

2 g des Thioamids wurden in 10 cm konz. Salzsäure gelöst und 2 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Es wurde dabei heftige Schwefelwasserstoffabspaltung festgestellt. Die abgekühlte Lösung wurde alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der nach dem Abdestillieren des Chloroforms erhaltene Rückstand wurde aus Ligroin umkristallisiert, zeigte den Schmp. 113° und war mit Antipyrin identisch.

Weitere 2 g des Thioamids wurden mit 20 cm 10%iger Natronlauge 2 Stunden lang am Rückflußkühler erhitzt. Beim Abkühlen kristallisierten farblose Nadeln, die aus Wasser umkristallisiert den Schmp. 238° zeigten und mit Antipyrinsäureamid V keine Depression gaben. Ausbeute betrug 1 g. Beim Ansäuern des alkalischen Filtrats mit verdünnter Salzsäure wurden 0,5 g Antipyrinsäure isoliert.

1177. Alfred Dornow und Günther Petsch

Über die Darstellung des Oxymezealins und Mezealins

2. Mitteilung

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover

(Eingegangen am 22. Januar 1952)

Es wird die Darstellung des Oxymezealins aus dem Ketonitril beschrieben, das selbst durch Umsetzung des Säurechlorids mit CuCN erhalten wurde. Mezealin konnte aus dem Trimethoxybenzylcyanid ebenfalls mit Lithiumaluminiumhydrid gewonnen werden. Das Cyanid wurde aus der Säure bzw. dem Ester über den primären Alkohol und das Trimethoxybenzylchlorid dargestellt.

In Fortsetzung unserer Arbeit¹⁾ über Trimethoxyphenyläthylamine beabsichtigten wir das Bis-(β -(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-äthyl)-amin (Dimezealin) auf einem neuen Wege darzustellen, da die angegebene Methode¹⁾ über das Oxim des Trimethoxyphenylazetaldehyds führt, das nur in geringer Ausbeute²⁾ rein erhältlich ist.

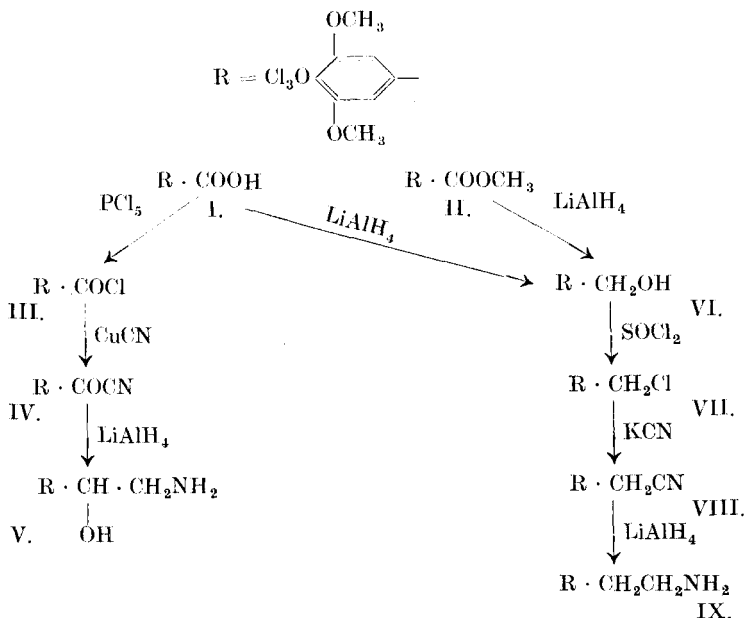
Gestützt auf die Angaben von Rosenmund und Jordan³⁾, wonach aus primären Aminen in Gegenwart eines Pd/BaSO₄-Katalysators die entsprechenden sek. Amine entstehen, hofften wir, bei leichter Zugänglichkeit des Mezealins (IX) aus diesem das Dimezealin am zweckmäßigsten gewinnen zu können. Dieses gelang uns bisher nicht⁴⁾, während das Mezealin (IX) — wie auch das Oxymezealin (V) — auf neue bequeme Weise dargestellt wurden.

¹⁾ A. Dornow und G. Petsch, Archiv d. Pharmazie 56, 160 (1951).

²⁾ A. Dornow und G. Petsch, Archiv d. Pharmazie 56, 154 (1951).

³⁾ K. W. Rosenmund und G. Jordan, Ber. 58, 51 (1925). K. W. Rosenmund, DRP. 617647.

⁴⁾ Bei der katalytischen Hydrierung des jetzt leicht zugänglichen Trimethoxybenzylcyanids (VIII) dürfte das Dimezealin zu erwarten sein.



Wir erhielten das Oxymezealin (V) durch Hydrierung des Trimethoxybenzaldehydzyanhydrins¹⁾ mit Lithiumaluminiumhydrid; *Kindler* und *Peschke*⁵⁾ kamen durch katalytische Hydrierung des Trimethoxybenzoylzyanids (IV)⁴⁾ zur gleichen Verbindung. Es konnte nun gezeigt werden, daß die Hydrierung des Ketonitrils (IV) mit Lithiumaluminiumhydrid ebenfalls zum Oxymezealin (V) führt. Das Trimethoxybenzoylzyanid (IV) ließ sich leicht aus dem entsprechenden Säurechlorid (III), welches durch Behandlung der Trimethylgallussäure (I) mit Phosphorpentachlorid⁶⁾ entsteht, durch Einwirkung von Kupfer-(I)-zyanid⁷⁾ darstellen, während bis dahin die Methode von *Mauthner*⁸⁾, der wasserfreie Blausäure in Gegenwart von Pyridin auf Trimethoxybenzoylchlorid (III) einwirken ließ, benutzt wurde.

Die bisher für das Mezealin (IX) beschriebenen Synthesen führen über den Trimethoxybenzaldehyd, der aus dem Chlorid⁶⁾ bzw. Ester¹⁾ der Trimethylgallussäure (I) zu gewinnen ist. Wir gingen jetzt von der sonst auch als Ausgangsmaterial benutzten Gallussäure aus, die mit Dimethylsulfat zur Trimethylgallussäure (I) methyliert wurde. Diese ergab — wie auch der gleichzeitig bei der Methylierung der Gallussäure entstehende Methylester (II) — bei der Hydrierung mit Lithiumaluminiumhydrid in guter Ausbeute den Trimethoxybenzylalkohol (VI), den *Marx*⁹⁾ durch Reduktion des Trimethoxybenzoesäureamids mit Natriumamalgam erhielt.

⁵⁾ K. Kindler und W. Peschke, Ber. Dtsch. pharmazeutischen Ges. 269, 581 (1931).

⁶⁾ E. Späth, Monatsh. Chem. 40, 129 (1919).

⁷⁾ Organic Syntheses 24, 14.

⁸⁾ P. Mauthner, Ber. 41, 921 (1908).

⁹⁾ M. Marx, Ann. d. Chem. 263, 252 (1891).

Der Ersatz der Oxygruppe durch Brom mit Hilfe von Bromwasserstoffsäure in Eisessig zur Gewinnung einer Brommethylverbindung war ohne Erfolg. Die analoge Chlorverbindung (VII) dagegen entsteht in fast quantitativer Ausbeute durch Einwirkung von Thionylchlorid¹⁰) auf den Trimethoxybenzylalkohol (VI) in Pyridin.

Durch Umsetzung mit Kaliumzyanid in Gegenwart von Kaliumjodid¹¹) entsteht das Trimethoxybenzylcyanid (VIII)⁴), das Baker und Robinson¹²), ausgehend vom Trimethoxybenzaldehyd, aus dem Oxim der 3,4,5-Trimethoxyphenylbrenztraubensäure erhielten. Das Zyanid (VIII) läßt sich mit Lithiumaluminiumhydrid glatt zum Mezealin (IX) hydrieren.

Wir danken für die Bewilligung von ERP-Mitteln.

Beschreibung der Versuche

3,4,5-Trimethoxy-benzoylchlorid (III)

Aus I nach den Angaben von Späth⁶).

3,4,5-Trimethoxy-benzoylzyanid (IV)

5 g Trimethoxybenzoylchlorid (III) werden mit 2 g wasserfreiem Kupfer-(I)-zyanid gut vermischt und in einem mit Rückflußkühler versehenen Kolben im Ölbad auf 140° erhitzt. Nach 30 Min. steigert man die Temperatur auf 180—200°, wobei das Zyanid (IV) teilweise in Form gelber Nadeln in den Kühler sublimiert. Die Reaktion ist nach 3 Stdn. beendet. Der Rückstand wird mit Benzol ausgekocht und das vom Ungelösten abfiltrierte Lösungsmittel abgedampft. Es bleibt das rohe Benzoylzyanid (IV) zurück, das aus Ligroin umkristallisiert wird. Auch durch Sublimation bei 110° im Wasserstrahlpumpenvakuum ist eine Reinigung möglich. Die gelben Nadeln schmelzen bei 133—134°. Ausb. 2,7 g (56% d. Th.).

β -Oxy- β -(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-äthylamin (Oxymezealin) (V)

1,3 g der Verbindung IV werden in 300 ccm absol. Äther gelöst und dazu während 2 Stdn. unter mechanischem Rühren 0,4 g LiAlH_4 in Äther gegeben. Danach setzt man das Rühren noch 30 Min. fort und gibt anschließend 1—2 ccm Wasser hinzu. Der Äther wird abfiltriert, die Hydroxyde mit 300 ccm frischem Äther ausgekocht und die vereinigten Ätherextrakte über Na_2SO_4 getrocknet. Der vom Lösungsmittel befreite, nach einiger Zeit kristallin erstarrte Rückstand wird aus Xylol umkristallisiert und schmilzt bei 141—142°. Ausb. 0,75 g (61% d. Th.).

3,4,5-Trimethoxy-benzoesäure (I)

Aus Gallussäure nach den Angaben von Späth⁶).

3,4,5-Trimethoxy-benzoesäure-(I)-methylester (II)

Aus Gallussäure nach den Angaben von Späth⁶).

3,4,5-Trimethoxy-benzylalkohol (VI)

a) durch Hydrierung der Trimethylgallussäure (I)

In der von Nystrom und Brown¹⁴) für die Hydrierung schwer löslicher Substanzen beschriebenen Apparatur werden 8 g Trimethyl-gallussäure (I) in eine Lösung von 1,9 g

¹⁰) J. W. Cornforth und R. Robinson, Journ. chem. Soc. 1942, 684.

¹¹) W. S. Rapson und R. Robinson, Journ. chem. Soc. 1935, 1533.

¹²) W. Baker und R. Robinson, Journ. chem. Soc. 1929, 152.

LiAlH_4 in 300 ccm absol. Äther gebracht, indem man die Lösung während 3 Stdn. im Sieden hält. Nach dem Abkühlen und der Zugabe von 1—2 ccm Wasser werden die abfiltrierten Hydroxyde 2—3 Stdn. in Äther am Rückflußkühler gekocht¹³). Die vereinigten, über Na_2SO_4 getrockneten Ätherextrakte befreit man vom Lösungsmittel, wobei der Trimethoxy-benzylalkohol (VI) als dickes, farbloses Öl zurückbleibt. Dieser kann ohne weitere Reinigung zu nachfolgenden Umsetzungen benutzt werden. Sdp., wie von *Marx*⁹) angegeben, $_{24}228^\circ$. Ausb. 6,5 g (88% d. Th.).

b) durch Hydrierung des Trimethylgallus-säuremethylesters (II)

Unter mechanischem Rühren werden zu 2,1 g LiAlH_4 in 250 ccm absol. Äther 10 g Ester (II) innerhalb 60 Min. bei 35° gegeben. Die weitere Aufarbeitung¹³) erfolgt wie unter a) beschrieben. Ausb. 7,4 g (77% d. Th.).

3,4,5-Trimethoxy-benzylchlorid (VII)

Zu 4 g Alkohol (VI) (Rohprodukt) in 1,6 g Pyridin gibt man innerhalb 30 Min. unter ständigem Rühren in kleinen Anteilen 2,4 g Thionylchlorid bei einer Temp. von $20-25^\circ$. Es scheidet sich das Trimethoxybenzylchlorid (VII) zusammen mit Pyridiniumchlorid als feste Kristallmasse ab. Nach Zugabe von etwa 20 ccm Eiswasser wird das erstere (VII) ausgeäthert, der Ätherextrakt mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels bleibt das Chlorid (VII) kristallin zurück. Es ist sehr leicht löslich in Methanol, Äthanol, Azeton; weniger in Ligroin, aus dem man farblose Nadeln vom Schmp. 62° erhält. Ausb. 3,9 g (90% d. Th.).

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{Cl}$ (216,57)	Ber.: C 55,55 H 6,01
	Gef.: » 55,37 » 5,96
	Gef.: » 55,63 » 5,93

3,4,5-Trimethoxy-benzylcyanid (VIII)

In 25 ccm Methanol werden 3,9 g der Verbindung VII, 4,1 g Kaliumcyanid und 0,67 g Kaliumjodid 3—4 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Dann destilliert man das Methanol unter vermindertem Druck ab, gibt etwas Wasser hinzu und äthert den Rückstand aus. Nach dem Abdampfen des mit Natriumthiosulfatlösung gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Ätherextraktes bleibt das Trimethoxybenzylcyanid (VIII) zurück, das aus Ligroin unter Zusatz von Äther umkristallisiert wird. Farblose schuppenartige Kristalle vom Schmp. 78° . Ausb. 1,9 g (52% d. Th.).

β -(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-äthylamin (Mezcalin) (IX)

Zu 0,75 g LiAlH_4 in 150 ccm absol. Äther werden unter mechanischem Rühren innerhalb 45 Min. 3 g Trimethoxybenzylcyanid (VIII) in 250 ccm absol. Äther tropfenweise gegeben. Nach Zusatz von 0,5—1 ccm Wasser wird der Äther abfiltriert und die Hydroxyde 2—3 Stdn. in Äther am Rückflußkühler gekocht. Man erhält das Mezcalin (IX) aus den vereinigten und über Kaliumhydroxyd getrockneten Ätherextrakten, indem es nach Abdampfen der Hauptmenge des Lösungsmittels durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff als Hydrochlorid gefällt wird. Dieses schmilzt, aus Äthanol umkristallisiert, bei 184° . Ausb. 2,1 g (71% d. Th.). Pikrat: Schmp. 222° .

¹³) Erfolgte die Zugabe von I zu schnell, so läßt sich durch Ausäthern der mit Eisstückchen versetzten, in verdünnter H_2SO_4 gelösten Hydroxyde die Säure (I) (neben VI) zurückgewinnen; bei b) kann auf diese Weise die Ausbeute an Alkohol (VI) erhöht werden.

¹⁴) R. F. Nystrom und W. G. Brown, Journ. Amer. chem. Soc. 69, 1197 (1947).