

Chem. Ber. 63, 3029-3044 (1930)

Es ist seit längerer Zeit bekannt, daß die β -Aryl-äthylamine und -äthanolamine eine mehr oder weniger ausgesprochene erregende Wirkung auf das sympathische Nervensystem besitzen. Man hat diese Substanzen, zu denen Tyramin, Hordenin, Adrenalin und Ephedrin gehören, infolgedessen mit Recht unter dem Namen Sympathomimetica zusammengefaßt¹⁾.

Bei der ausgedehnten Kenntnis dieser Stoffklassen in chemischer und physiologischer Beziehung war es von besonderem Interesse, daß man noch auf eine ganz andere Wirkung eines Phenyl-äthylamins aufmerksam wurde. Späth²⁾ zeigte nämlich, daß das mexikanische Rauschgift Mezcalin ein [3.4.5-Trimethoxy-phenyl]-äthylamin ist. Beim Mezcalin, das in Kakteen der Anhalonium-Arten vorkommt, tritt die auch vorhandene sympathomimetische hinter einer eigentümlichen Rausch-Wirkung zurück³⁾. Nach Einnahme von $\frac{1}{10}$ — $\frac{2}{10}$ g Mezcalin tritt ein merkwürdiges Farben- und Formsehen auf, dem aber kein Umschlagen des euphorischen Zustandes folgt, wie man es nach Kokain- oder Haschisch-Genuß beobachtet.

Eine nähere pharmakologische und klinische Untersuchung⁴⁾ dieses interessanten Stoffes und die Erforschung seiner Beziehungen zu anderen Sympathomimeticis hängt vor allem von der Auffindung eines Weges ab, der laboratoriumsmäßig oder gar technisch wirklich gangbar ist und die Gewinnung einiger hundert Gramm Mezcalin ermöglicht. Sollte und konnte doch die einzige, bisher durchgeführte Synthese²⁾ weniger zur Mezcalin-Herstellung als zum Beweise seiner Konstitution dienen. Die neue Synthese mußte auch erlauben, Isomere des Mezcalins und Mono-, sowie Dimethoxyphenyl-äthylamine bequemer herzustellen; denn nur so kann man prüfen,

⁵⁾ Zerstört man die salpetrige Säure nach F. Sommer und H. Pincas, B. 48, 1966 [1915], mit Stickstoffwasserstoffsäure, so erhält man eine noch kräftigere Blaufärbung mit vorschriftsmäßigem Diphenylamin-Reagens.

¹⁾ G. Barger u. H. H. Dale, Journ. Physiol. 41, 19 [1910]; C. 1911, I 28.

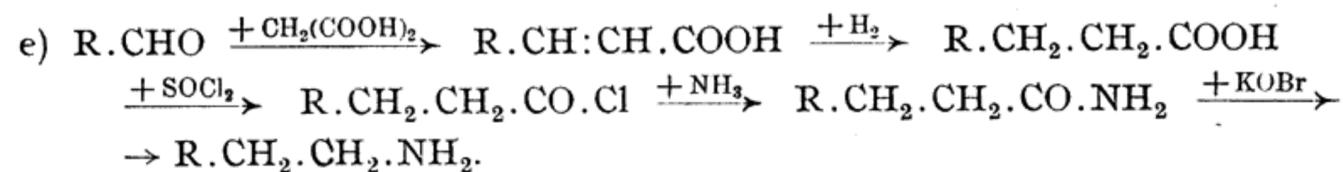
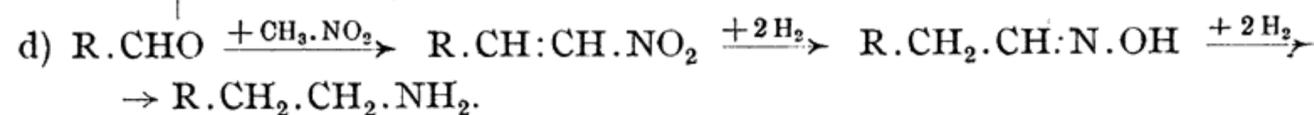
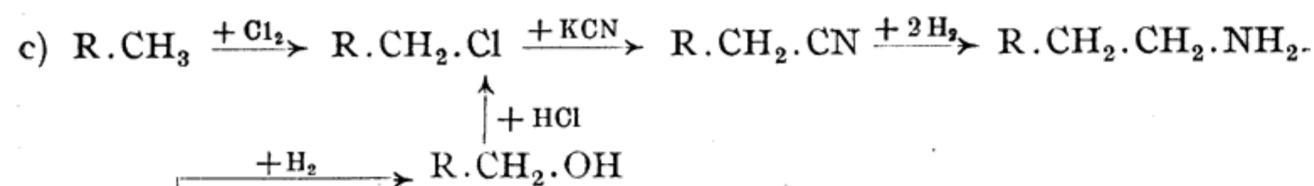
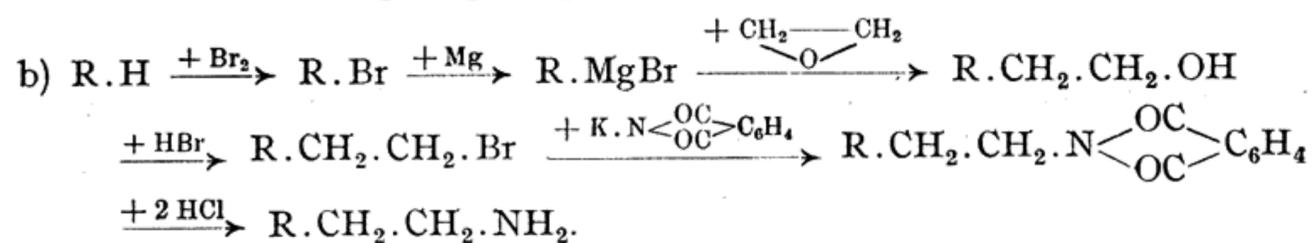
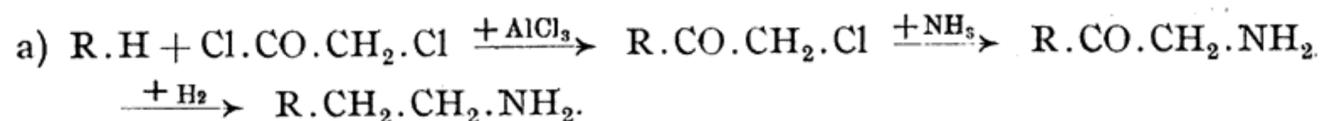
²⁾ E. Späth, Monatsh. Chem. 40, 129 [1919].

³⁾ K. Beringer, Der Mezcalin-Rausch, seine Geschichte und Erscheinungsweise, J. Springer, Berlin 1927; C. 1927, II 1051.

⁴⁾ Die physiologische Prüfung der von uns gewonnenen Substanzen haben Hr. Prof. Dr. E. Hesse vom Pharmakologischen Institute und Hr. Prof. Dr. J. Lange, Direktor der Psychiatrischen Klinik der Universität Breslau, freundlichst übernommen, die später andernorts über ihre Versuche berichten werden.

welchen Einfluß die Stellung und Anzahl der Methyläther-Gruppen auf die physiologische Wirkung der [Alkoxy-phenyl]-äthylamine besitzt.

Für die Synthese von β -Phenyl-äthylaminen stehen, abgesehen von einigen fast vollständig aussichtslosen Nebenpfaden, im wesentlichen 5 Wege offen. Sie sind in dem folgenden Schema angegeben, in dem R eine substituierte Phenyl-Gruppe bedeutet:



Die Anwendbarkeit der unter a) angedeuteten Synthese unterliegt folgenden Einschränkungen: Bei der Umsetzung von Monoalkoxy-benzolen mit Chlor-acetylchlorid entstehen nebeneinander die *o*- und *p*-Verbindungen der entsprechenden Chlor-acetophenone⁵⁾. Außerdem tritt bei der Einwirkung von Ammoniak oder Aminen auf Chlor-acetophenon-Derivate leicht die Bildung von Dihydro-diphenyl-pyrazinen ein⁶⁾. Vor allem aber gelingt es nur zu ungefähr 10% d. Th., die Keto- zur CH₂-Gruppe zu reduzieren, wie bei der Hordenin-Synthese schon früher festgestellt wurde⁷⁾.

Die unter b) angeführte Synthese besitzt darum keine allgemeine Bedeutung, weil die Grignard-Verbindungen der substituierten Brom-benzole nur in wenigen Fällen herstellbar sind. Es gelang weder uns noch anderen⁸⁾, 4-Brom-veratrol mit Magnesium umzusetzen; auch *o*- und *p*-Nitro-brombenzol reagieren mit Magnesium nicht. Weder die sonst mit Erfolg angewandte Aktivierung des Magnesiums in Form von feinem Pulver mit Jod⁹⁾, noch die Anwendung einer Legierung aus 85.5% Magnesium und 14.5%

⁵⁾ F. Tutin, Journ. chem. Soc. London **97**, 2503 [1910]; C. **1911**, I 570.

⁶⁾ S. Gabriel, B. **41**, 1127 [1908], **46**, 3859 [1913].

⁷⁾ H. Voswinckel, B. **45**, 1004 [1912]; Dtsch. Reichs-Pat. 248385 [1912]; Frdl. Fortschr. Teerfarb.-Fabrikat. **11**, 1009; C. **1912**, II 300.

⁸⁾ E. Späth u. Ph. Sobel, Monatsh. Chem. **41**, 77 [1920].

⁹⁾ A. Baeyer, B. **38**, 2759 [1905].

Kupfer¹⁰⁾ führte in diesen Fällen zum Ziele. Ein neues Verfahren, das auf der Umsetzung von Grignard-Verbindungen mit Amino-äthylhalogeniden in Pyridin-Lösung beruht¹¹⁾, kommt infolgedessen für unsere Zwecke auch nicht in Frage.

Wir versuchten mit einigem Erfolge, [*p*-Methoxy-phenyl]-äthylamin vom *p*-Brom-anisol ausgehend herzustellen. Brom-anisol ließ sich zwar mit aktiviertem Magnesium glatt grignardieren, aber die Umsetzung der Magnesium-Verbindung mit Äthylenoxyd ergab nur 1/3 der theoretischen Ausbeute, während Phenyl-magnesiumbromid sich mit Äthylenoxyd glatt zu β -Phenyl-äthylalkohol umsetzen läßt¹²⁾.

Der nächste Schritt bei dieser Synthese ist die Umsetzung des Phenyl-äthylalkohols zum Bromid mit 50-proz. Bromwasserstoffsäure. Bei dieser Reaktion bestehen zwei Gefahren: Man kann kern-halogenierte Nebenprodukte in größerer Menge erhalten¹³⁾, und andererseits können die Methoxyl-Gruppen bei Methoxy-Derivaten aufgespalten werden¹⁴⁾. Nur beim [*p*-Methoxy-phenyl]-äthylalkohol erhält man ausschließlich ω -Halogenid¹³⁾ in einigermaßen befriedigender Ausbeute (s. exp. Teil II, r).

Das [*p*-Methoxy-phenyl]-äthylbromid soll man mit alkohol. Ammoniak angeblich bis zu 60% d. Th. in Amin verwandeln können¹⁵⁾, was aber nach den Erfahrungen bei ähnlichen Reaktionen sehr unwahrscheinlich ist. Infolgedessen wurde es von uns mit Phthalimid und Kaliumcarbonat erhitzt und die entstandene Phthalimid-Verbindung mit Hydrazin-Hydrat und danach mit Salzsäure in alkohol. Lösung behandelt¹⁶⁾.

Auf dem dritten Wege (c) wurde das Tyramin erstmalig synthetisiert¹⁷⁾. Aber schon die Einführung einer *p*-ständigen Hydroxyl-Gruppe¹⁸⁾ ¹⁹⁾ bereitet solche Schwierigkeiten, daß diese Synthese von anderen, die sie nacharbeiteten, „als aussichtslos verlassen“ wurde¹⁵⁾.

Für die Gewinnung des [*p*-Methoxy-phenyl]-äthylamins ist neuerdings noch ein ähnlicher Weg, wie der unter c) aufgeführte, versucht worden. Danach ging man vom Anisaldehyd aus, der katalytisch zum Alkohol reduziert wurde. Aus dem Alkohol ließ sich über das Chlorid und Nitril auch das Äthylamin herstellen. Zur Reduktion des Nitrils wurde es in Dekalin mit Wasserstoff unter Druck bei 150–200° behandelt. Obgleich diese Methode als sehr vorteilhaft geschildert wird²⁰⁾, beträgt die Ausbeute an [*p*-Methoxy-phenyl]-äthylamin dabei, auf *p*-Methoxy-benzylcyanid bezogen, nur 15% und auf Anisaldehyd berechnet nur 5.7% d. Th.²¹⁾. Wenn aber schon bei

¹⁰⁾ H. Gilman u. L. L. Heck, Bull. Soc. chim. France [4] **45**, 250 [1929]; C. **1929**, II 409.

¹¹⁾ Engl. Pat. 307305 [1930]; C. **1930**, II 1447; Dtsch. Reichs-Pat. 501607 [1930]; C. **1930**, II 2053. ¹²⁾ Amer. Pat. 1591125 [1926]; C. **1926**, II 1584.

¹³⁾ J. B. Shoesmith u. R. J. Connor, Journ. chem. Soc. London **1927**, 2230; C. **1927**, II 2390. ¹⁴⁾ C. Graebe u. E. Martz, A. **340**, 220 [1905].

¹⁵⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 234795 [1911]; Frdl. Fortschr. Teerfarb.-Fabrikat. **10**, 1232; C. **1911**, I 1769.

¹⁶⁾ H. R. Ing u. R. H. F. Manske, Journ. chem. Soc. London **1926**, 2348; C. **1926**, II 2968. ¹⁷⁾ G. Barger, Journ. chem. Soc. London **95**, 1123 [1909]; C. **1909**, II 834.

¹⁸⁾ G. Barger u. G. St. Walpole, Journ. chem. Soc. London **95**, 1720; C. **1910**, I 170.

¹⁹⁾ R. Pschorr, O. Wolfes u. W. Buckow, B. **33**, 170 [1900].

²⁰⁾ J. v. Braun, A. Bahn u. W. Münch, B. **62**, 2770 [1929].

²¹⁾ A. Bahn, Dissertat. Frankfurt a. M. [1928], 37–39.

dem noch am leichtesten zugänglichen Amin der Reihe dieser Weg so geringe Ausbeuten ergibt, war nicht zu hoffen, daß diese Methode für die Di- und gar für die gewünschten Trimethoxy-phenyl-äthylamine in Frage käme. Er wurde deshalb nicht in Betracht gezogen.

Der Weg über die ω -Nitro-styrole (d) ist für die Darstellung von *m*- und *p*-Methoxy-phenyl-äthylamin¹³⁾, Homo-piperonylamin²²⁾, 3-Methoxy-4-äthoxy-²³⁾ und 2.4.5-Trimethoxy-phenyl-äthylamin⁴⁶⁾ beschritten worden. Auch zum synthetischen Mezcalin gelangte man bisher nur auf diese Weise²⁾. Wir versuchten anfangs, diese Synthese für unsere Zwecke auszubauen, fanden aber, daß sie sehr heikel ist; vor allem verläuft die Reduktion der Oxime zu den Aminen sehr unbefriedigend, worauf auch in der Literatur schon öfters hingewiesen wurde¹³⁾, ¹⁵⁾, ²³⁾. Während die Kondensation von 3.4.5-Trimethoxy-benzaldehyd mit Nitro-methan zu 88% und die Reduktion zum Oxim mit 50% Ausbeute verlief, erhielten wir aus dem Oxim das Mezcalin nur mit kaum 10-proz. Ausbeute.

Ganz ähnlich war es, als wir Homo-piperonylamin auf diesem Wege in Anlehnung an eine Literatur-Angabe²²⁾ herzustellen versuchten. Das ω -Nitro-styrol erhielten wir zu 88% d. Th. und das Oxim mit 72-proz. Ausbeute; es gelang uns aber ebensowenig wie anderen²²⁾ früher, dieses zum Amin zu reduzieren.

Es blieb also für die Herstellung des Mezcalins und anderer [Methoxy-phenyl]-äthylamine nur noch der letzte Weg (e) über die Zimtsäuren übrig, der auch von allgemeiner Anwendbarkeit erschien. So sind schon *m*-²⁴⁾ und *p*-²⁵⁾ Mono-methoxy- und auch 2.3-²⁶⁾, 3.4-²⁷⁾²⁸⁾ und 3.5-²⁹⁾ Dimethoxy-phenyl-äthylamin hergestellt worden; aber die Herstellung der uns gerade am meisten interessierenden Trimethoxy-Derivate ist bisher nach dieser Reaktionsfolge noch nicht geglückt.

Diese Mißerfolge wurden vor allem durch die letzte Stufe dieser Synthese, den Abbau mit Hypohalogenit und Lauge, verursacht, eine Reaktion, die sich in anderen Fällen nach den Angaben der Literatur mit Ausbeuten bis zu 90% durchführen lassen soll³⁰⁾. Barger hatte zwar bereits [2.3.4-Trimethoxy-phenyl]-propionsäure-amid gewonnen; der Abbau nach Hofmann mißlang aber vollständig²⁸⁾. Er wandte daher in diesem Falle den Curtius-schen Abbau über das Hydrazid, Azid und Urethan an. Dabei wurde aber nicht das Trimethoxy-, sondern das Trioxy-phenyl-äthylamin erhalten, da bei der Zersetzung des Urethans mit konz. Salzsäure eine Abspaltung der Methyl-Gruppen eintrat.

²²⁾ P. Medinger, Monatsh. Chem. **27**, 244 [1906].

²³⁾ E. Späth u. A. Dobrowsky, B. **58**, 1279 [1925].

²⁴⁾ L. Helfer, Helv. chim. Acta **7**, 950 [1924]; C. **1924**, II 2482.

²⁵⁾ R. K. Callow, J. M. Gulland u. R. D. Haworth, Journ. chem. Soc. London **1929**, 1448; C. **1929**, II 2332.

²⁶⁾ R. D. Haworth, Journ. chem. Soc. London **1927**, 2282; C. **1928**, I 356.

²⁷⁾ R. D. Haworth u. W. H. Perkin jr., Journ. chem. Soc. London **1926**, 1775; C. **1926**, II 2169.

²⁸⁾ G. Barger u. A. J. Ewins, Journ. chem. Soc. London **97**, 2257 [1910]; C. **1911**, I 213.

²⁹⁾ A. H. Salway, Journ. chem. Soc. London **99**, 1322 [1911]; C. **1911**, II 753.

³⁰⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 233551 [1911]; Frdl. Fortschr. Teerfarb.-Fabrikat. **10**, 1231; C. **1911**, I 1334.

Überraschenderweise führt aber auch bei den [Trimethoxy-phenyl]-äthylaminen diese Synthese zum Ziele, wenn man beim Hofmannschen Abbau der Phenyl-propionsäure-amide starke Natriumhypobromit-Lauge in geeigneter Weise zur Anwendung bringt. Wir konnten unter Innehaltung bestimmter Bedingungen auf diesem Wege nicht nur Mezcalin, sondern auch seine Isomeren leicht in sehr befriedigender Ausbeute herstellen.

Als Ausgangsmaterial für unseren, im Schema mit e) bezeichneten Weg mußten die entsprechend substituierten Benzaldehyde beschafft werden. Nur Anis-(*p*-Methoxy-) und Cumin-(*p*-Isopropyl-)benzaldehyd, sowie Piperonal sind im Handel zu erhalten. *o*-Methoxy-benzaldehyd kann leicht aus dem käuflichen Salicylaldehyd durch Methylierung³¹⁾ (I, 1a), der 3-Methoxy-4-äthoxy-benzaldehyd durch Äthylierung von Vanillin mit Diäthylsulfat (I, 2a) hergestellt werden. *m*-Methoxy-benzaldehyd wurde aus dem *m*-Oxy-benzaldehyd gewonnen, der seinerseits durch Reduktion des technischen *m*-Nitrobenzaldehyds³²⁾, Diazotieren und Verkochen der Amino-Gruppe³³⁾ entsteht (I, 1b).

Die Darstellung von 2.4-Dimethoxy- (I, 2b) und 2.3.4-Trimethoxybenzaldehyd (I, 3a) geschah nach der Gattermannschen Aldehyd-Synthese aus Resorcin-dimethyläther und Pyrogallol-trimethyläther. Dabei wurde festgestellt, daß die Angabe Gattermanns³⁴⁾, die auch in die Handbücher übergegangen ist³⁵⁾, wonach man aus Phenol-äthern mit Blausäure in ätherischer Lösung keine Aldehyde erhalten kann, in dieser Verallgemeinerung unrichtig ist: Resorcin-dimethyläther gab, wie auch schon andere fanden³⁶⁾, in Äther mit Blausäure, gasförmiger Salzsäure und Zinkchlorid eine gute Ausbeute an Dimethoxy-benzaldehyd (I, 2b), während wir aus Pyrogallol-trimethyläther in der gleichen Weise gar keinen 2.3.4-Trimethoxybenzaldehyd erhalten konnten (I, 3a). Dieser wurde erst mit Aluminiumchlorid in Benzol in leidlicher Ausbeute gewonnen³⁷⁾. Dieser Aldehyd wurde übrigens schon 1910 erstmalig dargestellt²⁸⁾, was von den späteren Autoren übersehen worden ist³⁷⁾. Versuche, die Blausäure bei diesen Gattermannschen Synthesen durch Zinkcyanid³⁵⁾ oder durch Formamid und Phosphoroxychlorid zu ersetzen³⁸⁾, wurden vorerst noch nicht durchgeführt.

Für die Gewinnung des 3.4.5-Trimethoxy-benzaldehyds, des wichtigen Ausgangsstoffes für das Mezcalin selbst, standen zwei Wege offen: Man kann entweder vom Dimethyläther des Pyrogallols (III)³⁹⁾ ausgehen, der durch teilweise Methylierung des Pyrogallols (II) technisch hergestellt wird, diesen mit Chloral kondensieren⁴⁰⁾, das Kondensationsprodukt

³¹⁾ A. Baeyer u. V. Villiger, B. **35**, 3023 [1902].

³²⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 66241 [1892]; Frdl. Fortschr. Teerfarb.-Fabrikat. **3**, 63; C. **1893**, I 1102.

³³⁾ Die Durcharbeitung einer Laboratoriums-Vorschrift zur Gewinnung dieses Aldehyds verdanken wir Hrn. cand. chem. G. Jung.

³⁴⁾ L. Gattermann, A. **357**, 320 [1907].

³⁵⁾ J. Houben, Methoden d. organ. Chemie, 3. Aufl., Thieme, Leipzig 1930, III 544.

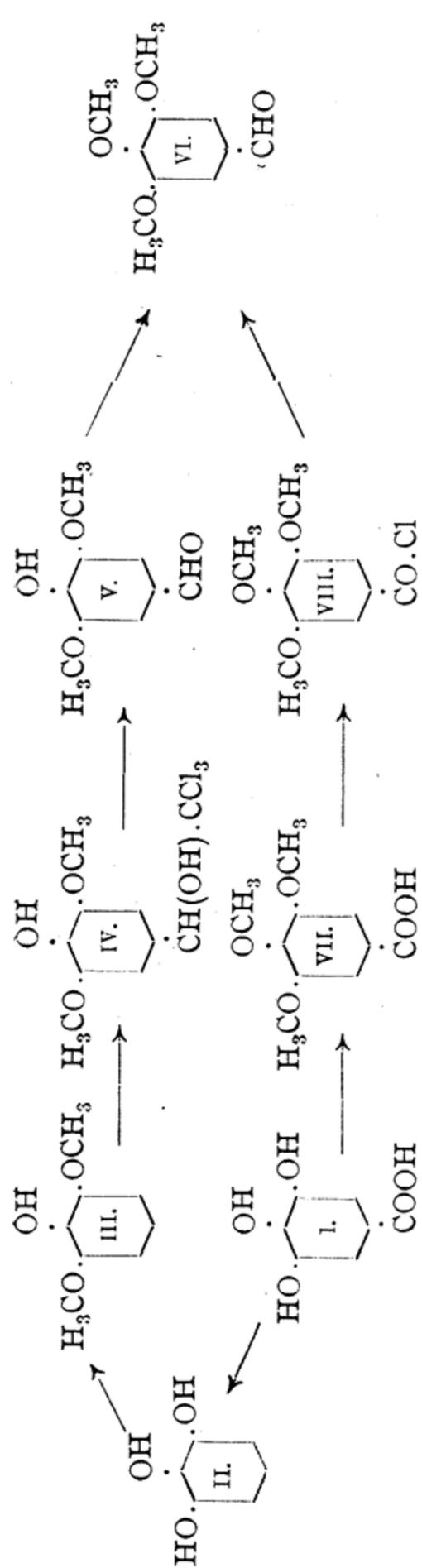
³⁶⁾ C. Liebermann u. S. Lindenbaum, B. **41**, 1612 [1908].

³⁷⁾ Fr. Schaaf u. A. Labouchère, Helv. chim. Acta **7**, 357 [1924]; C. **1924**, I 2599.

³⁸⁾ C. D. Nenitzescu u. D. Isacescu, Bulet. Soc. chim. Romania **11**, 135 [1929]; C. **1930**, I 2562.

³⁹⁾ Für die Überlassung von 500 g Pyrogallol-dimethyläther danken wir dem „Verein für chemische Industrie“, Frankfurt a. M., herzlichst.

⁴⁰⁾ H. Pauly u. L. Strassberger, B. **62**, 2279 [1929].



(IV) mit verd. Alkalilauge unter Druck spalten (V)⁴¹⁾ und die noch freie Hydroxyl-Gruppe methylieren; oder man stellt aus der Gallussäure (I) erst Trimethoxy-benzoesäure (VII) her, dann deren Chlorid (VIII) und reduziert dieses katalytisch nach Rosenmund zum Aldehyd (VI)²⁾.

Wir schlugen den zweiten Weg ein, der mit gutem Erfolge zum Ziele führt, wenn man das zur Reduktion benutzte Chlorid (VIII) nicht mit Thionylchlorid, sondern mit der berechneten Menge Phosphor-pentachlorid herstellt. Von günstigem Einflusse auf die Dauer der Reduktion ist die Verwendung von Xylol als Lösungsmittel, wodurch die Reduktionszeit auf $\frac{1}{3}$ derjenigen abgekürzt wird, die man beim Arbeiten in Toluol benötigt. Außerdem kommt es auf eine möglichst feine Verteilung des durchperlenden Wasserstoffs an, was man durch Anwendung eines Gasrührers der Fa. Schott & Gen., Jena, leicht erreicht. Als Katalysator bewährte sich am besten auf Bariumsulfat niedergeschlagenes Palladium; einen „Regulator“, wie Chinolin S, zuzugeben, wie es andere für solche Reduktionen empfohlen⁴²⁾, erwies sich als unnötig. Auch können wir die Beobachtung nicht bestätigen, daß „nach kurzer Zeit die Reaktion nicht mehr gelingt infolge unheilbarer Vergiftung des Katalysators“⁴³⁾. Jedenfalls gelingen Umsetzungen von je 100 g Chlorid mit demselben Katalysator 5–6-mal hintereinander, ohne daß man ein merkliches Nachlassen seiner Wirksamkeit feststellen kann. Wahrscheinlich wäre die Reduktion auch mit Hilfe eines richtig hergestellten Nickel-Katalysators⁴⁴⁾ durchführbar (I, 3b).

Die Kondensation der Aldehyde mit Malonsäure wurde in der 2–3-fachen Menge Pyridin mit 1–5 ccm Piperidin auf 1 Mol Aldehyd vorgenommen²⁵⁾. Es erwies sich als wichtig, daß das Pyridin vor der Verwendung über Kalilauge destilliert wurde; dagegen ist die technische Malonsäure ohne weiteres zu verwenden. Ein Überschuß von

20% über die theoretisch erforderliche Menge genügt vollkommen; ein größeres Quantum, wie es andere Autoren²⁵⁾ anwenden, erhöht die Ausbeute an der Zimtsäure nicht.

Die Kohlendioxyd-Abspaltung aus der primär gebildeten Dicarbonsäure verläuft bei der Temperatur des siedenden Wasserbades nahezu quantitativ. Nur in einigen Fällen war ein kurzes Aufkochen der Pyridin-Lösung notwendig (I, 1c und I, 3a), in anderen wirkte es sogar schädlich und ist durch längeres Erhitzen auf dem Wasserbade zu ersetzen (I, 3c). Die Ausbeuten an der Zimtsäure betragen meist über 80% d. Th. Auch die niedrig schmelzenden und zur Bildung von Ölen neigenden krystallisieren sehr schnell, wenn nach der Kondensation der Überschuß an Pyridin bei Unterdruck weggedampft und die Fällung mit Salzsäure in Eis-Kochsalz-Mischung vorgenommen wird.

Die Reduktion zu den entsprechenden Phenyl-propionsäuren war stets ohne Schwierigkeit mit einem Überschuß an Natrium-amalgam durchführbar, das wir uns in größeren Mengen in Eisenschalen herstellten. Zum vollständigen Verlaufe der Reduktion genügt die Temperatur des siedenden Wasserbades. Höhere Temperatur ist nur erforderlich, wenn sich die zu reduzierende Zimtsäure schwer in Natronlauge löst (I, 1c und I, 2c). Die Alkalität der Lösung ist in den meisten Fällen ohne Belang; nur bei der Reduktion der 3.4.5-Trimethoxy-zimtsäure war es nötig, sie durch gelegentliche Zugaben von Eisessig niedrig zu halten und die Reduktion statt in Natronlauge in 50-proz. Alkohol durchzuführen.

Aus den Phenyl-propionsäuren wurden die Säure-chloride in Chloroform-Lösung mit doppelt so viel Thionylchlorid, als theoretisch erforderlich, durch 4–5-stdg. Erhitzen auf dem Wasserbade gewonnen. Sie wurden in keinem Falle isoliert, sondern sofort mit Ammoniak in das Phenyl-propionamid übergeführt. Es empfiehlt sich, dazu die dunkelrote oder dunkelgrüne Lösung erst bei Unterdruck bis auf ungefähr die Hälfte ihres Volumens einzuengen und dann unter sorgfältiger Kühlung in eine konz. Ammoniak-Lösung einzutragen, die noch 10% Natriumhydroxyd enthält. Zur Reinigung von unorganischen Salzen wurde das ausgefallene Amid nachher mit Wasser übergossen und die wäßrige Schicht dekantiert, worauf das restliche Chloroform bei Unterdruck abdestilliert wurde.

Während auf diese Weise die Amide der [Monomethoxy-phenyl]-propionsäuren leicht zu erhalten waren, verlief der Versuch, [2.4-Dimethoxy-phenyl]-propionsäure-amid zu gewinnen, ergebnislos. Stets entstand — auch als das Säure-chlorid mit Phosphor-pentachlorid hergestellt worden war — ein rotbraunes Öl, das auch bei mehrwöchigem Stehen nicht krystallisierte. Beim Versuche, es zu destillieren, zersetzte es sich (I, 2b).

Von den [Trimethoxy-phenyl]-propionamiden, die als Vorstufen des Mezcalins und seiner Isomeren besonderes Interesse hatten, wurden das 2.3.4- und das 3.4.5-Trimethoxy-Derivat leicht erhalten. Auch die Gewinnung von einigen Amidinen mit anderen Kern-Substituenten, wie 3-Methoxy-4-äthoxy-, Methylene-3.4-dioxy- und *p*-Isopropyl-phenyl-propionamid gelang leicht.

Die meisten Schwierigkeiten im Verlaufe dieser Synthese bot die letzte Stufe: der Abbau der Amide zu den Aminen. Voraussetzung für das Gelingen dieser Reaktion ist die Verwendung sehr reiner Amide. Nach

41) Amer. Pat. 1536732 [1925]; C. 1925, II 612.

42) K. W. Rosenmund u. F. Zetzsche, B. 54, 430 [1921], 55, 609 [1922].

43) J. Houben, Methoden d. organ. Chemie, 3. Aufl., Thieme, Leipzig 1930, III 554.

44) K. W. Rosenmund, B. 51, 589 [1918].

älteren Literatur-Angaben⁴⁵⁾ soll der Abbau mit Natriumhypochlorit bessere Ausbeuten als mit Hypobromit liefern. Wir konnten diese Angabe nur in einigen Fällen (z. B. I, 2a) bestätigen, während wir in anderen nur mit Natrium-hypobromit zum Ziele kamen (I, 1b; I, 3a). Bei den Versuchen mit Natrium-hypochlorit wurden die besten Resultate mit einer Lauge erzielt, die durch Auflösen von 10 g Natriumhydroxyd in 100 ccm Wasser und Einleiten von 5.5 g Chlor gewonnen war.

Das Verhalten der Phenyl-propionamide beim Hofmannschen Abbau hängt weitgehend von Stellung und Art der Kern-Substituenten ab. Während sich [*o*-Methoxy-phenyl]-propionsäure-amid leicht in eisgekühlter Hypochlorit-Lauge löst, muß das *p*-Methoxy-Derivat etwa $\frac{1}{2}$ Tag bei 10–15° gerührt werden. Das *m*-Methoxy-Derivat nimmt eine Zwischenstellung ein; sein Amin ließ sich nur mit Hypobromit-Lauge erhalten (I, 1a–c). Sehr schwer löslich ist das Amid der [3.4-Methylenedioxy-phenyl]-propionsäure, leicht hingegen das der 3-Methoxy-4-äthoxy- und das der *p*-Isopropyl-phenyl-propionsäure. In diesem letzteren Falle beginnt auch die Ausscheidung desamins bereits bei Zimmer-Temperatur, während man sonst die Lösung erst auf dem Wasserbade erwärmen muß.

Die Aufarbeitung der Amine geschieht am vorteilhaftesten durch Destillation bei Unterdruck. Eine Zersetzung trat dabei nur beim Isopropylamin ein (I, 1d). Die Ausbeuten liegen bei den Monomethoxy-Körpern nur beim [*m*-Methoxy-phenyl]-äthylamin über 45%. Für die Trimethoxy-Derivate waren nach den oben erwähnten Versuchen Bangers²⁸⁾, wonach [2.3.4-Trimethoxy-phenyl]-äthylamin überhaupt nicht durch den Hofmannschen Abbau zu erhalten sein sollte, noch geringere Ausbeuten wahrscheinlich. Um so überraschender war es daher, daß wir gerade die von uns hergestellten beiden [Trimethoxy-phenyl]-äthylamine (I, 3a u. b) in Ausbeuten von 60–70% d. Th. erhalten konnten, so daß dieses Verfahren das bei weitem günstigste zur Gewinnung von Mezcalin und seinen Isomeren darstellt⁴⁶⁾. [2.3.4-Trimethoxy-phenyl]-äthylamin und Mezcalin zeigen in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften große Ähnlichkeit. Beide bilden in reinem Zustande dickflüssige, wasserhelle Öle, die deutlich nach Amin riechen, an der Luft rasch Kohlendioxyd anziehen und mit Salzsäure gut krystallisierte Hydrochloride ergeben. Inwieweit sie sich in ihrer physiologischen Wirkung ähneln, kann erst die in Angriff genommene, äußerst eingehende pharmakologische und klinische Untersuchung⁴⁾ ergeben.

Beschreibung der Versuche.

I. Synthesen über die β -Phenyl-propionsäure-amide.

1. β -[Monomethoxy-phenyl]-äthylamine.

a) β -[*o*-Methoxy-phenyl]-äthylamin: 138 g *o*-Methoxy-benzaldehyd³⁰⁾ vom Schmp. 35°⁴⁷⁾ wurden mit 120 g Malonsäure in 250 ccm

⁴⁵⁾ C. Graebe u. S. Rostovzeff, B. 35, 2747 [1902].

⁴⁶⁾ Nach Abschluß unserer Untersuchung wurde mir durch die Freundlichkeit von Hrn. Prof. Dr. J. J. Blanksma die Dissertation von Hrn. Dr. M. Jansen zugänglich, in der auch eine Verbesserung der Synthese des Mezcalins und seiner Isomeren, besonders des β -[2.4.5-Trimethoxy-phenyl]-äthylamins, angestrebt wird; vergl. dazu: M. Jansen Chem. Weekbl. 26, 421 [1929]; im C. 1929, II 2049 mangelhaft referiert.

⁴⁷⁾ H. Voswinckel, B. 15, 2024 [1882].

Pyridin und 1 ccm Piperidin auf dem Wasserbade kondensiert und die *o*-Methoxy-zimtsäure mit halbkonz. Salzsäure gefällt. Ausbeute 130 g (= 80% d. Th.). Schmp. 183°⁴⁸⁾. Durch Reduktion mit 1500 g Natrium-amalgam wurden daraus 140 g (= 99% d. Th.) an β -[*o*-Methoxy-phenyl]-propionsäure vom Schmp. 92° (Literatur-Angabe: 85–86°⁴⁸⁾) erhalten. Die Propionsäure wurde in 350 ccm Chloroform mit 130 ccm Thionylchlorid auf dem Wasserbade erhitzt, bis nach ungefähr 5 Stdn. keine Salzsäure mehr entwich. Die Lösung wurde dann in eine Mischung aus 30 g Natronlauge und 750 ccm konz. Ammoniak gegossen, das Chloroform abgetrennt und bei Unterdruck verdampft. Das zurückbleibende Amid krystallisierte nach dem Umlösen aus Alkohol in weißen Nadeln vom Schmp. 111°. Ausbeute 120 g (= 86.3% d. Th.)

100 g Amid lösten sich in 650 ccm eisgekühlter Natrium-hypochlorit-Lauge, die durch Auflösen von 65 g Natriumhydroxyd in 650 ccm Wasser und Einleiten von 36 g Chlor gewonnen worden war, im Verlaufe von 3 Stdn. fast völlig. Beim vorsichtigen Erwärmen der Lösung auf dem Wasserbade schied sich das Amin zwischen 50° und 60° als Öl ab, das nach dem Abkühlen der Flüssigkeit mit Äther aufgenommen wurde. Die wäßrige Schicht wurde noch nach und nach mit 150 g festem Kaliumhydroxyd versetzt und 3–4 Stdn. auf 70–80° erhitzt. Das dabei noch ausgeschiedene Öl wurde wieder mit Äther aufgenommen und die vereinigten Äther-Auszüge mit Natriumsulfat getrocknet. Beim Unterdruck der Wasserstrahl-Pumpe destillierte das Amin zwischen 115° und 120° (Literatur-Angabe: Sdp.₂₁ 127–128°¹³⁾). Ausbeute 22 g (= 35.2% d. Th.).

10 g Amin wurden unter Eis-Kochsalzkühlung vorsichtig mit der berechneten Menge 36-proz. alkohol. Salzsäure versetzt, wobei das Hydrochlorid in glänzenden weißen Blättchen erhalten wurde. Aus Alkohol umgelöst. Ausbeute 10 g (= 81% d. Th.). Schmp. 143°.

0.1045 g Subst.: 6.9 ccm N (19°, 763 mm, 23-proz. Kalilauge).

C₉H₁₄ONCl. Ber. N 7.5. Gef. N 7.6.

Das schwefelsaure Salz fällt aus der alkohol. Lösung desamins beim Eintropfen kalter konz. Schwefelsäure aus. Aus Alkohol: Weiße Blättchen. Schmp. 230°.

0.1112 g Subst.: 7.0 ccm N (19°, 763 mm, 23-proz. Kalilauge).

C₁₈H₂₈O₆N₂S. Ber. N 7.0. Gef. N 7.2.

b) β -[*m*-Methoxy-phenyl]-äthylamin: 60 g *m*-Nitro-benzaldehyd wurden mit Eisenvitriol reduziert³¹⁾, die vom entstandenen Eisenoxyd abfiltrierte Lösung mit 300 ccm konz. Salzsäure angesäuert und ungefähr $1\frac{1}{2}$ Stdn. bis zur Entfernung des Schwefeldioxyds gekocht. Die so erhaltene saure Lösung von salzsaurem *m*-Amino-benzaldehyd wurde bei etwa 5° mit einer Lösung von 25.6 g Natriumnitrit in 110 ccm Wasser diazotiert und dann erhitzt. Als die lebhafte Stickstoff-Entwicklung nach etwa 3 Stdn. nachließ, wurde die Lösung noch kurz bis zum Sieden erhitzt, von den gebildeten Schmierigkeiten getrennt und ausgeäthert. Der ätherische Auszug wurde mit Calciumchlorid getrocknet, der Äther verdampft und das zurückbleibende Produkt aus heißem Wasser mit Tierkohle umgelöst. Ausbeute 29 g (= 69% d. Th.) *m*-Oxy-benzaldehyd vom Schmp. 106°²⁴⁾, der mit einer Ausbeute von 80% d. Th. in *m*-Methoxy-benzaldehyd verwandelt wurde^{33 u. 49)}.

⁴⁸⁾ J. Bertram u. R. Kürsten, Journ. prakt. Chem. [2] 51, 320 [1895].

⁴⁹⁾ S. N. Chakravarti, R. D. Haworth u. W. H. Perkin jr., Journ. chem. Soc. London 1927, 2269; C. 1928, I 354.

2. Versuche, β -[Dialkoxy-phenyl]-äthylamine zu gewinnen.

a) β -[3-Methoxy-4-äthoxy-phenyl]-äthylamin: 155 g Vanillin wurden in 430 g 10-proz. Natronlauge gelöst und mit 154 g Diäthylsulfat geschüttelt, wobei das Natriumsalz des Vanillins in Lösung ging. Beim Abkühlen erstarrte der Vanillin-äthyläther. Aus 50-proz. Alkohol umgelöst: Ausbeute 155 g (= 85% d. Th.). Schmp. 63° (Literatur-Angabe: 64° bis 65°⁵²⁾). 3-Methoxy-4-äthoxy-zimtsäure wurde daraus mit 110 g Malonsäure in 250 ccm Pyridin und 5 ccm Piperidin in der mehrfach beschriebenen Weise erhalten. Ausbeute 170 g (= 89% d. Th.). Aus Alkohol umgelöst: Schmp. 205°.

0.1167 g Sbst.: 0.2789 g CO₂, 0.0658 g H₂O.

C₁₂H₁₄O₄. Ber. C 64.9, H 6.3. Gef. C 65.2, H 6.3.

170 g der Zimtsäure wurden mit 1350 g 4-proz. Natrium-amalgam reduziert und die entstandene Propionsäure mit Salzsäure gefällt. Aus wäßrigem Alkohol: lange, weiße Nadelchen. Ausbeute 135 g (= 79% d. Th.). Schmp. 130°.

0.1003 g Sbst.: 0.2360 g CO₂, 0.0636 g H₂O.

C₁₂H₁₆O₄. Ber. C 64.3, H 7.1. Gef. C 64.2, H 7.1.

β -[3-Methoxy-4-äthoxy-phenyl]-propionamid wurde in üblicher Weise aus der Propionsäure in einer Ausbeute von 40 g (= 33.9% d. Th.) erhalten. Aus Alkohol weiße Nadelchen. Schmp. 124°.

0.1113 g Sbst.: 6.5 ccm N (20°, 753 mm, 23-proz. Lauge).

C₁₂H₁₇O₃N. Ber. N 6.3. Gef. N 6.6.

5 g Amid wurden in 30 ccm Natrium-hypochlorit-Lauge (s. bei I, 1a) bei Zimmer-Temperatur unter Schütteln gelöst und die Lösung 1½ Stde. auf 80° erhitzt; dabei fiel ein dunkelbraunes Öl aus, dessen Abscheidung sich nach Zugabe von 2 g Natriumhydroxyd in 5 ccm Wasser vervollständigte. Das Öl wurde mit Benzol aufgenommen und der Benzol-Auszug über Natriumsulfat getrocknet. Beim Destillieren bei Unterdruck ging das Amin als dickes, farbloses Öl von schwachem Amin-Geruch über, das beim Stehen an der Luft Kohlendioxyd anzieht. Sdp.₁₅₋₁₈ 165° (Literatur-Angabe: Sdp.₁₀ 153-155°²³⁾). Ein Versuch, das Amid mit Natrium-hypobromit abzubauen, führte nicht zum Ziele.

Mit alkoholischer Salzsäure wurde das Hydrochlorid in rein weißen Blättchen vom Schmp. 120° erhalten.

0.0983 g Sbst.: 5.4 ccm N (20°, 760 mm, 23-proz. Lauge).

C₁₁H₁₈O₂NCl. Ber. N 6.1. Gef. N 6.2.

b) Versuch, β -[2.4-Dimethoxy-phenyl]-äthylamin zu erhalten.

400 g feingepulvertes Resorcin wurden in einer Lösung aus 320 g Natriumhydroxyd in 1400 ccm Wasser gelöst und 1100 g Dimethylsulfat in 3 Portionen zugegeben. Die Flüssigkeit wurde bei Zimmer-Temperatur mittels Gasrührers 3 Stdn. mit Stickstoff durchgerührt, die entstandene Ölschicht abgetrennt und der Resorcin-dimethyläther beim Unterdruck der Wasserstrahl-Pumpe destilliert: Sdp.₁₂ 117-118° (Literatur-Angabe: Sdp.₇₆₀ 216.5-217.7°⁵³⁾). Ausbeute 450 g (= 90% d. Th.). Aus 87 g Resorcin-dimethyläther wurden 80 g 2.4-Dimethoxy-benzaldehyd (= 76% d. Th.)

⁵²⁾ F. Tiemann, B. 8, 1129 [1875].

⁵³⁾ W. H. Perkin, Journ. chem. Soc. London 69, 1187 [1896]; C. 1896, II 699.

170 g *m*-Methoxy-benzaldehyd wurden mit 155 g Malonsäure in 400 ccm Pyridin und 2 ccm Piperidin kondensiert und die *m*-Methoxy-zimtsäure mit Salzsäure gefällt. Schmp. 177°⁴⁹⁾. Aus den erhaltenen 153 g (= 69% d. Th.) wurden durch Reduktion mit 1700 g 4-proz. Natrium-amalgam 124 g (= 80% d. Th.) β -[*m*-Methoxy-phenyl]-propionsäure vom Schmp. 50°²⁴⁾ gewonnen. Sie wurde mit der doppeltmolaren Menge Thionylchlorid chloriert und das Reaktionsgemisch in 500 ccm konz. Ammoniak von 0°, der 50 g Natriumhydroxyd enthielt, eingegossen. Das Amid wurde abgetrennt und im Vakuum destilliert; infolge von Verunreinigungen trat dabei starke Verharzung ein. Sdp.₁₂ 222-225° (Literatur-Angabe: Sdp.₉ 218-219°²⁴⁾). Schmp. 56°²⁴⁾. Ausbeute 34 g (= 27.5% d. Th.).

28.2 g des so erhaltenen Amids wurden mit Natrium-hypobromit-Lauge²⁴⁾ abgebaut, wobei 14.5 g Amin (= 61% d. Th.), entsprechend den Angaben der Literatur, erhalten wurden, während bei einem Abbau-Versuch mit Hypochlorit die Ausbeute nur 19% d. Th. betrug. Sdp.₁₂ 128° (Literatur-Angabe: Sdp.₇ 122-123°²⁴⁾).

c) β -[*p*-Methoxy-phenyl]-äthylamin-Hydrochlorid: Aus Anisaldehyd wurde die *p*-Methoxy-zimtsäure mit 92.5% und daraus die Propionsäure mit 81% der theoretischen Ausbeute erhalten²⁵⁾. Von dem in üblicher Weise hergestellten Amid¹⁸⁾ (75% d. Th.) wurden 50 g mit Natrium-hypochlorit-Lösung abgebaut. Das in Äther aufgenommene Amin wurde mit gasförmiger Salzsäure als Hydrochlorid gefällt. Ausbeute 22 g (= 43% d. Th.). Schmp. 210° (Literatur-Angabe: 206°¹⁸⁾).

d) β -[*p*-Isopropyl-phenyl]-äthylamin-Hydrochlorid: Aus 100 g Cuminaldehyd und 85 g Malonsäure in 150 ccm Pyridin mit 1 ccm Piperidin wurden nach 2-stdg. Erhitzen auf dem Wasserbade 80 g (= 64% d. Th.) *p*-Isopropyl-zimtsäure gewonnen. Aus 50-proz. Äthanol umgelöst. Schmp. 165° (Literatur-Angabe: 165-170°⁵⁰⁾). Bei der Reduktion mit Natrium-amalgam wurden daraus 70 g (= 98% d. Th.) an β -[*p*-Isopropyl-phenyl]-propionsäure vom Schmp. 73° (Literatur-Angabe: 75.5°⁵¹⁾) erhalten.

20 g der Propionsäure wurden in 100 ccm Chloroform gelöst und mit 15 ccm Thionylchlorid 4 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt. Der Kolbeninhalt wurde in eine Lösung von 4 g Natriumhydroxyd in 50 ccm konz. Ammoniak gegossen, die Chloroform-Schicht abgetrennt, das Chloroform bei Unterdruck verdampft und der Rückstand aus heißem Wasser mit wenig Äthanol umgelöst: glänzende weiße Blättchen. Ausbeute 20 g (= 81.5% d. Th.) β -[*p*-Isopropyl-phenyl]-propionamid vom Schmp. 142°.

0.0928 g Sbst.: 5.9 ccm N (20°, 770 mm, 23-proz. Kalilauge).

C₁₂H₁₇O₄N. Ber. N 7.3. Gef. N 7.3.

Bei mehreren Versuchen, das Amid mit Hypochlorit-Lauge abzubauen, erfolgte bei 80° explosions-artiges Aufkochen. Als nur auf 65° erwärmt wurde, konnte auch nur wenig eines um 150° beim Unterdruck der Wasserstrahl-Pumpe siedenden Öles erhalten werden. Das β -[*p*-Isopropyl-phenyl]-äthylamin-Hydrochlorid bildet weiße Blättchen vom Schmp. 270°, die in Alkohol und Wasser leicht löslich sind.

0.1137 g Sbst.: 7.1 ccm N (20°, 760 mm, 23-proz. Lauge).

C₁₁H₁₈NCl. Ber. N 7.0. Gef. N 7.1.

⁵⁰⁾ C. Graebe, B. 35, 2753 [1902].

⁵¹⁾ O. Widman, B. 22, 2270 [1889].

erhalten⁵⁶⁾, die in üblicher Wiese mit 60 g Malonsäure in 125 ccm Pyridin und 1 ccm Piperidin kondensiert 99 g (= 99% d. Th.) 2.4-Dimethoxy-zimtsäure vom Schmp. 138⁰⁵⁴⁾ und daraus 94 g (= 94% d. Th.) an β -[2.4-Dimethoxy-phenyl]-propionsäure vom Schmp. 105⁰⁵⁴⁾ ergaben.

Bei den Versuchen, über das Säure-chlorid das Amid zu erhalten, entstand ein rot-braunes Öl, das in keiner Weise, auch nicht bei mehrwöchigem Stehen, zur Krystallisation zu bringen war. Bei der Destillation bei Unterdruck zersetzte es sich unter Bildung widerlich riechender Produkte.

c) Homo-piperonylamin-Hydrochlorid: Aus 150 g Piperonal und 120 g (nicht 225 g⁵⁵⁾) Malonsäure wurden 80 g (= 94% d. Th.) an 3.4-[Methylen-dioxy]-zimtsäure vom Schmp. 232⁰⁵⁵⁾ erhalten. Über die Propionsäure⁵⁶⁾, die mit 92-proz. Ausbeute gewonnen wurde, konnte deren Amid⁵⁷⁾ mit 83.5% d. Th. erhalten werden. Es ergab, mittels Natriumhypochlorit-Lösung abgebaut, das Amin, aus dessen ätherischer Lösung mit gasförmiger Salzsäure das Hydrochlorid entstand. Schmp. 206⁰⁵⁷⁾. Ausbeute 37% d. Th.; sie war nach diesem Verfahren also nicht so gut (50% d. Th.), wie sie von den einen⁵⁵⁾, noch so „mäßig“, wie sie früher⁵⁷⁾ erhalten worden war.

3. β -[Trimethoxy-phenyl]-äthylamine.

a) β -[2.3.4-Trimethoxy-phenyl]-äthylamin: Aus 400 g Pyrogallol und 1400 g Dimethylsulfat wurden 350 g (= 65% d. Th.) Pyrogallol-trimethyläther vom Sdp.₁₂ 140⁰ (Literatur-Angabe: Sdp. 235⁰⁵⁸⁾) gewonnen, woraus der 2.3.4-Pyrogallol-trimethyläther-aldehyd in Benzol-Lösung mit Aluminiumchlorid hergestellt wurde³⁷⁾. Es ist dabei nur nötig, zuerst das Aluminiumchlorid in das Benzol zu geben, das Gemisch mit Eis zu kühlen und dann erst den Trimethyläther (110 g) und die Blausäure zuzugeben. Andernfalls tritt sofort lebhafte Erwärmung ein, und nach Beendigung des Einleitens der Salzsäure ist die Benzol-Lösung nur dunkel gefärbt, während, wenn die Bildung des Aldimins vor sich gegangen ist, das Reaktionsgefäß mit einer dicken, gelben Masse erfüllt ist. Nach dem Übertreiben des Benzols und der Blausäure mit Wasserdampf wurden zum Kolben-Rückstand ungefähr 200 ccm frisches Benzol und 400 g 40-proz. techn. Bisulfit-Lauge zugegeben und das Gemisch gut durchgeschüttelt. Dabei bildete sich die Bisulfit-Verbindung des Aldehyds, die nach Abtrennung des Benzols durch Zugabe von 350 ccm konz. Salzsäure zersetzt wurde. Der Aldehyd wurde mit Äther ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und das nach dem Verdampfen des Äthers zurückbleibende dunkle Öl bei Unterdruck destilliert. Sdp.₁₂ 170⁰, während in der Literatur³⁷⁾ der Sdp.₁₀ mit 137–147⁰ angegeben ist. Ausbeute 53% d. Th. (gegen 31%³⁷⁾). Die Darstellung dieses Aldehydes gelingt nicht, wenn man die Synthese wie beim Resorcin-dimethyläther-aldehyd (I, 2b) in Äther mit Zinkchlorid vornimmt.

0.1113 g Subst.: 0.2501 g CO₂, 0.0606 g H₂O.

C₁₁H₁₂O₄. Ber. C 61.2, H 6.1. Gef. C 61.3, H 6.1.

⁵⁴⁾ W. Will, B. 16, 2116 [1883].

⁵⁵⁾ R. D. Haworth, W. H. Perkin jr. u. J. Rankin, Journ. chem. Soc. London 125, 1693 [1924]; C. 1924, II 2163.

⁵⁶⁾ W. H. Perkin jr. u. R. Robinson, Journ. chem. Soc. London 91, 1084 [1907]; C. 1907, II 601. ⁵⁷⁾ H. Decker, A. 395, 289, 292 [1913].

⁵⁸⁾ F. Ullmann, A. 327, 115 [1903].

175 g 2.3.4-Trimethoxy-benzaldehyd wurden mit 110 g Malonsäure in 200 ccm Pyridin und 1 ccm Piperidin 7 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt und danach noch 10 Min. gekocht. Die Pyridin-Lösung wurde in 350 ccm halbkonz. Salzsäure gegossen, wobei die 2.3.4-Trimethoxy-zimtsäure sofort körnig ausfiel. Aus Alkohol weiße Nadeln. Löslich in Wasser, Alkohol und Äther. Ausbeute 200 g (= 94% d. Th.). Schmp. 172⁰.

0.1112 g Subst.: 0.2450 g CO₂, 0.0586 g H₂O.

C₁₂H₁₄O₅. Ber. C 60.1, H 5.9. Gef. C 60.1, H 5.9.

200 g der Zimtsäure wurden in 400 ccm 2-n. Natronlauge gelöst und im Laufe von 7 Stdn. mit 1500 g 4-proz. Natrium-amalgam reduziert. Nach Abdekantieren vom Quecksilber wurde die Lösung in 300 ccm konz. Salzsäure von 0⁰ gegossen. Die β -[2.3.4-Trimethoxy-phenyl]-propionsäure schied sich zuerst ölig aus und krystallisierte nach etwa 10 Min. Sie wurde aus 150 ccm Benzol ungelöst; Ausbeute 115 g (= 65% d. Th.). Schmp. 76⁰²⁸⁾.

95 g der Propionsäure wurden in 300 ccm Chloroform mit 60 ccm Thionylchlorid 4 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt. Die Lösung nahm dabei dunkelbraune Farbe an. Sie wurde bei Unterdruck auf die Hälfte eingengt, auf 0⁰ abgekühlt und langsam bei dieser Temperatur in 200 ccm Ammoniak, in dem 10 g Natriumhydroxyd gelöst waren, eingetroppt. Das Amid erstarrte mit den Chloroform-Resten zu einer schmutzig-gelben, flockigen Masse. Die unorganischen Salze wurden durch 3-maliges Dekantieren entfernt und das Chloroform dann bei Unterdruck abdestilliert. Aus 300 ccm 96-proz. Äthanol: glitzernde weiße Blättchen. Ausbeute 60 g (= 63.5% d. Th.). Schmp. 171⁰.

0.0949 g Subst.: 5.3 ccm N (21⁰, 762 mm, 23-proz. Lauge).

C₁₂H₁₇O₄N. Ber. N 5.9. Gef. N 6.3.

35 g Amid wurden auf einmal in 260 ccm Natriumhypobromit-Lösung eingetragen, die aus 24 g Brom und 31 g Natriumhydroxyd hergestellt worden war²⁴⁾. Die Lösung wurde 3 Stdn., zuerst unter Kühlung mit Eiswasser, später ohne Kühlung gerührt, wobei sie sich auf 35⁰ erwärmte. 8 g ungelöstes Amid wurden abgesogen und das Filtrat auf dem Wasserbade allmählich erwärmt. Dabei begann bei 60⁰ die Ausscheidung des Amids in Form hellgelber Öltropfen. Die Lösung wurde noch 1 Stde. auf 80⁰ erhitzt und das Amin 4-mal mit je 30 ccm Benzol ausgeschüttelt. Ein Zusatz von 20 g Kalilauge und erneutes Erwärmen ergab keine weitere Öl-absonderung. Die Benzol-Auszüge wurden über wasser-freiem Kaliumcarbonat und Natriumsulfat getrocknet. Bei Unterdruck ging das Amin konstant bei Sdp.₁₂ 167⁰ als dickes, wasserklares Öl über. Ausbeute 17 g (= 71.5% d. Th.). β -[2.3.4-Trimethoxy-phenyl]-äthylamin riecht schwach amin-artig, an der Luft bildet es rasch das Carbonat. Es ist in Wasser, Alkohol, Äther und Benzol löslich. Bei einem Versuch, das Amid mit Natriumhypochlorit abzubauen, entstand nur eine dunkelbraune, harzartige Masse.

Das Hydrochlorid wird mit alkohol. Salzsäure in rein weißen Blättchen vom Schmp. 146⁰ erhalten.

0.1409 g Subst.: 0.2761 g CO₂, 0.0935 g H₂O, 0.0197 g Cl.

C₁₁H₁₈O₃NCl. Ber. C 53.5, H 7.3, Cl 14.3. Gef. C 53.4, H 7.5, Cl 14.1.

b) β -[3.4.5-Trimethoxy-phenyl]-äthylamin (Mezcalin): Eine Lösung von 250 g Natriumhydroxyd in 2 l Wasser wurde mit 250 g Gallus-

säure und 480 ccm Dimethylsulfat versetzt, $\frac{1}{2}$ Stde. kräftig geschüttelt und dann 2 Stdn. auf dem Babo-Trichter gekocht, nachdem kurz vor dem Sieden noch 50 g Natriumhydroxyd hinzugegeben worden waren. Die abgekühlte Lösung wurde mit 2-n. Salzsäure versetzt; die ausgefallene Trimethyläther-gallussäure⁵⁹⁾ wurde abgesogen, gewaschen, getrocknet (Ausbeute 230 g = 86% d. Th.) und mit 230 g Phosphorpentachlorid (kein Überschuß!) 1 Stde. auf dem Wasserbade erhitzt. Das Trimethyläther-gallussäure-chlorid wurde dann beim Unterdruck der Wasserstrahl-Pumpe 3-mal destilliert. Ausbeute 230 g (= 86% d. Th.). 100 g Chlorid wurden dann in 500 ccm über Natrium getrocknetem und destilliertem Xylol gelöst und mit 45 g 3-proz. Palladium-Bariumsulfat-Katalysator versetzt. In die siedende Lösung wurde mittels eines Gasrührers ein kräftiger, mit Kaliumpermanganat-Lösung und Schwefelsäure gewaschener Wasserstoff-Strom geleitet. Als nach 30 Stdn. die Reduktion beendet war, wurde die Lösung vom Katalysator abgesogen und mit 600 g techn. Bisulfit-Lauge durchgeschüttelt. Nach wenigen Minuten schied sich die Bisulfit-Verbindung des Aldehyds ab. Sie wurde abgesogen und sofort gemeinsam mit der vom Xylol abgetrennten Lauge mit 600 ccm konz. Salzsäure versetzt. Beim Evakuieren des Gefäßes an der Wasserstrahl-Pumpe entwich das Schwefeldioxyd größtenteils, und der 3.4.5-Trimethoxy-benzaldehyd krystallisierte aus. Ausbeute 68 g (80% d. Th.). Schmp. 74°²⁾.

100 g Trimethoxy-benzaldehyd wurden mit 60 g Malonsäure und 1 ccm Piperidin in 200 ccm Pyridin 12 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt. Die durch Einengen bei Unterdruck von der Hauptmenge des Pyridins befreite Lösung wurde auf 0° abgekühlt und in 200 ccm halbkonz. Salzsäure, die in einer Eis-Kochsalz-Mischung stand, eingegossen. Beim Rühren fiel die Zimtsäure sofort krystallin aus. Aus verd. Äthanol umgelöst: Schmp. 124°⁶⁰⁾. Die erhaltenen 97 g (= 80% d. Th.) 3.4.5-Trimethoxy-zimtsäure wurden in 750 ccm 50-proz. Äthanol gelöst und bei 60° mit 700 g 4-proz. Natrium-amalgam innerhalb von 4 Stdn. reduziert, wobei durch gelegentliches Zugabe von Eisessig die Alkalität der Lösung möglichst niedrig gehalten wurde. Die Lösung wurde filtriert, in Eis-Kochsalz-Mischung gekühlt und mit halbkonz. Salzsäure angesäuert, wobei die β -[3.4.5-Trimethoxy-phenyl]-propionsäure rein weiß ausfiel. Löslich in Alkohol, Ligroin und Benzol. Aus Äthanol: weiße, glänzende Blättchen. Ausbeute 85 g (= 88% d. Th.). Schmp. 98°.

0.1060 g Subst.: 0.2328 g CO₂, 0.0641 g H₂O.

C₁₂H₁₆O₅. Ber. C 60.0, H 6.7. Gef. C 59.9, H 6.8.

85 g der Propionsäure wurden in 500 ccm Chloroform gelöst und mit 60 ccm Thionylchlorid 4 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt. Nach Einengen der Lösung auf das halbe Volumen bei Unterdruck wurde sie vorsichtig unter guter Kühlung in 500 ccm konz. Ammoniak eingegossen, in dem 50 g festes Natriumhydroxyd gelöst waren. Das Amid erstarrte nach einiger Zeit mit den Chloroform-Resten zu einer plastischen Masse, von der die überstehende Flüssigkeit abgegossen wurde. Der Rückstand wurde zur Ent-

fernung der Salze noch 2–3-mal durch Dekantieren mit Wasser gewaschen, dann von dem eingeschlossenen Chloroform durch Destillation bei Unterdruck befreit und aus einem Gemische gleicher Teile Benzol und Ligroin umgelöst. Weiße Blättchen vom Schmp. 106°. Ausbeute 51 g (= 60% d. Th.) β -[3.4.5-Trimethoxy-phenyl]-propionamid.

0.1003 g Subst.: 5.4 ccm N (22°, 742 mm, 23-proz. Lauge).

C₁₂H₁₇O₄N. Ber. N 5.9. Gef. N 5.9.

50 g des Amides lösten sich bei 0° in 390 g einer Natrium-hypobromit-Lösung, die aus 52 g Brom und 150 g Natriumhydroxyd in 375 ccm Wasser hergestellt worden war. Auf dem Wasserbade schied sich zwischen 80° und 90° ein braunes Öl aus, das nach 2 Stdn. in Benzol aufgenommen wurde. Die Benzol-Lösung wurde mit wasser-freiem Kaliumcarbonat getrocknet, das Benzol verdampft und das Mezcalin bei Unterdruck destilliert: Sdp.₁₂ 180°²⁾. Ausbeute 29 g (= 66% d. Th.).

Das salzsaure Salz zeigte die gleichen Eigenschaften wie ein Präparat, das wir nach der Synthese von Späth²⁾ gewannen. Löslich in Alkohol und Wasser, kaum in Äther. Aus Äthanol: weiße Blättchen vom Schmp. 181°.

II. Versuche mit Hilfe der Grignardschen Synthese.

1. β -[*p*-Methoxy-phenyl]-äthylamin-Hydrochlorid.

200 g Anisol wurden in 750 g Eisessig gelöst und in die gekühlte Lösung 310 g Brom-Dampf mittels eines hindurchgesogenen Luft-Stromes geleitet. Die nach der Umsetzung nur schwach gelbe Lösung wurde in 4 l Wasser gegossen, das erhaltene *p*-Brom-anisol abgetrennt und bei Unterdruck destilliert: Sdp.₁₂ 120° (Literatur-Angabe: Sdp. 223°⁶¹⁾). Ausbeute 290 g (= 82.9% d. Th.). Diese Arbeitsweise ist dem Bromieren in Schwefelkohlenstoff-Lösung⁶¹⁾ vorzuziehen.

Zu 24 g Magnesium-Pulver, das mit 5 g Jod aktiviert worden war⁹⁾, wurde eine Lösung von 187 g *p*-Brom-anisol in 420 ccm wasser-freiem Äther langsam getropft. Nach Beendigung der heftigen Reaktion wurde noch 1 Stde. auf dem Wasserbade erhitzt, dann abgekühlt und aus einer Meß-bombe⁶²⁾ 60 ccm Äthylenoxyd in langsamem Strome gasförmig eingeleitet. Die Anlagerungs-Verbindung schied sich als zähe Masse ab. Nach dem Wegdampfen des Äthers wurde der Rückstand auf dem Wasserbade erhitzt, wobei er blasig erstarrte. Das Produkt wurde mit Eis und etwa 200 ccm halbkonz. Salzsäure zersetzt und der entstandene β -[*p*-Methoxy-phenyl]-äthylalkohol mit 150–200° heißem Wasserdampf übergetrieben. Im Kolben blieb eine schwarze Schmiere zurück, die sich nicht reinigen ließ, und deren Untersuchung infolgedessen aufgegeben werden mußte. Nach Ausäthern der Destillate, Verdampfen des Äthers und Destillieren beim Unterdrucke der Wasserstrahl-Pumpe gingen 55 g (= 31.1% d. Th.) zwischen 145–160° (Literatur-Angabe: Sdp.₁₃ 143–145°⁶³⁾) über.

Der erhaltene β -[*p*-Methoxy-phenyl]-äthylalkohol wurde 3 Stdn. mit 47.5-proz. Bromwasserstoffsäure gekocht und das Bromid dann mit Wasserdampf übergetrieben. Nach Aufnehmen in Äther, Trocknen und Verdampfen desselben wurden durch Destillation bei Unterdruck 35 g (= 45%

⁵⁹⁾ Diese Vorschrift, die sich an die von C. Graebe u. E. Martz, A. 340, 219 [1905], gegebene anlehnt, ergibt in viel einfacherer Weise eine fast ebenso gute Ausbeute an Trimethyläther-gallussäure als die neuere in den Organic Syntheses, J. Wiley & Sons, New York 1926, 6, 96. ⁶⁰⁾ P. Mauthner, B. 41, 2530 [1908].

⁶¹⁾ A. Michaelis u. L. Weitz, B. 20, 49 [1887].

⁶²⁾ K. H. Slotta, Ztschr. angew. Chem. 40, 1341 [1927].

⁶³⁾ V. Grignard, Compt. rend. Acad. Sciences 141, 15 [1905]; C. 1905, II, 11.

d. Th.) β -[*p*-Methoxy-phenyl]-äthylbromid erhalten. Sdp._{12—16} 140° bis 150° (Literatur-Angabe: Sdp.₁₂ 130—131°¹³)).

30 g des Bromides wurden mit 38.8 g eines Gemisches aus einem Mol Phthalimid mit 0.5 Mol. Kaliumcarbonat¹⁶) 14 Stdn. am Rückfluß erhitzt, bis sich im Kühlrohr keine Flüssigkeit mehr kondensierte. Das noch unumgesetzte Bromid wurde mit Wasserdampf übergetrieben, der Phthalimid-Körper abgesogen und in 400 ccm heißem Äthanol gelöst. Nach Zugabe von 15 g Hydrazin-Hydrat schied sich beim Erhitzen auf dem Wasserbade nach 8 Min. ein voluminöser Niederschlag aus. Das Gemisch wurde darauf mit konz. Salzsäure versetzt, worauf sich das gebildete Amin-Hydrochlorid löste, das Phthalyl-hydrazid aber ungelöst blieb und abgesogen wurde. Das alkalisch gemachte Filtrat wurde ausgeäthert und in die getrocknete Äther-Lösung gasförmige Salzsäure eingeleitet, wobei das Hydrochlorid des β -[*p*-Methoxy-phenyl]-äthylamins ausfiel. Aus Alkohol: glänzende Blättchen. Ausbeute 2.5 g (= 11.8% d. Th.). Schmp. 211° (Literatur-Angabe: 206°¹³)).

2. Erfolglose Grignardierungs-Versuche: In 110 g Veratrol, das aus 110 g Brenzcatechin gewonnen und in 500 ccm Eisessig gelöst war, wurden unter Kühlung 130 g Brom-Dampf mit Hilfe eines kräftigen Luft-Stromes eingeleitet. Nach 1/2 Stde. war die Umsetzung beendet, und das nur schwach gelb gefärbte Produkt wurde in 4 l Wasser gegossen. Das abgeschiedene 4-Brom-veratrol wurde abgetrennt, getrocknet und destilliert: Sdp.₁₂ 140°. (Literatur-Angabe: Sdp. 254.5—256°⁶⁴)). Ausbeute 135 g (= 71.2% d. Th.).

4-Brom-veratrol, *p*-Brom-phenol (Sdp.₁₂ 128°), *p*-Brom-phenol-acetat ergaben ebensowenig wie *o*- und *p*-Nitro-brom-benzol und *o*-Dichlor-benzol mit Magnesium weder in Äthyl-, noch in Isoamyläther oder sonstwie^{9,10}) die Grignard-Verbindungen.

Wir danken der Deutschen Forschungs-Gemeinschaft aufs herzlichste für die Unterstützung unserer Arbeit mit Chemikalien und Apparaten.

⁶⁴) A. de Gaspari, Atti R. Accad. Lincei (Roma) 5, I 396 [1896]; C. 1896, II 154.