Synthetische Versuche in der Morphinreihe.

I. Mitteilung: Synthese des
d,l-3-Acetamino-7,8-dimethoxytetralon-(2).

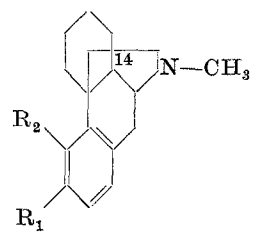
Von
R. Schwarz und **K. Capek.**

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Wien.

(Eingelangt am 31. März 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 23. April 1953.)

d,l-3-Acetamino-7,8-dimethoxytetralon-(2) (VI) soll als Ausgangsprodukt für eine Synthese der Morphinalkaloide verwendet werden. Es wird ein Weg zur Darstellung dieser Verbindung beschrieben.

Seit dem großen Erfolg, den *R. Grewe* im Jahre 1946 mit der Synthese des N-Methylmorphinans[1] (Ia) und später des Tetrahydrodesoxycodeins[2] (Ib) erringen konnte, hat die Bearbeitung des Problems der Totalsynthese der Morphinalkaloide einen neuen Aufschwung genommen. Einerseits fand der von *Grewe* gefundene Weg wegen seiner relativen technischen Einfachheit bald in die pharmazeutische Industrie Eingang, welche seither eine Reihe von substituierten Morphinanen mit meist guter, manchmal sogar günstigerer pharmakologischer Wirkung, als sie das Morphin selbst besitzt, hergestellt hat[3]. Anderseits war aber die Hoffnung auf eine völlige Klärung der noch offenen Fragen hinsichtlich der Konstitution der Morphinalkaloide dadurch nicht erfüllt worden. Aus



I

a $R_1 = R_2 = H$
b $R_1 = OCH_3$, $R_2 = OH$

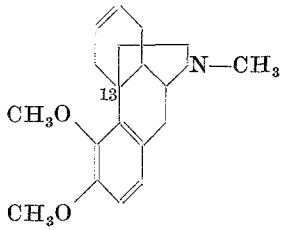
[1] *R. Grewe*, Naturwiss. **33**, 333 (1946); Ber. dtsch. chem. Ges. **81**, 279 (1948).

[2] *R. Grewe, A. Mondon* und *E. Nolte*, Ann. Chem. **564**, 161 (1949).

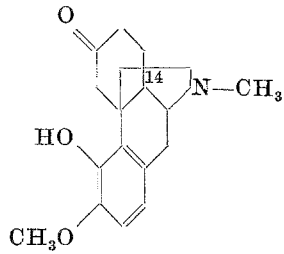
[3] Vgl. z. B. *O. Schnider* und *A. Grüssner*, Helv. Chim. Acta **32**, 821 (1949). — *O. Schnider* und *J. Hellerbach*, ibid. **33**, 1437 (1950).

diesem Grunde ist seither eine Reihe von Forschern bemüht, „konstitutionsbeweisende" Synthesewege zu finden[4]. Hier ist besonders eine von *M. Gates* und Mitarbeitern[5] ausgearbeitete Synthese des N-Methyl-isomorphinans (mit Ia an C_{14} epimer) und dessen Derivate, darunter auch des rac. β-Δ^6-Dihydrodesoxycodein-methyläthers (II)[6], dessen UR-Spektrum mit einem aus β-Dihydrothebainon (III, mit Dihydrothebainon am C_{14} epimer) hergestellten optisch-aktiven β-Δ^6-Dihydrodesoxycodein-methyläther identisch war.

Da die Synthese über offenbar eindeutig verlaufende Zwischenstufen führt, ist damit allem Anschein nach der bis dahin noch fehlende direkte Beweis für den Sitz der Äthylaminbrücke an C_{13} erbracht worden.



II



III

Vor kurzem haben nun *Gates* und *Tschudi* mitgeteilt[7], daß ihnen auch die Zerlegung des rac. II in die optischen Antipoden und, ausgehend von der d-Form desselben, die Weiterführung der Synthese bis zum Codein (IV) geglückt sei.

Der von uns geplante Weg geht aus vom 3-Acetamino-7,8-dimethoxy-tetralon-(2) (VI), dessen Synthese in der vorliegenden Arbeit beschrieben wird, und soll zunächst zum Thebainon (Va) [bzw. dessen Methyläther (Vb)] führen, von dem aus man, wie *Schöpf* und *Pfeiffer*[8] schon 1930 gezeigt haben, leicht zu Derivaten des Codeins kommen kann.

Derivate des β-Tetralons als Ausgangsprodukte für Synthesen auf diesem Gebiete sind bereits auch von anderen Autoren verwendet worden[9].

---

[4] *J. A. Barltrop*, J. Chem. Soc. London **1947**, 399. — *E. C. Horning* und *R. U. Schock Jr.*, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 1359 (1949), sowie die dort zitierten früheren Arbeiten. — *M. D. Soffer*, *R. A. Stewart*, *J. C. Cavignol*, *H. E. Gellerson* und *E. A. Bowler*, ibid. **72**, 3704 (1950). — *C. F. Koelsch*, ibid. **73**, 2951 (1951). — *J. A. Barltrop* und *J. E. Saxton*, J. Chem. Soc. London **1952**, 1038.

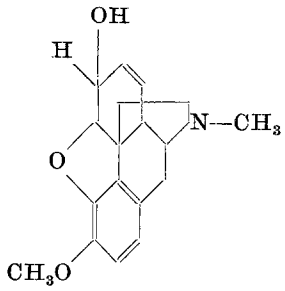
[5] *M. Gates* und *W. F. Newhall*, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 2261 (1948); Exper. **5**, 285 (1949). — *M. Gates*, ibid. **72**, 228 (1950). — *M. Gates*, *R. B. Woodward*, *W. F. Newhall* und *R. Künzli*, ibid. **72**, 1141 (1950).

[6] *M. Gates* und *G. Tschudi*, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 4839 (1950).

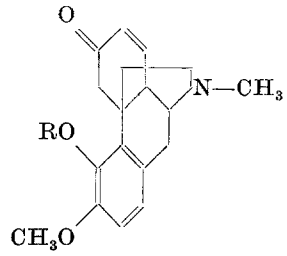
[7] *M. Gates* und *G. Tschudi*, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 1109 (1952).

[8] *C. Schöpf* und *T. Pfeiffer*, Ann. Chem. **483**, 157 (1930).

[9] *R. Ghosh* und *R. Robinson*, J. Chem. Soc. London **1944**, 506. — *J. A.*



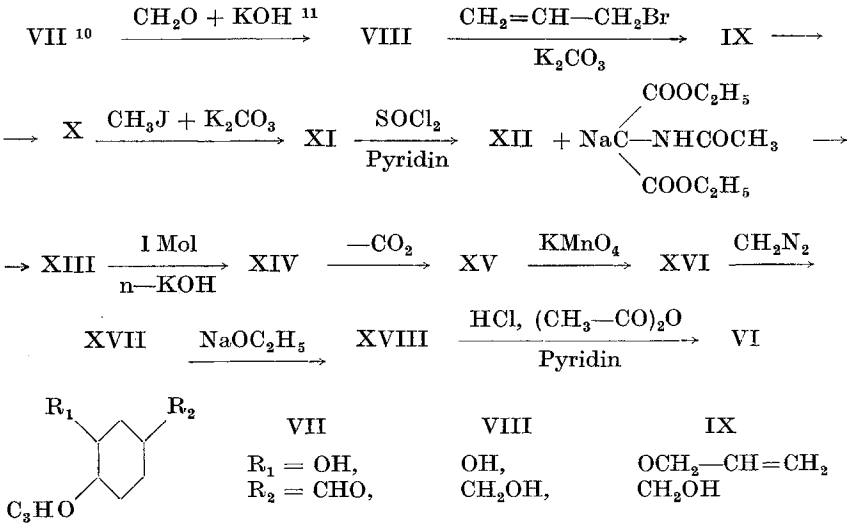
IV



V

a R = H
b R = CH_3

Sie enthielten allerdings keinen Stickstoff. Es konnte daher die von ihnen vorwiegend benützte einfache Darstellungsmethode für diese Substanzen, nämlich die Hydrierung entsprechender Naphthalinderivate, in unserem Falle nicht angewendet werden, da ein geeignetes stickstoffhaltiges Naphthalinderivat nicht leicht zugänglich und die Hydrierung desselben zu dem gewünschten Produkt kaum aussichtsreich erschien. So wurde zur Herstellung des Tetralons folgender Weg eingeschlagen:

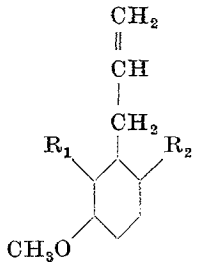


VII	VIII	IX
R_1 = OH, R_2 = CHO,	OH, CH_2OH,	$OCH_2—CH=CH_2$ CH_2OH

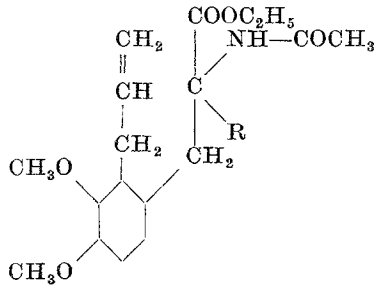
Barltrop, ibid. **1947**, 399. — *M. D. Soffer* und Mitarbeiter, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 3704 (1950). — *J. A. Barltrop* und *J. E. Saxton*, J. Chem. Soc. London **1952**, 1038.

[10] Das als Ausgangsmaterial verwendete Isovanillin wurde nach *R. Schwarz* und *K. Capek* [Mh. Chem. **83**, 883 (1952)] hergestellt.

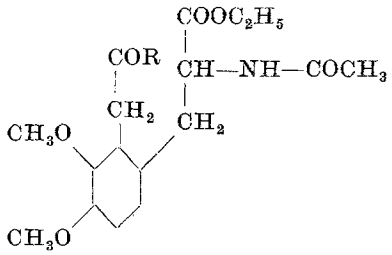
[11] *D. Davidson* und *M. T. Bogert*. J. Amer. Chem. Soc. **57**, 905 (1935).



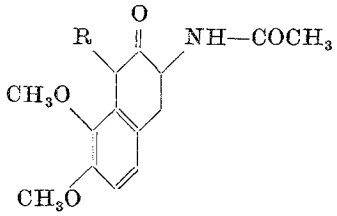
X	XI	XII
R_1 = OH, R_2 = CH_2OH,	OCH_3, CH_2OH,	OCH_3 CH_2Cl



XIII	XIV	XV
R = $COOC_2H_5$,	COOH,	H



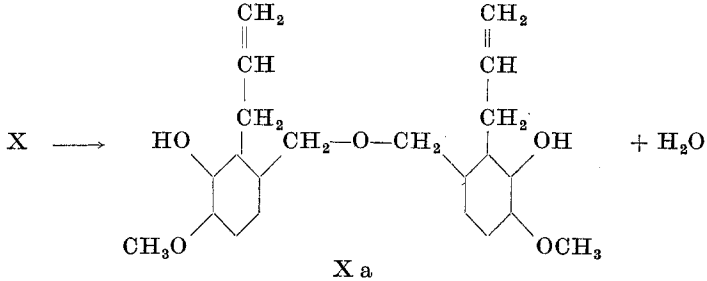
XVI	XVII
R = OH,	OCH_3



XVIII	VI
R = $COOCH_3$,	H

Bei der Umlagerung des Allyläthers IX in die C-Allylverbindung X treten dadurch Verluste auf, daß bei der hohen Reaktionstemperatur zwischen zwei Molekülen von X Wasserabspaltung unter Bildung des Dibenzyläthers Xa eintritt, und zwar in um so größerem Ausmaße, je länger das Erhitzen andauert. Da die Allylumlagerung bei etwa 260° sehr rasch und mit erheblicher Wärmeentwicklung verläuft, muß zur Unterdrückung der unerwünschten Nebenreaktion rasch gekühlt werden. Dies gelingt in befriedigender Weise nur bei Ansätzen von höchstens

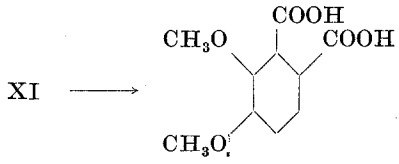
10 g, aber auch dann läßt sich die Bildung des Äthers Xa nicht ganz vermeiden.



X a

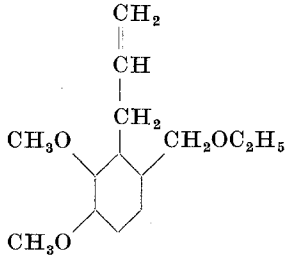
Die Methylierung des phenolischen Hydroxyls in X gelang mit fast quantitativer Ausbeute mit Methyljodid und trockenem K_2CO_3 in Methanol.

Zur Prüfung, ob die Allylgruppe bei der Umlagerung tatsächlich in die o-Stellung zur OH-Gruppe gewandert und somit ein Derivat der Hemipinsäurereihe entstanden war, wurde der Methyläther XI mit Permanganat zur Dicarbonsäure XIa oxydiert, welche durch den Schmelzpunkt ihres N-Methylimids und an der Blaufärbung, welche die Lösung ihres Entmethylierungsproduktes mit Eisen(III)-chlorid gab, einwandfrei als Hemipinsäure erkannt werden konnte.



XI a

Die Umsetzung des Acetaminomalonesters mit dem Benzylchlorid XII mußte in Dioxanlösung durchgeführt werden, da sich in alkoholischer Lösung fast ausschließlich der Äthyläther XIIa bildete.

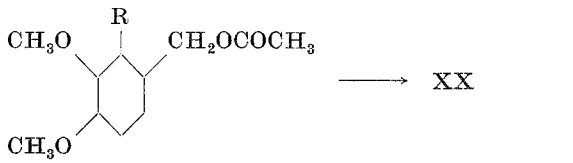


XII a

Der Alkyl-acetaminomalonester XIII ließ sich mit einem Äquivalent 1 n Kalilauge in verd. alkohol. Lösung in wenigen Minuten verseifen und die so erhaltene Estersäure XIV durch Erhitzen im Vakuum leicht zu XV decarboxylieren.

Die Oxydation der Allylgruppe in XV zur Carbonsäure XVI gelang mit überraschend guter Ausbeute in Anlehnung an die seinerzeit von *A. Klemenc*[12] benützte Methode unter Anwendung von Kaliumpermanganat.

Wir hatten die Brauchbarkeit dieses Verfahrens vorher an einer einfacher gebauten Substanz derselben Reihe, dem 2-Allyl-3,4-dimethoxybenzylacetat (XIX) untersucht, wobei die Carbonsäure XX entstand.

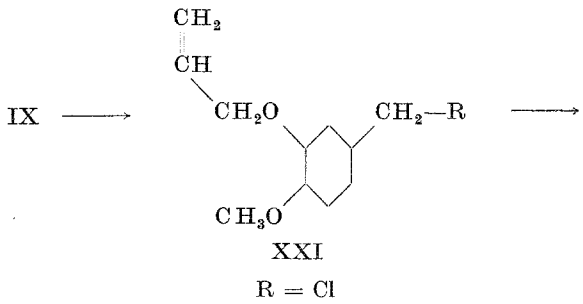


XIX

R = CH_2—CH=CH_2 R = CH_2—COOH

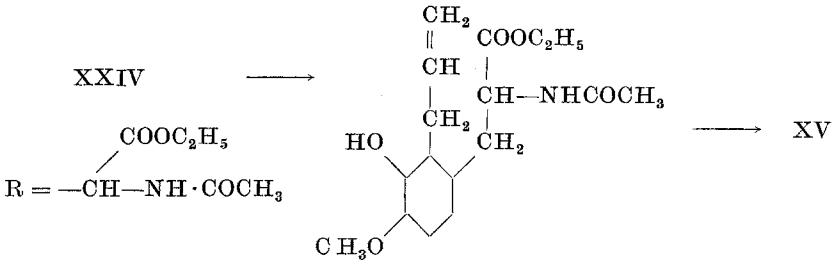
Hingegen verliefen alle Versuche mit Ozon, das in mehreren ähnlichen Fällen[13] mit gutem Erfolg verwendet worden ist, vollkommen negativ.

Eine Abänderung der Reaktionsfolge der ganzen Synthese gemäß folgendem Reaktionsschema,



[12] *A. Klemenc*, Mh. Chem. **33**, 382 (1912).

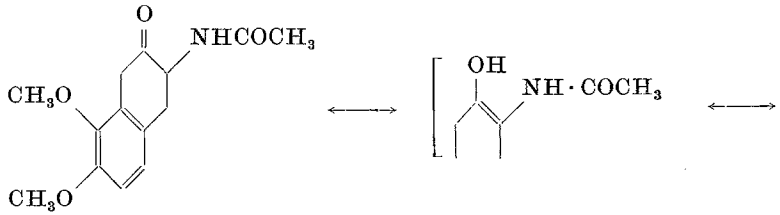
[13] *F. Mauthner*, J. prakt. Chem. **148**, 95 (1937). — *A. A. L. Challis* und *G. R. Clemo*, J. Chem. Soc. London **1947**, 1694, 1695.



wodurch womöglich eine Verbesserung einzelner Reaktionsstufen erreicht werden sollte, erwies sich als undurchführbar, da bei den Versuchen zur Umlagerung von XXIV in XXV Zersetzung eintrat.

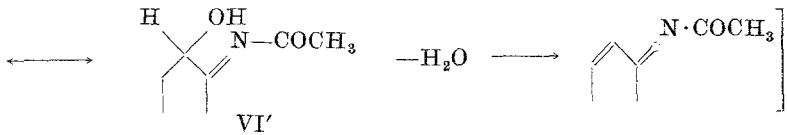
Die *Dieckmann*-Kondensation des Dicarbonsäureesters XVII mit Natriumäthylat in Benzol lieferte den Tetraloncarbonsäureester XVIII in 32%iger Ausbeute. Derselbe besitzt erheblich saure Natur und ist auch in Bicarbonat etwas löslich. Beim Kochen mit verdünnter Säure erleidet er Ketonspaltung, wobei gleichzeitig auch die Acetylgruppe am Stickstoff verseift wird.

Die Gewinnung der freien Base war nicht möglich. Sie wurde daher neuerlich acetyliert und nach Destillation im Hochvakuum ein gelbes Öl erhalten. Von diesem konnte eine in farblosen Blättchen kristallisierende Substanz vom Schmp. 183 bis 184° und der Zusammensetzung $C_{14}H_{15}O_3N$ abgetrennt werden. Der Tetralonblautest nach *Cornforth*[14] war negativ, dagegen nach saurer Hydrolyse die Azofarbstoffprobe auf primäre aromatische Amine positiv. Daraus ergibt sich für die Substanz als nächstliegende Konstitutionsformel die eines 3-Acetamino-7,8-dimethoxy-naphthalins (XXVI), dessen Entstehung aus dem Tetralon VI sich als Wasserabspaltung aus der mesomeren Grenzform VI′ erklären läßt.

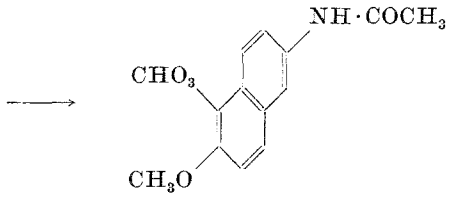


XVI

[14] *J. W. Cornforth, R. H. Cornforth* und *R. Robinson*, J. Chem. Soc. London **1942**, 690.



VI'



XXVI

Das in Lösung gebliebene Tetralon VI wurde neuerdings im Hochvakuum destilliert und als gelbes Öl erhalten. Es gab einen stark positiven Tetralonblautest.

Experimenteller Teil[15].

Isovanillinalkohol (VIII).

150,0 g rohes Isovanillin[16] wurden mit 90 ccm Methanol und 140 ccm 40%iger Formaldehydlösung unter Rühren auf 65 bis 70° erwärmt, bis Lösung eingetreten war. Nun wurden 480 g 50%ige KOH-Lösung zugesetzt, wobei die Innentemp. unter 70° gehalten wurde, die Lösung hierauf $2^1/_2$ Stdn. bei dieser Temp. belassen und schließlich noch $^3/_4$ Stdn. gekocht, alsdann im Vak. vom Methanol befreit, abgekühlt und mit 6 n HCl angesäuert. Der auf diese Weise abgeschiedene rohe Isovanillinalkohol wurde getrocknet und hierauf zur Trennung von wenig beigemengtem Isovanillin im Soxhlet mit Chloroform extrahiert, in welchem er zum Unterschied von diesem nur wenig löslich ist[16].

Ausbeute 108,0 g Isovanillinalkohol, das sind 71% d. Th., farblose, derbe Nadeln, Schmp. 132°.

3-Allyloxy-4-methoxy-benzylalkohol (IX).

50,0 g Isovanillinalkohol (VIII) wurden mit 40,0 g Allylbromid (25% Überschuß) und 40,0 g wasserfreiem K_2CO_3 (10% Überschuß) in 60 ccm Aceton 6 Stdn. gekocht[17]. Danach wurde das Reaktionsgemisch bis zur Lösung des Niederschlages mit Wasser versetzt, mit viel Äther aufgenommen

---

[15] Alle Schmelzpunkte sind mit dem Mikroschmelzpunktsapparat nach *Kofler* bestimmt. Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium des I. Chemischen Institutes der Universität Wien unter der Leitung von Dr. *H. Wagner* ausgeführt.

[16] Die diesbezügliche Angabe in *Beilsteins* Handbuch der organischen Chemie E II, 6, S. 1083, ist unrichtig.

[17] Da bei Verarbeitung größerer Mengen von VIII die Reaktion oft zu stürmisch verläuft, darf anfangs nur vorsichtig erwärmt werden und ist bei beginnender Umsetzung zu kühlen.

und die äther. Lösung mit NaOH und Wasser gewaschen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand im Vak. destilliert.

$Sdp._{0,1}$ 130°, farbloses, dickliches Öl, Ausbeute 54,0 g, das sind 86% d. Th.

$C_{11}H_{14}O_3$ (194,22). Ber. OCH_3 31,96. Gef. OCH_3 31,74.

(OC_3H_5 mitbest. und als OCH_3 gerechnet).

2-Allyl-3-oxy-4-methoxy-benzylalkohol (X).

Die Umlagerung wurde in Anteilen zu je 5 bis 10 g Substanz durchgeführt, z. B.:

8,0 g 3-Allyloxy-4-methoxy-benzylalkohol wurden in einer Eprouvette über freier Flamme rasch auf ungefähr 200° erhitzt und hierauf vorsichtig weiter erwärmt, bis eine Temp. von 220 bis 230° erreicht war. Hier begann die Innentemp. unter Aufsieden der Flüssigkeit stark anzusteigen und die Lösung mußte durch Umschütteln so abgekühlt werden, daß eine Temp. von 255 bis 260° nicht überschritten wurde. Die Flüssigkeit wurde nun zirka 1 Min. lang auf dieser Temp. gehalten und danach durch Umgießen in ein Becherglas rasch abgekühlt, wobei sie zu einer kristallinen Masse erstarrte; aus Xylol farblose Nadeln vom Schmp. 87 bis 88°.

Ausbeute 4,7 g.

Aus der Mutterlauge wurden nach längerem Stehen noch weitere 0,5 g isoliert. Sie hinterließ nach Abdestillieren des Xylols 2,7 g eines braunen Öles. Die Aufarbeitung desselben ergab 0,7 g unverändertes IX (laugeunlöslich), 1,7 g laugelöslichen Anteil, daraus durch Hochvak.-Destillation (0,01 Torr, Luftbadtemp. 125 bis 130°) 0,9 g C-Allyl-verbindung X und 0,8 g 2,2′-Diallyl-3,3′-dioxy-4,4′-dimethoxy-dibenzyläther (Xa) (0,01 Torr, Luftbadtemp. 210 bis 220°) als dickes farbloses Öl.

Gesamtausbeute an C-Allyl-verbindungen 5,6 g, das sind 70% d. Th.

Analyse von X:

$C_{11}H_{14}O_3$ (194,22). Ber. C 68,02, H 7,27, OCH_3 15,98.
Gef. C 68,04, H 7,20, OCH_3 16,03.

Analyse von Xa:

$C_{22}H_{26}O_5$ (370,43). Ber. C 71,33, H 7,08. Gef. C 71,14, H 6,85.

2-Allyl-3,4-dimethoxy-benzylalkohol (XI).

Eine Lösung von 25,0 g X in 70 ccm wasserfreiem Methanol wurde mit 25,0 g Methyljodid (40% Überschuß) und 19,5 g feingepulvertem, wasserfreiem K_2CO_3 (10% Überschuß) 10 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Danach wurde das überschüssige Methyljodid und der größte Teil des Methanols abdestilliert, der Rückstand bis zur völligen Lösung des Niederschlages mit Wasser versetzt, mit viel Äther ausgeschüttelt und die äther. Lösung mit Lauge und Wasser gewaschen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels blieb ein Öl zurück, das in der Kälte zu einem Kristallbrei erstarrte. Die erhaltene Substanz war für die weitere Verarbeitung genügend rein. Sie kann aus einem Gemisch von wenig Xylol und Petroläther umkristallisiert werden.

Lange, farblose Nadeln, Schmp. 46,5°. Ausbeute 25,7 g, das sind 96% d. Th.

$C_{12}H_{16}O_3$ (208,25). Ber. OCH_3 29,80. Gef. OCH_3 29,64.

Oxydation zur Hemipinsäure (XIa).

5,0 g XI wurden in 400 ccm Wasser und 40 ccm 2 n NaOH suspendiert und in der Siedehitze mit einer heißen, 5%igen Lösung von 26,0 g $KMnO_4$ (zirka 3% Überschuß) versetzt, bis dessen Farbe bestehen blieb. Nach üblicher Aufarbeitung und Umkristallisieren der rohen Säure aus heißem Wasser wurden 1,6 g Hemipinsäure erhalten. Zur Identifizierung wurde sie in das N-Methylimid übergeführt: 1,0 g mit 10 g 25%iger Methylaminlösung zur Trockene eingedampft, der Rückstand kurze Zeit auf 200° erhitzt, ergab bei der Destillation im Vak. (13 Torr, Luftbadtemp. 190 bis 200°) eine gelbe kristalline Masse, die, aus wenig heißem Wasser umkristallisiert, 0,7 g farblose Nadeln vom Schmp. 168 bis 169°[18] lieferte.

2-Allyl-3,4-dimethoxy-benzylchlorid (XII).

In eine Lösung von 17,0 g XI in 7,0 g Pyridin wurden unter Eiskühlung 10,0 g Thionylchlorid (2 bis 3 Tropfen pro Sek.) eingetragen und hierauf noch 3 Stdn. bei Zimmertemp. stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde mit verd. Salzsäure versetzt, ausgeäthert, die äther. Lösung mit Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen und nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels der Rückstand im Vak. destilliert. Er ging nach einem sehr kleinen Vorlauf bei 126° und 0,7 Torr als farbloses, dickliches Öl über.

Ausbeute 15,2 g, das sind 82% d. Th.

$C_{12}H_{15}O_2Cl$ (226,70). Ber. OCH_3 27,38. Gef. OCH_3 27,11.

3-Allyloxy-4-methoxy-benzylchlorid (XXI).

17,0 g des Benzylalkohols IX wurden mit 7,0 g Pyridin und 10,8 g Thionylchlorid, wie oben angegeben, behandelt. Destillation (0,37 Torr, Luftbadtemp. 105 bis 110°) ergab ein farbloses Öl.

Ausbeute 14,8 g, das sind 79% d. Th.

$C_{11}H_{13}O_2Cl$ (212,67). Ber. OCH_3 29,19. Gef. OCH_3 28,88.

(OC_3H_5 mitbest. und als OCH_3 gerechnet.)

2-Allyl-3,4-dimethoxy-benzylacetat (XIX).

10,5 g des Benzylalkohols XI wurden mit einer Mischung von 18,0 g Essigsäureanhydrid und 100 ccm Pyridin 1 Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Pyridins und Essigsäureanhydrids im Vak. wurde der Rückstand mit verd. Salzsäure versetzt, in Äther aufgenommen und nach Waschen der äther. Lösung mit Natriumcarbonatlösung und Wasser der Äther abdestilliert. Die Destillation ergab ein farbloses, bei 0,3 Torr, Luftbadtemp. 100 bis 110° übergehendes Öl.

Ausbeute 11,0 g, das sind 87% d. Th.

$C_{14}H_{18}O_4$ (250,28). Ber. OCH_3 24,80. Gef. OCH_3 24,92.

Amino-malonsäurediäthylester-hydrochlorid.

30,0 g Isonitroso-malonsäurediäthylester wurden in einer Lösung von 3,7 g Na in 400 ccm absol. Alkohol gelöst und hierauf ein kräftiger Strom von trockenem H_2S eingeleitet, wobei sich die Lösung unter starker Er-

[18] Schmp. des N-Methyl-hemipinsäureimides 168° (*Beilstein* **21**, S. 627). Schmp. des N-Methyl-metahemipinimides 266 bis 267° (*Beilstein* E I, **21**, S. 478).

wärmung rot färbte. Das Einleiten wurde bis zum völligen Erkalten des Reaktionsgemisches fortgesetzt (mindestens 3 Stdn.) und hernach die Lösung unter Kühlung mit trockenem HCl gesättigt (4 bis 6 Stdn.). Der Niederschlag von Schwefel und Natriumchlorid wurde abgesaugt, das Filtrat im Vak. stark eingeengt und schließlich der Rückstand zur vollständigen Fällung des Chlorhydrates mit absol. Äther versetzt. Es wurde auf einer Nutsche gesammelt, mit Äther gewaschen und getrocknet.

Ausbeute 27,0 g, das sind 80% d. Th.

Acetamino-malonsäurediäthylester[19].

27,0 g Amino-malonsäureester-chlorhydrat wurden in 100 ccm Pyridin gelöst, mit einer Mischung von 40,0 g Essigsäureanhydrid und 150 ccm Pyridin versetzt und 1 Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Pyridins und Essigsäureanhydrids im Vak. wurde der Rückstand in 150 ccm Chloroform aufgenommen und unter Kühlung bis zur Sättigung Ammoniak eingeleitet (zirka 1 Std.). Das hierbei ausgeschiedene Ammonchlorid wurde abgesaugt, der Niederschlag mit wenig Chloroform gewaschen und hierauf Chloroform und Pyridin im Vak. abdestilliert. Aus dem Rückstand konnte durch Destillation (0,1 Torr, Luftbadtemp. 100°), nachfolgendes Umkristallisieren des Destillates aus wenig Aceton und Waschen des Niederschlages mit etwas Äther der Acetaminomalonester in farblosen Kristallen vom Schmp. 95 bis 96° erhalten werden.

Ausbeute 22,7 g, das sind 82% d. Th.

d,l-α-Acetamino-α-carbäthoxy-β-(2-allyl-3,4-dimethoxyphenyl)-propionsäureäthylester (XIII).

7,6 g Na wurden unter Xylol pulverisiert und nach Abgießen des Xylols mit 800 ccm absol. Dioxan und 73,0 g Acetamino-malonsäureester versetzt. Die Mischung wurde hierauf 16 Stdn. bei einer Temp. von 92° gut gerührt, danach die gelbbraune Suspension mit 80,0 g Chlorid XII versetzt und im Ölbade weitere 19 Stdn. bei 108° und schließlich 3 Stdn. bei 125° gerührt. Nach Absaugen vom gebildeten Natriumchlorid wurde das Dioxan im Vak. abdestilliert und der Rückstand aus viel verd. Alkohol umkristallisiert.

Ausbeute an Rohprodukt 112,1 g, das sind 78% d. Th.

Die Substanz war für die weitere Verarbeitung genügend rein. Zur vollständigen Reinigung kann man den nach Verdampfen des Dioxans erhaltenen Rückstand auch im Hochvak. (0,02 Torr, 160 bis 170°) destillieren: gelbliches, zähes Öl, das in der Kälte zu einer weißen Kristallmasse erstarrt. Aus verd. Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 89 bis 90°.

$C_{21}H_{29}O_7N$ (407,45). Ber. C 61,90, H 7,17, N 3,44.
Gef. C 62,01, H 7,22, N 3,47.

Beim Arbeiten in alkohol. Lösung entstand ausschließlich der 2-Allyl-3,4-dimethoxy-benzyläther (XIIIa), welcher bei 0,3 Torr und 110 bis 115° Luftbadtemp. als farbloses, leicht bewegliches Öl überging.

$C_{14}H_{20}O_3$ (236,30). Ber. OCH_3 39,40. Gef. OCH_3 39,14.

(OC_2H_5 mitbestimmt und als OCH_3 gerechnet.)

[19] Einfacher, besonders zur Herstellung von größeren Mengen dieses Präparats, ist das von *L. Light* & Co., Ltd., und *H. J. F. Weiß* angegebene Verfahren, Brit. P. 583307 (1946), Chem. Abstr. **1947**, 2747 f, liefert jedoch geringere Ausbeuten.

d,l-α-Acetamino-α-carbäthoxy-β-(3-allyloxy-4-methoxyphenyl)-propionsäureäthylester (XXII).

0,7 g Na-Pulver, in 70 ccm Dioxan mit 6,8 g Acetamino-malonester, wie oben angegeben, behandelt, hierauf 6,8 g Chlorid XXI zugegeben und, wie bereits beschrieben, aufgearbeitet, ergab nach Umkristallisation aus verd. Alkohol 5,2 g farblose Blättchen vom Schmp. 115 bis 116°.

$C_{20}H_{27}O_7N$ (393,43). Ber. OCH_3 31,55. Gef. OCH_3 31,26.

(OC_2H_5 und OC_3H_5 mitbestimmt und als OCH_3 gerechnet.)

d,l-α-Acetamino-α-carboxy-β-(2-allyl-3,4-dimethoxyphenyl)-propionsäureäthylester (XIV).

50,5 g Ester XIII wurden in 60 ccm Alkohol gelöst, mit 1 Äquiv. 2 n NaOH (62,0 ccm) versetzt und bei Zimmertemp. gut umgeschüttelt, wobei nach zirka 10 Min. Lösung eintrat. Die alkalische Lösung mit der 3fachen Menge Wasser verdünnt, zur Entfernung von Nebenprodukten einmal mit Äther ausgeschüttelt und durch Einleiten eines Luftstromes von gelöstem Äther befreit, ergab nach dem Ansäuern mit 6 n HCl einen zunächst öligen Niederschlag, der beim Stehen in der Kälte fest wurde.

Ausbeute an Rohprodukt 38,6 g, das sind 82% d. Th.

Zur Analyse wurde die Substanz durch Umkristallisieren aus verd. Alkohol gereinigt. Farblose Nadeln, Schmp. je nach Schnelligkeit des Erhitzens 125 bis 130° (Zers.).

$C_{19}H_{25}O_7N$ (379,40). Ber. C 60,15, H 6,65. Gef. C 60,04, H 6,51.

d,l-α-Acetamino-α-carboxy-β-(3-allyloxy-4-methoxyphenyl)-propionsäureäthylester (XXIII).

3,9 g Ester XXII, in 5 ccm Alkohol gelöst, mit 1 Äquiv. 2 n NaOH (5,0 ccm) versetzt und wie oben aufgearbeitet, ergab nach dem Umkristallisieren aus verd. Alkohol 2,8 g farblose Tafeln, Schmp. je nach Schnelligkeit des Erhitzens 130 bis 135° (Zers.).

d,l-α-Acetamino-β-(2-allyl-3,4-dimethoxyphenyl)-propionsäureäthylester (XV).

36,5 g des Halbesters XIV wurden im Wasserstrahlvak. im Ölbad auf 125 bis 130° erhitzt, bis die CO_2-Entwicklung beendet war. Hochvak.-Destillation des Rückstandes (0,05 Torr, Luftbadtemp. 160 bis 165°) ergab ein gelbliches, zähes Öl, das bei längerem Stehen erstarrte. Aus verd. Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 84 bis 85°.

Ausbeute 31,5 g, das sind 98% d. Th.

$C_{18}H_{25}O_5N$ (335,39). Ber. C 64,46, H 7,51, OCH_3 27,76.
Gef. C 64,18, H 7,32, OCH_3 27,91.

(OC_2H_5 mitbestimmt und als OCH_3 gerechnet.)

d,l-α-Acetamino-β-(3-allyloxy-4-methoxyphenyl)-propionsäureäthylester (XXIV).

2,0 g des Halbesters XXIII, wie oben beschrieben, decarboxyliert, ergaben

nach dem Umkristallisieren aus verd. Alkohol 1,7 g farblose Nadeln vom Schmp. 101 bis 102°.

$C_{17}H_{23}O_5N$ (321,36). Ber. OCH_3 28,97. Gef. OCH_3 28,65.

(OC_2H_5 und OC_3H_5 mitbest. und als OCH_3 gerechnet.)

Versuch zur Umlagerung von XXIV in d,l-α-Acetamino-β-(2-allyl-3-oxy-4-methoxyphenylpropionsäureäthylester (XXV); 1,0 g des Esters XXIV wurde in einer Eprouvette rasch auf zirka 220° erhitzt und hierauf vorsichtig bis 255° erwärmt. Das dunkel gefärbte Reaktionsprodukt wurde in Lauge aufgenommen, durch Ausschütteln mit Äther vom laugeunlöslichen Anteil befreit. Beim Ansäuern mit verd. Salzsäure schieden sich nur geringe Mengen harziger Flocken aus, aus denen keine brauchbare Substanz erhalten werden konnte.

d,l-α-Acetamino-β-(2-carboxymethyl-3,4-dimethoxyphenyl)-propionsäure-äthylester (XVI).

15 g des Esters XV in 1500 ccm Wasser und 11,2 g Eisessig suspendiert und bei 80 bis 90° eine 5%ige Lösung von 26,0 g $KMnO_4$ im Verlauf von $^1/_4$ Std. zugetropft. Nach Absaugen vom ausgeschiedenen Braunstein und Eindampfen der wäßr. Lösung im Vak. wurde der Rückstand mit $NaHCO_3$-Lösung in der Kälte einige Zeit digeriert, hierauf zur Entfernung von Neutralstoffen einmal mit Äther ausgeschüttelt und nach starkem Ansäuern mit 6 n HCl neuerlich mit viel Äther extrahiert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Aceton-Petroläther umkristallisiert. Breite, farblose Nadeln vom Schmp. 143 bis 144°.

Ausbeute 7,1 g, das sind 45% d. Th.

$C_{17}H_{23}O_7N$ (353,36). Ber. C 57,78, H 6,56. Gef. C 57,65, H 6,53.

2-Carboxymethyl-3,4-dimethoxy-benzylacetat (XX).

Eine Suspension von 1,5 g der Verbindung XIX, in 250 ccm Wasser und 2 ccm Eisessig bei 85 bis 90° mit einer 5%igen Lösung von 3,3 g $KMnO_4$ (5% Überschuß) versetzt und wie oben aufgearbeitet, ergab nach dem Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther 0,5 g farblose Nadeln vom Schmp. 127 bis 128°.

$C_{13}H_{16}O_6$ (268,26). Ber. OCH_3 23,14. Gef. OCH_3 23,37.

d,l-α-Acetamino-β-(2-carbomethoxymethyl-3,4-dimethoxyphenyl)-propionsäureäthylester (XVII).

10,0 g der Säure XVI, in etwas Äther suspendiert, gaben beim vorsichtigen Eintragen einer aus 35,0 g Nitrosomethylharnstoff hergestellten äther. Diazomethanlösung nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Umkristallisieren des Ätherrückstandes aus Xylol-Petroläther 8,7 g bei 66 bis 67° schmelzende Prismen.

$C_{18}H_{25}O_7N$ (367,39). Ber. OCH_3 33,79. Gef. OCH_3 33,43.

(OC_2H_5 mitbestimmt und als OCH_3 gerechnet.)

d,l-2-Keto-3-acetamino-7,8-dimethoxy-tetrahydronaphthalin-1-carbonsäure-methylester (XVIII).

1,08 g Na wurden in 25 ccm wasserfreiem Methanol gelöst, hierauf der überschüssige Methylalkohol abgedampft und die letzten Alkoholmengen

nach Zusatz von etwas Xylol im Vak. entfernt. Das zurückbleibende Natriummethylat wurde in 500 ccm wasserfreiem Benzol aufgenommen und hierauf unter gleichzeitigem Durchleiten von Stickstoff der in wenig Benzol gelöste Ester XVII (8,6 g) zugegeben. Nach 2stündigem Rühren bei Zimmertemp. wurde das Benzol im Vak. abdestilliert, der Rückstand in Eiswasser aufgenommen, einmal mit Äther ausgeschüttelt und die wäßr. Lösung nach dem Ansäuern mit 6 n HCl neuerlich mit Äther extrahiert. Waschen der äther. Lösung mit etwas $NaHCO_3$-Lösung, Abdestillieren des Lösungsmittels und Umkristallisieren des Rückstandes aus Benzol-Petroläther lieferte 1,8 g farblose Prismen. Aus der mit HCl angesäuerten Bicarbonatlösung konnten noch weitere 0,8 g Substanz isoliert werden.

Gesamtausbeute 2,6 g, das sind 32,5% d. Th. Die Substanz, in wenig Alkohol gelöst, gab mit $FeCl_3$ Grünfärbung, die bald fast rein blau wurde und beim Verdünnen mit Alkohol längere Zeit bestehen blieb. In verd. alkohol. Lösung Gelbgrünfärbung erst nach einiger Zeit. Tetralonblautest nach *J. W. Cornforth*[14] negativ.

Die Substanz kristallisiert aus Benzol-Petroläther mit $^1/_2$ Mol Kristallbenzol. Schmp. je nach Schnelligkeit des Erhitzens zwischen 104 und 110°. Beim weiteren Erhitzen erstarrt die Schmelze wieder und wird bei 136 bis 138° neuerlich flüssig.

Analyse der lufttrockenen Substanz:

$C_{16}H_{19}O_6N \cdot {}^1/_2\, C_6H_6$ (360,38). Ber. C 63,32, H 6,15, N 3,89, OCH_3 25,83.
Gef. C 62,83, H 6,00, N 3,56, OCH_3 25,74.

Analyse der bei 90° im Vak. getrockneten Substanz:

$C_{16}H_{19}O_6N$ (321,32). Ber. OCH_3 28,98. Gef. OCH_3 28,45.

Semicarbazon: Farblose Nadeln aus Wasser, Schmp. 182 bis 183°.

$C_{17}H_{22}O_6N_4 \cdot 1\, H_2O$ (396,39). Ber. C 51,51, H 6,10, N 14,14, OCH_3 23,49.
Gef. C 51,81, H 6,14, N 14,21, OCH_3 23,82.

d,l-2-Keto-3-acetamino-7,8-dimethoxy-tetrahydronaphthalin (VI).

2,0 g des Esters XVIII wurden in 40 ccm Salzsäure 1 : 1 suspendiert und unter Durchleiten von Stickstoff so lange am Rückflußkühler gekocht, bis eine vorgelegte, wäßr. Lösung von Bariumhydroxyd nicht mehr getrübt wurde (zirka $^3/_4$ Stdn.). Die Lösung wurde nun im Vak. zur Trockene eingedampft, der Rückstand in einem Gemisch von 10 ccm Essigsäureanhydrid und 25 ccm Pyridin aufgenommen und 20 Min. am siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Pyridins und Essigsäureanhydrids wurde der Rückstand mit verd. Salzsäure versetzt, ausgeäthert, die äther. Lösung vorsichtig mit wenig 1 n Lauge und Wasser gewaschen und nach Abdestillieren des Lösungsmittels der Rückstand im Hochvak. (0,04 Torr, Luftbadtemp. 150 bis 165°) destilliert: 1,2 g gelbes, zähes Öl. Aufnehmen in Benzol und Versetzen mit Petroläther lieferte 0,4 g der Substanz XXVI. Aus verd. Alkohol farblose, unregelmäßig geformte Blättchen, Schmp. 183 bis 184°. Ab 155° Umwandlungserscheinung in eine andere Kristallform (6seitige Blättchen). Tetralonblautest (Schütteln mit alkohol. KOH unter Luftzutritt) negativ.

$C_{14}H_{15}O_3N$ (245,27). Ber. C 68,55, H 6,16, N 5,71.
Gef. C 67,51, H 5,92, N 5,72.

Die Mutterlauge wurde eingedampft und der Rückstand neuerlich im Hochvak. destilliert (0,02 Torr, Luftbadtemp. 145 bis 150°): 0,6 g gelbes Öl, Tetralonblautest intensiv blaurot. Die Substanz konnte nicht zum Kristallisieren gebracht werden.

$C_{14}H_{17}O_4N$ (263,28). Ber. C 63,86, H 6,48, OCH_3 23,57.
Gef. C 63,83, H 6,02, OCH_3 22,37.

Semicarbazon: Durch Kochen von 0,2 g mit Natriumacetat und Semicarbazidchlorhydrat in verd. alkohol. Lösung wenig farblose Nadeln, aus Wasser, Schmp. 175 bis 177°.

$C_{15}H_{20}O_4N_4$ (320,34). Ber. OCH_3 19,37. Gef. OCH_3 19,73.