

Die Synthese des d,l-Coclaurins.

IV. Mitteilung¹: Zur Chemie des Vanillins und seiner Derivate.

Von

K. Kratzl und G. Billek.

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 6. Mai 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 5. Juni 1952.)

In Fortsetzung der Arbeiten² über pharmakologisch wirksame Stoffe, denen als Ausgangsprodukt Vanillin zugrunde liegt, haben wir Abkömmlinge des 4-Oxy-3-methoxy- β -phenyläthylamins nach einer verbesserten Arbeitsmethodik dargestellt. Die an sich biologisch wichtige Substanz wurde dann über entsprechende Säureamide nach *Bischler-Napieralski* zu Dihydroisochinolinbasen kondensiert. Der stickstoffhaltige Ring wurde einerseits hydriert, wodurch wir zu laudanosinähnlichen Stoffen, z. B. dem Alkaloid d,l-Coclaurin gelangten, andererseits dehydriert, womit wir papaverinartige Isochinoline erhielten. Diese Stoffe werden in der nächsten Mitteilung beschrieben.

Über die Synthese des d,l-Coclaurins haben wir bereits eine kurze Mitteilung veröffentlicht³, so daß wir hier hauptsächlich die Arbeitsvorschriften nachtragen. Kurz vor der I. Mitteilung³ veröffentlichte *Finkelstein*⁴ eine Synthese des d,l-Coclaurins auf prinzipiell ähnlichem Wege, aber über andere Zwischenstufen, so daß ein näherer Vergleich der Arbeitsweisen angebracht erscheint.

Das Alkaloid d-Coclaurin, ein 1-(4'-Oxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy-7-oxy-isochinolin, wurde aus Stamm und Wurzel von *Cocculus laurifolius* D. C., einer in Japan und China heimischen *Cocculus*art der Familie Menispermaceae, isoliert. Die Konstitution klärte *Kondo*⁵ auf.

¹ III. Mittlg.: K. Kratzl und M. Nellböck-Hochstetter, Mh. Chem. **83**, 1038 (1952).

² K. Kratzl und E. Kvasnicka, Mh. Chem. **83**, 18 (1952).

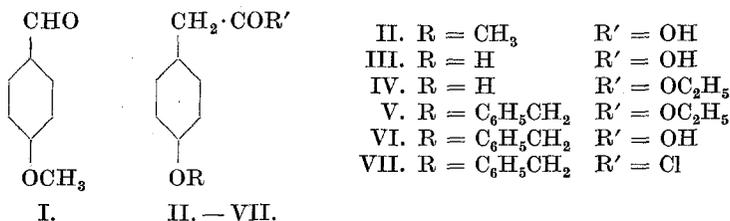
³ K. Kratzl und G. Billek, Mh. Chem. **82**, 568 (1951).

⁴ J. Finkelstein, J. Amer. chem. Soc. **73**, 550 (1951).

⁵ H. und T. Kondo, J. prakt. Chem. **126**, 24 (1930).

Es ist die Muttersubstanz zahlreicher Alkaloide aus Menispermaceen-, Chondrodendron- und Sinomeniumarten, die in ihrem Grundskelett das Molekül des Coclaurins zweimal, und zwar durch Ätherbrücken verknüpft, enthalten. Diese Naturstoffklasse wird daher unter dem Namen Biscoclaurinalkaloide zusammengefaßt; auf die nahe Verwandtschaft zum Coclaurin hat zuerst *Faltis*⁶ hingewiesen.

Die Säurekomponente des Amids (IX), die 4-Benzyloxy-phenylessigsäure, haben wir auf zwei verschiedenen Wegen dargestellt, wobei der eine über die Homoanissäure besonders gute Ausbeuten liefert. Dabei wurde aus Anisaldehyd (I) mittels einer Azlaktonkondensation die Homoanissäure (II) hergestellt. Die Trennung des nach der Azlaktonspaltung anfallenden Säuregemisches wurde über die Methylester, analog einer Homoveratrumsäuresynthese⁷ durchgeführt. Für die Entmethylierung der Homoanissäure zur 4-Oxyphenylessigsäure (III) bewährte sich eine Vorschrift, die *Levine*⁸ für die 2-Methoxy-phenylessigsäure angegeben hat. Die Anwendung von 4-Oxybenzaldehyd als Ausgangsprodukt erspart wohl die Entmethylierung der Homoanissäure, doch ist in diesem Fall die Synthese der 4-Oxyphenylessigsäure über das Azlakton nur schwer zu reproduzieren. Die weiteren Stufen bis zum 4-Benzyloxy-phenylessigsäurechlorid (VII) wurden nach *Salkowski*⁹ und *Corse*¹⁰ durchgeführt.



Eine Rhodaninkondensation mit dem 4-Oxybenzaldehyd führte ebenfalls glatt zur 4-Oxyphenylessigsäure. Die Ausbeute dieser fünfstufigen Synthese ist aber geringer als bei dem oben geschilderten Weg über die Homoanissäure. Die ersten drei Stufen dieser Synthese beschrieb neuerdings *Gaudry*¹¹, nachdem wir bereits vorher in der kurzen Mitteilung³ diese Homosäuresynthese erwähnten.

⁶ *F. Faltis* und *H. Frauendorfer*, Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 809 (1930).

⁷ Org. Syntheses **13**, 8 (1933); **15**, 31 (1935).

⁸ *J. Levine*, *T. E. Eble* und *H. Fischbach*, J. Amer. chem. Soc. **70**, 1930 (1948).

⁹ *H. Salkowski*, Ber. dtsch. chem. Ges. **22**, 2137 (1889).

¹⁰ *J. W. Corse*, *R. G. Jones*, *Q. F. Soper*, *C. W. Whitehead* und *O. K. Behrens*, J. Amer. chem. Soc. **70**, 2837 (1948).

¹¹ *R. Gaudry* und *R. A. McIvor*, Canad. J. Chem., Sect. B **29**, 427 (1951); Chem. Zbl. **1952**, 674.

Der zweite Baustein des Amids (IX), das 4-Benzyl-oxy-3-methoxy- β -phenyläthylamin (VIII), wurde nach *Kobajashi*¹², vom Vanillin ausgehend, durch stufenweise Reduktion des Nitrostyrols in 27%iger Ausbeute erhalten. Aus dem Säurechlorid (VII) und dem Amin (VIII) erhielten wir nach *Schotten-Baumann* das Amid (IX).

Das analoge Amin mit freier phenolischer Hydroxylgruppe, das 4-Oxy-3-methoxy- β -phenyläthylamin (X), wurde von *Hahn*¹³ durch katalytische Hydrierung des entsprechenden ω -Nitrostyrols in Eisessig erhalten. Durch Anwendung von Dioxan an Stelle von Eisessig konnten wir die Hydrierung in größeren Chargen durchführen, da in diesem das ω -Nitrostyrol weitaus besser löslich ist als in Eisessig. Die Verwendung eines Palladium-Bariumsulfat-Trägerkatalysators verminderte die bei *Hahn*¹³ außergewöhnlich hohe Katalysatormenge.

Das 4-Oxy-3-methoxy- β -phenyläthylamin (X) gibt nun mit dem Säurechlorid (VII) das Amid (XI), welches analog der Amidierungsmethode von *Nelson*¹⁴ in über 90% Ausbeute erhalten wurde. Durch Benzylieren von (XI) wurde wieder das Amid (IX) erhalten. Somit konnte die nur in mäßiger Ausbeute verlaufende Darstellung desamins (VIII) nach *Kobajashi*¹² vermieden werden. *Finkelstein*⁴ hat durch Anwendung von LiAlH_4 das Amin (VIII) in 70%iger Ausbeute erhalten können.

Der Ringschluß zum Dihydro-isochinolin (XII) wurde in Chloroform mittels Phosphor-pentachlorid bei Zimmertemp. durchgeführt. Diese von *Gulland*¹⁵ bzw. von *Schöpf*¹⁶ ausgearbeitete Variante der klassischen Synthese von *Bischler* und *Napieralski* eignet sich besonders zur Herstellung von Isochinolinen, die alkylierte neben freien (das heißt während des Ringschlusses entsprechend geschützte) Hydroxylgruppen tragen. Durch Spaltung der Benzyläther mittels 20%iger Salzsäure wurde das 1,2-Dehydro-d,l-coclaurin (XIII) als Chlorhydrat erhalten. Die Hydrierung dieses Chlorhydrats in wäbr. Lösung mit PtO_2 nach *Adams*¹⁷ ergab das d,l-Coclaurin-chlorhydrat, das, aus Wasser umkristallisiert, 1 Mol Kristallwasser enthält. Dieses Kristallwasser ist äußerst fest gebunden und wird selbst beim Trocknen über Phosphor-pentoxyd bei 100° und 1 Torr nur zur Hälfte abgegeben. Dieses Verhalten wurde gleichfalls von *Finkelstein*⁴ gefunden.

¹² *S. Kobajashi*, Sci. Pap. physic. chem. Res. **6**, 149 (1927); Chem. Zbl. **1928 I**, 1027.

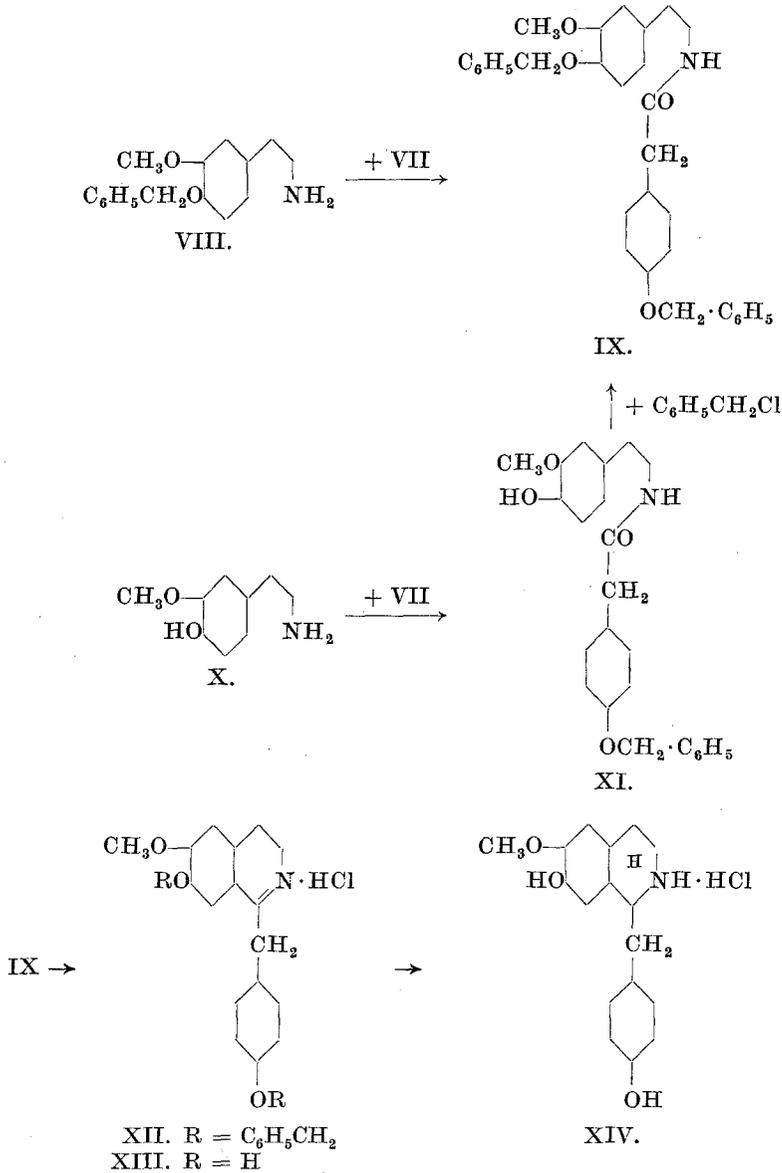
¹³ *G. Hahn* und *K. Stiel*, Ber. dtsh. chem. Ges. **71**, 2154 (1938).

¹⁴ *E. K. Nelson*, J. Amer. chem. Soc. **41**, 2121 (1919).

¹⁵ *J. M. Gulland* und Mitarb., J. chem. Soc. London **1931**, 2872, 2881, 2885, 2893.

¹⁶ *C. Schöpf* und Mitarb., Liebigs Ann. Chem. **497**, 47 (1932); **544**, 1 (1939).

¹⁷ *Org. Syntheses* **1**, 452 (1932).



Sämtliche Analysen wurden in der mikroanalytischen Abteilung des I. Chemischen Laboratoriums der Universität Wien von Herrn Doktor *H. Wagner* ausgeführt.

Der Österr. Stickstoffwerke A. G., Linz, danken wir für die wirksame Unterstützung, die sie dieser Arbeit angedeihen ließ.

Experimenteller Teil.

Erster Teil.

Die Synthese des d,l-Coclaurins.

2-Phenyl-4-(4'-methoxybenzal)-oxazol-5-on („Anisalazlaktone“). In einem Erlenmeyer-Kolben wird ein Gemisch aus 26,0 g (= 0,192 Mole) Anisaldehyd (I), 38,4 g (= 0,214 Mole) Hippursäure, 16 g (= 0,196 Mole) frisch geschmolzenes Natriumacetat und 60 g (= 56 ccm = 0,6 Mole) Essigsäureanhydrid langsam erwärmt. Der zähe, weiße Brei wird bei ungefähr 80° weich und färbt sich gelb. Bei 100° wird die Mischung dünnflüssig und tiefrot; man entfernt den Brenner, da sich das Gemisch von selbst auf 120° erwärmt. Nun wird das vollständig flüssige Reaktionsprodukt auf siedendem Wasserbad 2 Stdn. erhitzt, wobei das Azlaktone in gelben Nadeln auskristallisiert. Danach wird gekühlt, mit 80 ccm Äthanol versetzt und über Nacht stehengelassen. Nach dem Absaugen wird das Azlaktone erst mit etwas kaltem Äthanol, dann mit heißem Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 37,0 g (= 70%) gelber Nadeln vom Schmp. 155 bis 156°. Erlenmeyer¹⁸ gibt den Schmp. von 156,5° an.

Homoanissäuremethylester. 37,0 g (= 0,133 Mole) Anisalazlaktone werden mit 200 ccm 10%iger NaOH 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird die bräunliche Lösung mit 17,5 ccm 40%iger NaOH versetzt und in einer Eis-Kochsalzmischung gut gekühlt. 15,5 ccm 30%iges Wasserstoffperoxyd werden mit 15,5 ccm Wasser verdünnt und obiger Lösung innerhalb von 10 Min. unter starkem Schütteln zugesetzt. Die Lösung wird über Nacht stehengelassen, wobei sie sich hellgelb färbt, und dann mit 90 ccm konz. Salzsäure angesäuert. Die warme Lösung wird mit 80 ccm, dann 2mal mit je 40 ccm Benzol ausgeschüttelt, die vereinigten Benzolauszüge werden mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Benzol am siedenden Wasserbad abdestilliert.

Der braune Rückstand, bestehend aus Homoanissäure und Benzoesäure, wird mit 200 ccm Methanol und 3 ccm konz. Schwefelsäure 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren des überschüssigen Methanols wird das Estergemisch mit 100 ccm Wasser geschüttelt und diese Emulsion mit insgesamt 160 ccm Benzol in 3 Anteilen extrahiert. Die Benzollösung wird mit 10%iger Natriumkarbonatlösung, dann mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand im Vak. fraktioniert destilliert. Bei 12 Torr geht der Benzoesäuremethylester bei 78°, der Homoanissäuremethylester bei 134 bis 135° über.

Ausbeute 14,5 g (= 60%, ber. auf das Azlaktone). Pschorr¹⁹ gibt für 16 Torr einen Sdp. von 142 bis 143° an.

Homoanissäure (II). In einem Rundkolben werden 14,5 g (= 0,08 Mole) Homoanissäuremethylester mit 50 ccm 10%iger NaOH 30 Min. unter Rückfluß gekocht, wobei nach kurzer Zeit die Esterschicht verschwindet. Anschließend wird die klare Lösung gut gekühlt und langsam unter Rühren in ein Gemisch aus 70 g Eis und 26 ccm konz. Salzsäure gegossen. Die Homoanissäure fällt sofort kristallin aus und wird nach 30 Min. abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über KOH getrocknet. Ausbeute 11,8 g (= 89%) vom Schmp. 85°.

¹⁸ E. Erlenmeyer und F. Wittenberg, Liebigs Ann. Chem. **337**, 296 (1904).

¹⁹ R. Pschorr, O. Wolfes und W. Buckow, Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 162 (1900).

*Cain*²⁰ gibt für die Homoanissäure einen Schmp. von 85° an.

4-Oxy-phenylelessigsäure (III). 11,5 g (= 0,07 Mole) Homoanissäure werden in einem Gemisch aus 35 ccm Eisessig, 35 ccm 48%iger HBr und 3,5 ccm H₂J (d = 1,7) 16 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird mit Wasser auf das Dreifache verdünnt, die Lösung mit etwas Natriumbisulfid entfärbt und mit 200 ccm Äther in 4 Anteilen ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wird am Wasserbad abgedampft und der ölige Rückstand mit 15 ccm Toluol auf siedendem Wasserbad unter Durchleiten von Luft erhitzt. Mit den Toluoldämpfen geht noch vorhandenes Wasser und Eisessig über und nach kurzer Zeit erstarrt der Rückstand. Im Vak. getrocknet: 8,3 g (= 82%). Zur Reinigung wird dieser Rückstand in Äther gelöst, filtriert und mit Petroläther bis zur bleibenden Trübung versetzt. Nach guter Kühlung 7,2 g (= 71%) vom Schmp. 152°. *Späth*²¹ gibt für die sublimierte Säure einen Schmp. von 153 bis 154° an.

4-Oxy-phenylelessigsäure-äthylester (IV) nach *Salkowski*⁹.

4-Benzoyloxy-phenylelessigsäure-äthylester (V) nach *Corse*¹⁰.

4-Benzoyloxy-phenylelessigsäure (VI) nach *Corse*¹⁰.

4-Benzoyloxy-phenylelessigsäure-chlorid (VII). 2,4 g (= 0,01 Mol) 4-Benzoyloxy-phenylelessigsäure werden in einem Rundkolben mit 6 ccm frisch über Bienenwachs destilliertem Thionylchlorid übergossen und 24 Stdn. unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit stehengelassen, wobei sich erst eine trübe, braune, dann eine klare, grüne Lösung bildet. Danach wird das überschüssige Thionylchlorid unter vermindertem Druck entfernt, dem Rückstand 2mal absol. Benzol zugesetzt und jeweils wieder unter vermindertem Druck abdestilliert, um die letzten Spuren von Thionylchlorid zu beseitigen. Der Rückstand erstarrt zu einer hellbraunen Kristallmasse, die aus absol. Ligroin (Sdp. 110 bis 115°) umkristallisiert wird. Ausbeute 2,0 g (= 77%) großer, farbloser Spieße vom Schmp. 77 bis 78°.

*Corse*¹⁰ hat dieses Säurechlorid nicht näher beschrieben.

4-Oxy-3-methoxy-β-phenyläthylamin (X). Der Tropftrichter einer Tropfschüttelente wird mit einer Lösung von 5 g 4-Oxy-3-methoxy-ω-nitrostyrol¹⁸ in 100 ccm absol. Dioxan beschickt. Im Kolben der Tropfschüttelente werden 10 g eines 5%igen Pd/BaSO₄-Katalysators²² mit einer Lösung von 5 g konz. Schwefelsäure in 30 ccm absol. Dioxan überschichtet und durch Schütteln in einer Wasserstoffatmosphäre 30 Min. lang anhydriert. Dann läßt man unter ständigem Schütteln die Styrollösung langsam zur Aufschlammung des Katalysators tropfen. Nach 3 bis 4 Stdn. ist die gesamte Lösung zugetropft und der Wasserstoffverbrauch kommt nach einer Aufnahme von 2400 bis 2500 ccm zum Stillstand. Im Verlauf der Hydrierung scheidet sich das saure Sulfat des 4-Oxy-3-methoxy-β-phenyläthylamins kristallin aus und wird nach Beendigung derselben mit dem Katalysator abgesaugt und über konz. Schwefelsäure getrocknet. Der Filterkuchen wiegt 16,5 g, was abzüglich 10 g Katalysator eine Ausbeute von 95% an saurem Sulfat ergibt. Zur Gewinnung der freien Base wird der Filterkuchen mit 30 ccm Wasser zerrieben und das Filtrat mit 5 ccm konz. Ammoniak versetzt. Nach guter Kühlung saugt man ab und erhält 3,3 g (= 77%)

²⁰ *J. C. Cain, J. L. Simonsen und C. Smith*, J. chem. Soc. London **103**, 1036 (1913).

²¹ *E. Späth und K. Kromp*, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 191 (1941).

²² *Org. Syntheses* **26**, 77 (1946).

der freien Base in derben Prismen mit schwach bräunlichem Stich vom Schmp. 156 bis 157°.

Durch Sublimation bei 1 Torr und 150° Badtemp. gereinigt: farblose Prismen vom Schmp. 159° (*Hahn*¹³ gibt einen Schmp. von 159° an).

Der Katalysator kann mehrmals verwendet werden.

N-(4'-Benzyl-oxy-phenylacetyl)-4-oxy-3-methoxy- β -phenyläthylamin (XI). 2,2 g (= 0,013 Mole) feinst pulveris. 4-Oxy-3-methoxy- β -phenyläthylamin (X) werden in einer Lösung von 1,7 g (= 0,0065 Mole) 4-Benzyl-oxy-phenyl-essigsäurechlorid (VII) in 25 ccm absol. Äther suspendiert und gut verschlossen bei Zimmertemp. stehengelassen. Nach 2 Tagen wird das Reaktionsprodukt abgesaugt, getrocknet und wiegt 3,6 g; das äther. Filtrat wird verworfen. Um das Chlorhydrat des Amins vom Amid zu trennen, wird das Gemisch mit 20 ccm Wasser, das mit 3 Tropfen konz. Salzsäure schwach angesäuert wurde, gründlich zerrieben, abgesaugt und mit 5 ccm Wasser nachgewaschen. Das ungelöst gebliebene Amid wird nach dem Trocknen (2,3 g = 91%) aus Äthanol umkristallisiert und ergibt 2,1 g (= 83%) farbloser Blättchen vom Schmp. 111 bis 113°.

$C_{24}H_{25}O_4N$. Ber. C 73,63, H 6,43. Gef. C 73,87, 73,93, H 6,24, 6,40.

N-(4'-Benzyl-oxy-phenylacetyl)-4-benzyl-oxy-3-methoxy- β -phenyläthylamin (IX).

a) Durch Benzylieren vorstehender Verbindung. In 20 ccm absol. Äthanol werden 0,12 g (0,0051 Mole) Na, anschließend 2,0 g (= 0,0051 Mole) *N*-(4'-Benzyl-oxyphenylacetyl)-4-oxy-3-methoxy- β -phenyläthylamin (XI) gelöst und 0,64 g (= 0,0051 Mole) frisch dest. Benzylchlorid zugefügt. Diese Lösung wird in einer Schlißapparatur unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit 3 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, wobei sich nach kurzer Zeit eine Trübung, dann ein Niederschlag von NaCl bildet. Die Lösung wird heiß filtriert und das Filtrat in einer Kältemischung gekühlt. Das Amid kristallisiert in einer Ausbeute von 2,1 g (= 86%) aus. Nach Umkristallisieren aus Äthanol wird das Amid in farblosen, verfilzten Nadeln vom Schmp. 118° erhalten.

Der Mischschmp. bewies die Identität mit der unter b auf direktem Weg erhaltenen Verbindung.

b) Aus 4-Benzyl-oxy-3-methoxy- β -phenyläthylamin. Eine Lösung von 3,1 g (= 0,012 Mole) 4-Benzyl-oxy-3-methoxy- β -phenyläthylamin¹² in 15 ccm Benzol wird mit 0,5 g (= 0,0125 Mole) NaOH in 20 ccm Wasser versetzt und in einer Stöpselflasche auf 0° abgekühlt. Eine Lösung von 3,14 g (= 0,012 Mole) 4-Benzyl-oxy-phenyl-essigsäurechlorid (VII) in 30 ccm Äther wird in mehreren Anteilen obiger Mischung unter kräftigem Schütteln zugefügt, wobei sich alsbald ein klebriger Niederschlag auszuschcheiden beginnt. Nach ungefähr 30 Min. wird die Hauptmenge des Äthers entfernt, bei erneutem Schütteln ballt sich der Niederschlag zusammen und kann filtriert werden. Ausbeute 5,2 g (= 90%), aus Äthanol umkristallisiert 4,1 g (= 71%) farbloser Nadeln vom Schmp. 118°.

$C_{31}H_{31}O_4N$. Ber. C 77,31, H 6,49. Gef. C 77,22, 77,46, H 6,35, 6,45.

1-(4'-Benzyl-oxy-benzyl)-3,4-dihydro-6-methoxy-7-benzyl-oxy-isochinolin (XII). 4,1 g (= 0,0085 Mole) *N*-(4'-Benzyl-oxy-phenylacetyl)-4-benzyl-oxy-3-methoxy- β -phenyläthylamin (IX) werden in 20 ccm absol. Chloroform in einem Schliffrundkolben durch gelindes Erwärmen gelöst. In die in einer Eis-Kochsalz-Mischung gut gekühlte Lösung werden 4,4 g (= 0,021 Mole =

= 2,5facher Überschuß, bezogen auf das Amid) feinst pulveris. Phosphor-pentachlorid im Verlauf von ungefähr 10 Min. eingetragen. Danach verbleibt der Rundkolben, mit einem Calciumchloridröhrchen versehen, in der Kältemischung, die jedoch nicht erneuert wird, so daß der Kolbeninhalt sich langsam auf Zimmertemp. erwärmen kann. Nach 24 Stdn. gießt man die gelbe Lösung in 150 ccm absol. Äther, wobei sich gelbe, klebrige Kristallmassen abscheiden, die nach 12 Stdn. guter Kühlung soweit erstarren, daß sie abgesaugt werden können. Man erhält so nach dem Trocknen 4,5 g eines noch phosphor-pentachloridhaltigen Produktes; dieses wird sofort in 15 ccm gut gekühltes absol. Methanol eingetragen, wobei das Phosphor-pentachlorid in Lösung geht. Nach mehrstünd. Kühlung saugt man das farblose Chlorhydrat ab. Ausbeute 3,1 g (= 73%) vom Schmp. 160 bis 162°.

Nach 2maligem Lösen in 6 ccm absol. Chloroform und Ausfällen der heißen Lösung mit 8 ccm Essigester erhöht sich der Schmp. auf 164 bis 165°.

$C_{31}H_{30}O_3NCl$. Ber. Cl 7,09. Gef. Cl 7,12, 7,23.

Pikrat. 102 mg des Chlorhydrates werden in 4 ccm Äthanol gelöst, mit 60 mg Pikrinsäure in 2 ccm Äthanol gefällt und ergeben nach guter Kühlung 140 mg gelber Prismen. Aus Äthanol umkristallisiert erhält man das Pikrat mit einem Schmp. von 165 bis 166° (Zers.).

$C_{37}H_{32}O_{10}N_4$. Ber. C 64,15, H 4,66. Gef. C 64,02, 64,00, H 4,51, 4,70.

1,2-Dehydro-coclaurin (XIII). In einem mit Gaseinleitungsrohr und absteigendem Kühler versehenen 2fach tubulierten Rundkolben werden 1,5 g (= 0,003 Mole) 1-(4'-Benzyloxy-benzyl)-3,4-dihydro-6-methoxy-7-benzyl-oxy-isochinolin-chlorhydrat mit 60 ccm 20%iger Salzsäure im Stickstoffstrom in einem Ölbad erhitzt, wobei die Temp. des Bades auf 150° gehalten wird. Im Verlauf der Destillation geht das Chlorhydrat der benzylierten Base in Lösung und Benzylchlorid geht mit der Salzsäure über. Die Destillation wird unterbrochen, sobald nur mehr reine Salzsäure überdestilliert, was in ungefähr 1 bis 2 Stdn. eintritt. Der Kolbeninhalt wird nun unter vermindertem Druck zur Trockene gedampft; das 1,2-Dehydro-coclaurin-chlorhydrat hinterbleibt als amorphe, schwach gelbliche Masse, die über KOH getrocknet wird. Ausbeute fast quantitativ. Zur Weiterverarbeitung ist eine Reinigung nicht erforderlich.

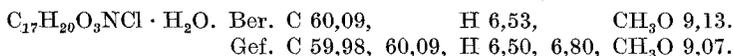
Pikrat. 100 mg 1,2-Dehydro-coclaurin-chlorhydrat in 3 ccm Wasser gelöst und mit 80 mg Natriumpikrat in 2 ccm Wasser versetzt, geben 120 mg Pikrat. Dieses wurde zur Analyse 1mal aus Äthanol umkristallisiert und in orange Prismen vom Schmp. 200 bis 201° (Zers.) erhalten.

$C_{23}H_{20}O_{10}N_4$. Ber. C 53,90, H 3,93. Gef. C 54,19, 54,27, H 4,00, 4,06.

Cocclaurin-chlorhydrat (XIV). 950 mg (= 0,0028 Mole) 1,2-Dehydro-coclaurin-chlorhydrat werden in 60 ccm Wasser gelöst und in den Trichter einer Tropfschüttelente gefüllt. Im Kolben werden 100 mg Platinoxid nach Adams¹⁷ mit 30 ccm Wasser überschichtet und in einer H_2 -Atmosphäre 30 Min. lang geschüttelt. Hierauf wird die Lösung des Chlorhydrats zufließen gelassen und erneut 1 Std. geschüttelt. Die Hydrierung kommt nach einem Verbrauch von 80 ccm H_2 zum Stillstand und die anfangs schwach gelbe Lösung wird vollständig farblos. Vom Katalysator abfiltriert, dampft man das Filtrat unter vermindertem Druck fast zur Trockene, wobei das Cocclaurin-chlorhydrat zum Teil auskristallisiert. Es wird durch kurzes Erhitzen wieder in Lösung gebracht, aus dem Kolben herausgespült und

unter guter Kühlung auskristallisieren gelassen. Ausbeute 812 mg (= 85%) vom Schmp. 252 bis 255° (Zers.).

Zur Analyse wurde das Chlorhydrat 3mal aus Äthanol umkristallisiert und so in farblosen Nadeln vom Schmp. 255 bis 256° (Zers.) erhalten. *Finkelstein*⁴ gibt einen Schmp. von 259 bis 261° an.



Durch 4stündiges Trocknen über P_2O_5 bei 120° und 1 Torr wird das Kristallwasser zur Hälfte entfernt.

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{NCl} \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O. Ber. C 61,72, H 6,40. Gef. C 62,12, 62,26, H 6,41, 6,35.}$

Zweiter Teil.

Eine weitere Synthese der 4-Oxy-phenyl-essigsäure.

4-Oxy-benzyl-rhodanin. 12,2 g (= 0,1 Mol) 4-Oxy-benzaldehyd, 13,3 g (= 0,1 Mol) Rhodanin und 25 g frisch geschmolzenes Natriumacetat werden in 67 ccm Eisessig in einem Ölbad 45 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die anfangs grüne Lösung schlägt bald nach rot um und rotbraune Kristalle scheiden sich aus. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsprodukt in 500 ccm Wasser eingetragen, 3 Stdn. mechanisch gerührt, abgesaugt, gründlich mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 16,7 g (= 71%). Schmp. 275 bis 277°.

α -Thioketo- β -(4-oxy-phenyl)-brenztraubensäure. 12,0 g (= 0,51 Mole) 4-Oxy-benzal-rhodanin werden mit 82 ccm 15%iger wäbr. NaOH 90 Min. mit aufgesetztem Rückflußkühler auf 100° erhitzt. Die tiefdunkelrote Lösung hellt sich hierbei merklich auf, wird danach durch eine Glassinterutsche filtriert, auf -15° abgekühlt und mit 85 ccm 10%iger Salzsäure, die ebenfalls auf -15° gekühlt wird, in einem Guß angesäuert. Der dabei entstehende fahlgelbe Niederschlag wird nach 24stünd. Stehen im Eisschrank kristallin und läßt sich dann glatt absaugen. Nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen über festem KOH erhält man die Thioketosäure als feinkristallines gelbes Pulver in einer Ausbeute von 9,0 g (= 90%).

β -(4-Oxyphenyl)-brenztraubensäure-oxim. 7,2 g Hydroxylamin-chlorhydrat werden in 7 ccm Wasser suspendiert und mit einer Lösung von 2,7 g Na in 70 ccm Äthanol versetzt. Das ausgefallene NaCl wird abgesaugt.

7,5 g α -Thioketo- β -(4-oxyphenyl)-brenztraubensäure werden mit obiger Lösung der freien Hydroxylaminbase 1 Std. am Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Unter heftiger H_2S -Entwicklung fällt ein hellgelber Niederschlag aus. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck im CO_2 -Strom entfernt; der kristalline Rückstand in 57 ccm 5%iger wäbr. NaOH gelöst, filtriert und in einer Kältemischung gekühlt. Nach dem Ansäuern mit 55 ccm 10%iger Salzsäure und kurzem Kratzen an der Gefäßwand fällt das Oxim in fahlgelben Blättchen aus. Abgesaugt und mit wenig Wasser gewaschen: 4,5 g (= 60%). Schmp. 168 bis 169°.

4-Acetoxy-benzylcyanid. 2,5 g β -(4-Oxyphenyl)-brenztraubensäureoxim werden mit 12 ccm Essigsäureanhydrid erwärmt, wobei kräftige CO_2 -Entwicklung eintritt. Danach wird die Lösung 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht und anschließend unter vermindertem Druck das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in 40 ccm Benzol aufgenommen, mit Wasser, dann mit 1%iger Natriumbicarbonatlösung, schließlich wieder mit Wasser gewaschen und mit geblühtem Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung

des Benzols unter vermindertem Druck wird der Rückstand in einem Säbelkolben bei einer Badtemp. von 180° und einem Druck von 1 Torr destilliert. Ausbeute 1,7 g (= 76%) vom Schmp. 50°.

4-Oxy-phenylelessigsäure. 1,3 g 4-Acetoxy-benzylcyanid werden in 13 cm Äthanol gelöst, mit 2 g KOH in 12 cm Wasser versetzt und 10 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde filtriert, unter vermindertem Druck stark eingeengt, gekühlt und mit 10 cm Salzsäure (1 : 1) angesäuert. Der ausfallende dichte, schwach gelbliche Niederschlag wird nach guter Kühlung abgesaugt und über festem KOH getrocknet. Ausbeute 0,9 g (= 80%) vom Schmp. 151 bis 152°.

Sublimation bei 1 Torr und 160° Badtemp. erhöht den Schmp. auf 153°, ist aber für die Weiterverarbeitung nicht notwendig.

Zusammenfassung.

Die Synthese des d,l-Coclaurins wird beschrieben. Für das Ausgangsprodukt, das 4-Oxy-3-methoxy- β -phenyläthylamin wird eine verbesserte Arbeitsvorschrift angegeben. Die 4-Oxyphenylelessigsäure, die als Zwischenprodukt notwendig war, wurde auf zwei neuen Wegen hergestellt.