umrühren eine Lösung von 7 g Ätzkali in wenig Wasser eingetragen. Das Nitrovanillin ging, besonders als man schwach erwärmte, leicht in Lösung. Hierauf fügten wir so lange konzentrierte Kalilauge hinzu, bis der sogleich ausfallende Niederschlag, welcher das aus orangeroten Blättchen bestehende Kaliumsalz vorstellte, sich nicht mehr vermehrte. Das in Lösung gebliebene 5-Nitrovanillin wurde durch Salzsäure ausgefällt und von neuem auf Kaliumsalz verarbeitet. Das im Vakuum getrocknete Kaliumsalz wog 22·5 g und wurde zur Entfernung der letzten Reste Wasser 3 Stunden im Vakuum auf 100° erhitzt. Das so erhaltene Kaliumsalz wurde nun mit 100  $\text{cm}^3$  frisch destilliertem Dimethylsulfat so lange auf 170 bis 175° erhitzt, bis die orangerote Farbe in hellgelb übergegangen war. Hierauf wurde das Dimethylsulfat im Vakuum abdestilliert, der erhaltene Rückstand mit Äther

<sup>1</sup> W. Vogl, Mon. f. Chem., 20, 385 (1899).

<sup>2</sup> R. Pschorr und W. Stöhrer, Ber. Deutsch. chem. Ges., 35, 4399 (1902).

aufgenommen, dann mit Lauge bis zur Entfernung des unveränderten 5-Nitrovanillins ausgeschüttelt und der Äther abdestilliert. Es hinterblieben 16 g eines bei 85 bis 87° schmelzenden hellgelben Produktes, welches nach dem Umlösen aus wässrigem Alkohol in fast farblosen Krystallen vom Schmelzpunkte 91 bis 92° erschien.

Der durch Reduktion von 5-Nitroveratrumaldehyd zu erwartende 5-Aminoveratrumaldehyd scheint eine ziemlich unbeständige Verbindung zu sein. Wir haben ihn daher nur als Zinndoppelsalz isoliert.

5 g 5-Nitroveratrumaldehyd wurde mit einer aus 8·4 g reinem Zinn und 90 cm<sup>3</sup> konzentrierter Salzsäure frisch bereiteten Lösung auf dem Wasserbade mäßig erwärmt, wobei der Aldehyd allmählich in Lösung geht. Tritt hierbei eine lebhaftere Reaktion ein, so wird sogleich gekühlt. Die erkaltete klare Lösung scheidet besonders beim Reiben das Zinndoppelsalz des Aminoaldehyds aus. Nach längerem Stehen im Eisschrank wird abgesaugt und fest abgepreßt. Das Zinndoppelsalz wird nun in 200 cm<sup>3</sup> Eiswasser gelöst, 5 cm<sup>3</sup> konzentrierte Schwefelsäure hinzugefügt, mit der notwendigen Menge Natriumnitrit diazotiert und im Kohlendioxidstrom etwa 2 Stunden am siedenden Wasserbade erhitzt. Im Reaktionsgemisch hatte sich die Zinnsäure, anscheinend vermengt mit organischen Substanzen, zum größten Teil abgeschieden. Das Filtrat wurde mit Äther erschöpft. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterblieb ein bräunliches Öl, welches bald zu einer Krystallmasse erstarrte. Durch Lösen in der eben notwendigen Menge kochenden Äthers und Versetzen mit Petroläther wurde eine flockige Masse ausgeschieden. Beim Einengen des Filtrates schieden sich Krystalle aus, welche bei 130 bis 132° schmolzen und 1·02 g wogen. Nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther stieg der Schmelzpunkt auf 132 bis 133°. Es liegt aber nicht der erwartete 3, 4-Dimethyläthergallusaldehyd vor, sondern der Monomethyläther des Gallusaldehyds. Das ergab sich aus der Methylierung dieser Verbindung mit Dimethylsulfat und Natronlauge, wobei der bekannte Trimethyläthergallusaldehyd erhalten wurde, und aus der Methoxylbestimmung.

0·0788 g gaben nach Zeisel 0·1125 g AgJ.

Gef. OCH<sub>3</sub> 18·83 %;

ber. für C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub> = C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O<sub>3</sub>(OCH<sub>3</sub>) = 18·46% OCH<sub>3</sub>.

Die eigenartige Bildung dieses Aldehyds beruht wahrscheinlich nicht auf eine bloße Verseifung des 3, 4-Dimethyläthergallusaldehyds, sondern vielleicht darauf, daß der Diazoniumrest mit der benachbarten Methoxygruppe unter Abspaltung des Methylrestes und Bildung eines Ringes reagiert, worauf beim Kochen unter Austritt der beiden Stickstoffatome der Monomethylgallusaldehyd entsteht. Die Methylgruppe steht in dieser Verbindung jedenfalls an der Stelle 3. Die genaue Untersuchung dieses Körpers soll im Zusammenhang mit synthetischen Versuchen beim Jatrorrhizin vorgenommen werden.

Die Darstellung des 3, 4-Dimethyläthergallussaldehyds gelang aber, als ein Verfahren zur bequemen Gewinnung der 3, 4-Dimethyläthergallussäure aufgefunden wurde.

Zur Gewinnung dieser Säure hat sich nach mehreren Versuchen folgendes Verfahren als zweckmäßig erwiesen: 100 g bei 100° völlig entwässerter Gallussäure und 700 cm<sup>3</sup> Wasser wurden in einer starkwandigen 2 l fassenden Schüttelflasche, welche mit einem weichen Kautschukstöpsel mit gut geschliffenem Hahn verschlossen war, eingetragen. Hierauf wurden 180 cm<sup>3</sup> Dimethylsulfat und eine Lösung von 87 g reinem Ätznatron auf 300 cm<sup>3</sup> Wasser bereitgestellt. Nun wurde alle 25 Minuten in die Schüttelflasche je eine Portion von 60 cm<sup>3</sup> der Ätznatronlösung und 36 cm<sup>3</sup> Dimethylsulfat gegeben, die Flasche gut evakuiert und auf der Maschine stark geschüttelt. Jede auftretende Erwärmung wurde durch Kühlung an der Wasserleitung gemäßigt. Nachdem alles eingetragen war, wurde noch eine Stunde weiter geschüttelt. Das Reaktionsprodukt, in welchem sich eine bräunliche ölige Masse befand, wurde mit Äther ausgeschüttelt. Die erhaltene ätherische Lösung wurde nacheinander je drei- bis viermal mit Kaliumbicarbonat, Natriumcarbonat und schließlich mit Natronlauge ausgeschüttelt und so eine annähernde Trennung des Reaktionsgemisches in freie Säuren, Mono-, Di- und Tri-Methyläthermethylester erreicht. Die letztere bereits bekannte Verbindung blieb nach dem Abdestillieren der ätherischen Lösung in einer Menge von 20 bis 22 g vom Schmelzpunkt 83 bis 84° zurück. Der durch Ätznatron erhaltene Auszug wurde sogleich mit verdünnter Schwefelsäure versetzt, worauf ein Teil des Reaktionsproduktes als bräunliches Öl sich ausschied. Durch mehrmaliges Ausschütteln mit Äther wurden 22 bis 25 g roher 3, 4-Dimethyläthergallussäuremethylester erhalten. Durch Ansäuern der mit Natriumcarbonat erhaltenen Ausschüttelung und Ausziehen mit Äther wurden 32 bis 35 g roher Monomethyläthergallussäuremethylester als ölige, allmählich krystallinisch erstarrende Masse erhalten. Die Lösung, welche durch Ausziehen mittels Kaliumbicarbonat erhalten worden war, und die Mutterlauge vom Methylierungsprozeß wurden nun mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Das hiebei erhaltene Gemisch von methylierten Gallussäuren wog 47 bis 52 g.

In der eben beschriebenen Weise wurden noch zweimal je 100 g Gallussäure methyliert.

Die bei dieser Methylierung gewonnenen freien Säuren (150 g) wurden in gewohnter Weise mit Methylalkohol und Chlorwasserstoff verestert, wobei 18 g Trimethylätherester, 51 g Dimethylätherester und 63 g Monomethylätherester isoliert wurden.

Die vereinigten Monomethylätherester wurden mit je einem Mol Dimethylsulfat und Ätznatron neuerlich methyliert, wobei 30 g roher 3, 4-Dimethyläthergallussäuremethylester erhalten wurde. Die Gesamtausbeute an diesem Produkte war 154 g.

Dieser Ester wurde mit einer Lösung von 120 g Ätznatron in 300  $cm^3$  Wasser im Wasserstoffstrom  $1\frac{1}{2}$  Stunden am Rückflußkühler gekocht und dann mit der entsprechenden Menge Salzsäure versetzt, wobei die 3, 4-Dimethyläthergallussäure sich ausschied. Nach mehreren Stunden wurde abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Die Ausbeute war 115 g, der Schmelzpunkt lag bei 193 bis 194°. Herzig und Pollak<sup>1</sup> finden für ihre 3, 4-Dimethyläthergallussäure den Schmelzpunkt 189 bis 192° und E. Fischer 192 bis 193°. Durch Einengen der Mutterlauge erhielt man noch eine zweite weniger reine Fraktion. Da der Mischschmelzpunkt mit Syringasäure (3, 5-Dimethyläthergallussäure) Depression gibt und die Analyse auf eine Dimethyläthergallussäure stimmt, kann nur die 3, 4-Dimethyläthergallussäure vorliegen:

I. 0·1638 g gaben 0·3255 g  $CO_2$  und 0·0781 g  $H_2O$ .

II. 0·2410 g gaben nach Zeisel 0·5747 g AgJ.

Gef. I. C 54·21, H 5·34, II.  $OCH_3$  31·51 $\frac{0}{10}$ ;

ber. für  $C_9H_{10}O_5 = C_7H_4O_3(OCH_3)_2$  C 54·53, H 5·09,  $OCH_3$  31·32 $\frac{0}{10}$ .

Um das Chlorid dieser Säure darstellen und reduzieren zu können, wurde die phenolische Hydroxylgruppe durch die Carbäthoxygruppe geschützt.

40 g 3, 4-Dimethyläthergallussäure, 300  $cm^3$  Wasser und eine Lösung von 21 g reinem Ätznatron wurden in einem Becher eingetragen und eine Kühlschlange und ein Rührer eingesetzt. Unter gutem Kühlen und Turbinieren wurden 24  $cm^3$  Chlorkohlensäureäthylester in mehreren Portionen im Laufe von etwa 2 Minuten eingetragen und dann noch 3 Minuten weiter gerührt. Die Lösung wurde sogleich von etwas harzigem Produkt, welches ein gemischtes Säureanhydrid vorstellen dürfte, in verdünnte, mit Eis gekühlte Schwefelsäure filtriert, wobei sich eine anfangs ölige, doch bald krystallinisch werdende Masse ausschied. Der Schmelzpunkt lag bei 110 bis 112° und stieg nach einmaligem Lösen aus Äthylalkohol und Fällern mit Wasser auf 117 bis 118°. Die Ausbeute an der so erhaltenen 3, 4-Dimethyläther, 5-Carbäthoxygallussäure war gut.

0·0473 g Substanz gaben bei der Alkyloxybestimmung 0·1241 g AgJ, während sich für  $C_{12}H_{14}O_7$  0·1234 g AgJ berechnen.

Zur Überführung der gewonnenen Säure in das Säurechlorid wurden 5 g der bei 90° im Vakuum getrockneten 3, 4-Dimethyläther, 5-Carbäthoxygallussäure und 4·2 g Phosphorpentachlorid mit 10  $cm^3$  wasserfreiem Toluol übergossen und schwach erwärmt, wobei unter Chlorwasserstoffentwicklung alles in Lösung ging.

<sup>1</sup> Herzig und Pollak, Mon. f. Chem., 23, 704 (1902).

<sup>2</sup> E. Fischer und K. Freudenberg, Ber. Deutsch. chem. Ges., 45, 2717 (1912).

Nach Beendigung der Reaktion wurde durch Erwärmen und Evakuieren das Toluol und die Phosphorhalogenide vertrieben und schließlich noch 10 Minuten unter weiterem Evakuieren auf  $100^{\circ}$  erhitzt. Nach längerem Stehen erstarrte das Produkt zu einer bei  $44$  bis  $45^{\circ}$  schmelzenden Krystallmasse, die nach dem Umlösen aus warmem Petroläther bei  $45$  bis  $46^{\circ}$  schmolz. Die Analyse stimmt auf das erwartete Produkt.

$0.1806$  g gaben nach Carius  $0.0901$  g AgCl.

Gef. Cl  $12.33\%$ ;

ber. für  $C_{12}H_{13}O_6Cl$   $12.29\%$  Cl.

Zur Reduktion wurde stets das rohe ölige, nicht umgelöste Säurechlorid benützt.  $5$  g des Säurechlorides in  $40$   $cm^3$  trockenem Toluol mit  $2$  g 2prozentigem Palladium-Bariumsulfat und  $0.004$  g Regulator nach Rosenmund<sup>1</sup> wurden so lange mit gereinigtem Wasserstoff behandelt, bis keine Chlorwasserstoffentwicklung mehr auftrat. Das vom Palladium-Bariumsulfat filtrierte Reaktionsgemisch wurde mit einer Lösung von  $15$  g wasserfreiem Natriumsulfit in  $150$   $cm^3$  Wasser eine Stunde auf der Maschine geschüttelt, die abgetrennte wässrige Lösung mit  $20$   $cm^3$  konzentrierter Salzsäure versetzt und längere Zeit evakuiert. Der zunächst ölig abgeschiedene Aldehyd erstarrte bald und schmolz nach dem Trocknen bei  $59$  bis  $60^{\circ}$ . Durch Lösen in wenig Äthylalkohol und Fällern mit Wasser erhielt man schöne Kryställchen vom Schmelzpunkte  $60$  bis  $60.5^{\circ}$ . Die Ausbeute ist wechselnd und liegt zumeist bei  $1.6$  bis  $2.2$  g, doch sind ohne ersichtliche Ursache auch Fälle mit schlechterer Ausbeute erhalten worden. Die präparativ schöne Methode Rosenmunds zur Darstellung eines Aldehyds aus Säurechloriden ist trotz der neuen Verbesserung durch Zusatz eines Antikatalysators noch immer ausbaubedürftig.

Die Analyse bestätigt, daß der erwartete 3, 4-Dimethyläther, 5-carbäthoxygallusaldehyd vorliegt.

$0.1182$  g Substanz gaben  $0.2468$  g  $CO_2$  und  $0.0608$  g  $H_2O$ .

Gef. C  $59.96$ , H  $5.75\%$ ;

ber. für  $C_{12}H_{14}O_6$  C  $56.68$ , H  $5.55\%$ .

Durch Verseifen des Carbäthoxyaldehyds erhielt man den 3, 4-Dimethyläthergallusaldehyd.

Eine Lösung von  $4$  g Natrium in  $120$   $cm^3$  Äthylalkohol wurde mit  $20$  g 3, 4-Dimethyläther, 5-carbäthoxygallusaldehyd erwärmt, bis Lösung eingetreten war. Nach 10 Minuten wurde in Wasser eingetragen und mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten ätherischen Lösungen wurden so öft mit Lauge ausgezogen, bis die alkalische Lösung farblos wurde. Die alkalischen Auszüge wurden sogleich

<sup>1</sup> Ber. Deutsch. chem. Ges., 54, 436 (1921).

sauer gemacht und dann mit Äther erschöpft. Es hinterblieb eine bräunliche ölige Masse, die 13·9 g wog und beim Reiben sogleich erstarrte. Der Schmelzpunkt lag bei 60 bis 61°. Durch Umlösen aus Benzin erhielt man vollkommen farblose Krystalle, welche bei 62 bis 63° schmolzen. Wie die Analyse zeigt, liegt der 3, 4-Dimethyläthergallusaldehyd vor.

I. 0·1910 g gaben 0·4140 g CO<sub>2</sub> und 0·1022 g H<sub>2</sub>O.

II. 0·1141 g gaben nach Zeisel 0·2935 g AgJ.

Gef. I. C 59·13, H 5·99, CH<sub>3</sub>O 33·99%;

ber. für C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub> = C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> C 59·32, H 5·53, CH<sub>3</sub>O 34·07%.

Zur Kondensation mit Nitromethan wurden 18 g des 3, 4-Dimethyläther, 5-carbäthoxygallusaldehyds mit 100 cm<sup>3</sup> Alkohol und 8 cm<sup>3</sup> Nitromethan gemischt, in Eis gekühlt und dann eine Lösung von 6·3 g Ätzkali in 7 cm<sup>3</sup> Wasser und 7 cm<sup>3</sup> Äthylalkohol in kleinen Mengen unter guter Kühlung eingetragen. 10 Minuten nach dem Hinzufügen der letzten Partie Ätzkali wurde in ein mit Eis versetztes Gemisch von 50 cm<sup>3</sup> konzentrierter Salzsäure und 150 cm<sup>3</sup> Wasser eingegossen. Die ausgeschiedene gelbe Krystallmasse wurde in Alkohol gelöst und mit Wasser versetzt, worauf der Schmelzpunkt der auskrystallisierten Verbindung, die 13 g wog, bei 96° lag. Die vereinigten Filtrate wurden mit Äther ausgeschüttelt und der nicht in Reaktion getretene Aldehyd in unreiner Form zurückgewonnen. Nach neuerlicher Kondensation desselben mit Nitromethan wurden noch 3 g nicht ganz reinen Nitrokörpers erhalten.

Die Analyse stimmt auf das  $\alpha$ -[3, 4-Dimethyläther, 5-carbäthoxy, 3, 4, 5-trioxyphenyl]- $\beta$ -nitroäthylen.

I. 0·1731 g gaben 0·3331 g CO<sub>2</sub> und 0·0761 g H<sub>2</sub>O.

II. 0·1634 g gaben nach Zeisel 0·3911 g AgJ.

Gef. I. C 52·50, H 4·92%; II. AgJ 0·3918 g;

ber. für C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>O<sub>7</sub>N = C<sub>9</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)N C 52·51, H 5·09%, AgJ 0·3873 g.

8 g des beschriebenen Nitrostyrols wurden mit 20 g Zinkstaub unter gutem Rühren in ein Gemisch von 50 cm<sup>3</sup> Eisessig und 100 cm<sup>3</sup> Alkohol eingetragen. Dann wurde abgesaugt, mit heißem Äthylalkohol nachgewaschen und nach dem Versetzen mit Wasser und Vertreiben des Alkohols im Vakuum mit Essigester ausgeschüttelt. Das nach dem Abdestillieren des Essigesters hinterbleibende rohe Oxim wurde in einer Mischung von 60 cm<sup>3</sup> Eisessig und 60 cm<sup>3</sup> Äthylalkohol gelöst und unter Rühren 400 g Natriumamalgam zugesetzt, wobei gegen Ende der Einwirkung etwas Wasser zugefügt wurde. Das mit Wasser versetzte und vom Quecksilber getrennte Reaktionsprodukt wurde durch Schwefelwasserstoff entzinkt und das klare Filtrat nach dem Hinzufügen von 120 cm<sup>3</sup>

konzentrierter Salzsäure im Vakuum bei niedriger Temperatur eingedampft. Die zurückbleibende Salzmasse wurde mit warmem Äthylalkohol ausgezogen und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der vollkommen trockene Rückstand wurde in heißem, absolutem Äthylalkohol gelöst und das klare Filtrat bei mäßiger Temperatur eingedunstet. Nun wurde im Wasser gelöst, filtriert und im Vakuum über Schwefelsäure zur Trockene verdampft. Es hinterblieben 2·46 g eines Chlorhydrates, in welchem infolge der Unmöglichkeit, es aus alkalischer Lösung durch Äther auszuschütteln, das Chlorhydrat des  $\alpha$ -[3, 4-Dimethoxy, 5-oxyphenyl]- $\beta$ -aminoäthans vorliegen mußte. Eine Reinigung des Chlorhydrates sowie die Darstellung von gut kristallisierten Produkten mißlang. Auch die freie Base war amorph, so daß auf dieser Grundlage nur orientierende Versuche vorgenommen werden konnten.

Zur Gewinnung der freien Oxybase wurde das Chlorhydrat im Wasser gelöst, mit der zur Abbindung der Salzsäure nötigen Menge Soda versetzt und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde mit säurefreiem Essigester warm ausgezogen, worauf beim Abdestillieren das freie Oxyamin als bräunliche amorphe Masse zurückblieb.

Wir kondensierten nun dieses Produkt mit Formaldehyd. Bei Überschuß von Formaldehyd und Arbeiten in konzentrierter Lösung bekam man amorphe, anscheinend höhermolekulare Produkte. Anhalamin erhielten wir aber, als wir 0·136 g des rohen Oxyamins in 80  $cm^3$  Wasser lösten und mit der äquimolekularen Menge Formaldehyd in 100  $cm^3$  Wasser versetzten, 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen ließen und hierauf im Vakuum einengten. Beim Erwärmen des Rückstandes mit verdünnter Salzsäure und teilweisem Abdunsten schieden sich 0·05 g Krystalle aus, welche aus wenig Wasser durch Zusatz von Salzsäure in Form schöner glänzender Blättchen gefällt wurden. Der Schmelzpunkt im evakuierten Röhrchen lag bei 257 bis 258° und bei der gleichen Temperatur lag der Schmelzpunkt von natürlichem Anhalamin und vom Gemisch der synthetischen und der natürlichen Base.

Auch die Pikrate von natürlichem und synthetischem Anhalamin waren gleich und schmolzen wie das Gemisch bei 234 bis 236°.

Da die Kondensation des Oxyamins mit Formaldehyd bei späteren Versuchen oft nur geringe Mengen von Anhalamin lieferte, haben wir die phenolische Hydroxylgruppe durch die leicht wieder abspaltbare Benzylgruppe veräthert und sonst wie früher gearbeitet.

Den für diesen Aufbau benötigten 3, 4-Dimethyläther, 5-benzyläthergallusaldehyd versuchten wir durch Reduktion der mit Phosphor-pentachlorid behandelten 3, 4-Dimethyläther, 5-benzyläthergallussäure zu gewinnen. Letztere Säure war aus der 3, 4-Dimethyläthergallussäure leicht zugänglich.

2 g 3, 4-Dimethyläthergallussäure wurden in 20  $cm^3$  Äthylalkohol, in welchem 1·2 g Ätzkali gelöst war, eingetragen und



nach dem Hinzufügen von  $2.5 \text{ cm}^3$  Benzylchlorid eine Stunde am Wasserbad mit Rückflußkühler erhitzt. Dann wurden wieder  $2.5 \text{ cm}^3$  Benzylchlorid hinzugegeben, weiter erhitzt und im Laufe von 2 Stunden dreimal je  $0.4 \text{ g}$  Ätzkali gelöst in wenig Alkohol hinzugefügt. Der nach dem Abdestillieren des Alkohols verbleibende Rückstand wurde mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Die dann erhaltene wässrige Lösung wurde angesäuert, worauf  $2 \text{ g}$  einer bei  $165$  bis  $170^\circ$  schmelzenden Krystallmasse ausfielen. Die zuletzt erhaltene ätherische Lösung wurde vom Äther befreit und der Rückstand mit überschüssiger kalter alkoholischer Lauge 2 Stunden stehen gelassen. Hierauf wurde der Alkohol im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Die wässerig-alkalische Lösung gab beim Ansäuern noch  $0.5 \text{ g}$  unreine 3, 4-Dimethyläther, 5-benzyläthergallussäure. Durch Umlösen aus Äthylalkohol stieg der Schmelzpunkt auf  $170$  bis  $172^\circ$ .

$0.1025 \text{ g}$  gaben nach Zeisel  $0.1685 \text{ g}$  AgJ.

Gef.  $\text{OCH}_3$   $21.71\%$ ;

ber. für  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_5 = \text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_3(\text{OCH}_3)_2$   $21.53\%$   $\text{OCH}_3$ .

Wie in früher beschriebenen Beispielen wurde versucht, diese Säure durch Behandeln mit Phosphorpentachlorid und Reduktion mit Wasserstoff bei Anwesenheit von Palladium-Bariumsulfat in den entsprechenden Aldehyd zu überführen. Es wurde aber hierbei kein Aldehyd erhalten.

Wir stellten deshalb wieder den 3, 4-Dimethyläther, 5-carbäthoxygallusaldehyd her, verseiften denselben zum Oxyaldehyd und benzylierten dann diese Verbindung.

In eine Lösung von  $2.1 \text{ g}$  Natrium in  $40 \text{ cm}^3$  Äthylalkohol wurden  $13.8 \text{ g}$  3, 4-Dimethyläthergallusaldehyd eingetragen. nach erfolgter Lösung  $12 \text{ g}$  Benzylchlorid hinzugefügt und 2 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in Wasser eingetragen und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde zur Entfernung von nicht angegriffenem Oxyaldehyd mehrmals mit Lauge ausgeschüttelt. Es wurden so  $1.7 \text{ g}$  3, 4-Dimethyläthergallusaldehyd zurückgewonnen. Die ätherische Lösung, welche den benzylierten Aldehyd enthielt, wurde etwas eingengt und dann mit einer Lösung von  $40 \text{ g}$  Natriumbisulfit in  $200 \text{ cm}^3$  Wasser 2 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Die abgetrennte wässrige Lösung gab beim Versetzen mit kalter Natronlauge eine Ausscheidung von 3, 4-Dimethyl, 5-benzyläthergallusaldehyd, welcher durch Ausschütteln mit Äther aufgenommen wurde. Der ätherische Auszug wurde so oft mit frischer Bisulfitlösung geschüttelt, bis auf Zusatz von Lauge keine Fällung an Benzylaldehyd mehr eintrat. Wir erhielten so  $17.5 \text{ g}$  eines farblosen Öles, welches beim Stehen zu einer Krystallmasse vom Schmelzpunkt  $50$  bis  $51^\circ$  erstarrte.

Durch Umlösen aus Benzin stieg der Schmelzpunkt auf 54°. Die Analyse stimmt auf die erwartete Verbindung.

0·0857 g gaben nach Zeisel 0·1485 g AgJ.

Gef.  $\text{OCH}_3$  22·900/0;

ber. für  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4 = \text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_2(\text{OCH}_3)_2$  22·800/0  $\text{OCH}_3$ .

Aus 6·30 g dieses Aldehyds wurde durch Kondensation mit Nitromethan in der schon in anderen Fällen beschriebenen Weise 5·45 g des bei 104 bis 105° schmelzenden  $\alpha$ -[3, 4-Dimethyläther, 5-benzyläther, 3, 4, 5-trioxyphenyl]- $\beta$ -nitroäthylen erhalten.

0·1005 g gaben nach Zeisel 0·1511 g AgJ.

Gef.  $\text{OCH}_3$  19·870/0;

ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N} = \text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_3(\text{OCH}_3)_2\text{N}$  19·690/0  $\text{OCH}_3$ .

Die Reduktion dieses Nitrokörpers zum Amin verlief glatt.

5·94 g des Nitrostyrols wurden mit 15 g Zinkstaub gemengt, unter starkem Rühren in ein Gemisch von 35  $\text{cm}^3$  Eisessig und 75  $\text{cm}^3$  Äthylalkohol eingetragen. Nach Beendigung der Reaktion wurde vom Zink filtriert, mit Wasser verdünnt und der Alkohol im Vakuum möglichst vertrieben. Die durch Ausschütteln mit Äther und Abdestillieren desselben gewonnenen Rückstände wurden in einer Mischung von 45  $\text{cm}^3$  Eisessig und 45  $\text{cm}^3$  Alkohol gelöst und unter Rühren 350 g 4prozentiges Natriumamalgam eingetragen. Dann wurde mit Wasser verdünnt, vom Quecksilber getrennt und die saure Lösung mehrmals mit Äther ausgezogen. Das durch Abdestillieren der Lösung I erhaltene unveränderte Oxim wurde in gleicher Weise noch einmal mit Natriumamalgam reduziert, wobei das Gemisch vorher auf 70° erwärmt wurde. Hierdurch wurde eine zweite Portion Amin erhalten. Die beiden vereinigten Amine wurden in wenig verdünnter Salzsäure gelöst, mit Äther von indifferenten Bestandteilen befreit, dann durch Alkali wieder in Freiheit gesetzt und mit Äther aufgenommen. Beim Abdestillieren des Äthers hinterblieben 2·3 g des  $\alpha$ -[3, 4-Dimethyläther, 5-benzyläther, 3, 4, 5-trioxyphenyl],  $\beta$ -aminoäthan. Es bildet ein farbloses, dickes, schwach aminartig riechendes Öl, welches an der Luft unter Anziehung von Kohlendioxyd Krystalle eines Carbonates abscheidet.

Zur Charakterisierung und Analyse dieser Verbindung wurde das Pikrat dargestellt, welches in gelben Krystallen vom Schmelzpunkte 163° erhalten wurde.

0·1317 g gaben nach Zeisel 0·1165 g AgJ.

Gef.  $\text{OCH}_3$  11·690/0;

ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_{10}\text{N}_4 = \text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_8(\text{OCH}_3)_2\text{N}_4$  12·020/0  $\text{OCH}_3$ .

Der Ringschluß diesesamins mit Formaldehyd verlief ziemlich glatt.

1 g des Amins wurden in 2  $cm^3$  Methylalkohol gelöst, unter Umrühren 0.7  $cm^3$  22prozentiger Formaldehyd hinzugefügt und hierauf 3 Viertelstunden am Wasserbade erwärmt. Die anfangs milchige Flüssigkeit klärte sich bald und wurde auch dünnflüssiger. Hierauf wurde mit 10  $cm^3$  16prozentiger Salzsäure versetzt und 6 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, wobei der Benzylrest als Benzylchlorid abgespalten wurde. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Lösung wurde klar filtriert und im Vakuum über Schwefelsäure und Ätzkali eingeeengt. Es schieden sich hierbei Krystalle aus, welche abgesaugt wurden. Die weiter eingeeengte Mutterlauge gab noch eine zweite Fällung, welche mit der ersten vereinigt 0.12 g wog. Auf diese Weise wurden einige Portionen verarbeitet. Die erhaltenen Krystalle wurden in wenig Wasser gelöst und die Lösung mit Salzsäure versetzt, wobei sich glänzende Blättchen ausschieden, die im evakuierten Röhrchen bei 256 bis 258° schmolzen. Das natürliche Anhalaminchlorhydrat (Heffter) schmolz im evakuierten Röhrchen bei 257 bis 258°.

Auch die Methoxylbestimmung des synthetischen Körpers stimmte auf die Formel des Anhalaminchlorhydrates.

0.0382 g des bei 100° getrockneten synthetischen Chlorhydrates gaben nach Zeisel 0.0726 g AgJ.

Gef. für  $OCH_3$  25.12%;

ber. für  $C_{11}H_{16}O_3NCl = C_9H_{10}O(OCH_3)_2NCl$  25.26%  $OCH_3$ .

Ferner wurde aus der synthetischen Verbindung das *N-m*-Nitrobenzoylprodukt dargestellt. Die aus der natürlichen Base entstandene Verbindung wurde bereits früher<sup>1</sup> als eine bei 174 bis 175° schmelzende Verbindung beschrieben. Das aus der synthetischen Verbindung erhaltene Produkt schmolz bei 173 bis 175° und nach dem Vermischen mit dem aus der natürlichen Base erhaltenen Körper bei 173 bis 175°.

Auch die Pikrate der synthetischen und der natürlichen Base schmolzen ebenso wie das Gemisch beider bei 234 bis 236°.

Zur Darstellung der freien synthetischen Anhalaminbase wurde 0.023 g des Chlorhydrates in wenig Wasser gelöst und mit etwas überschüssigem, reinem Natriumcarbonat versetzt. Der dann im Vakuum erhaltene Trockenrückstand wurde mit essigsäurefreiem Essigester in der Wärme aufgenommen und das Filtrat eingeeengt. Es schieden sich Krystalle aus, welche im Vakuum unter vorsichtigem Erwärmen langsam sublimiert wurden. Die Schmelz- und Mischschmelzpunkte der synthetischen und der natürlichen Anhalaminbase lagen bei 187 bis 188°, so daß auch in diesem Falle die Identität sichergestellt erscheint.

<sup>1</sup> Mon. f. Chem., 42, 97 (1921).