

Tabelle 13.  
Zusammenstellung.

Nr.	Element	D 4 Kolloid- anteil in %	Zu- nahme %	Anwachsen des Kolloidanteils von der 3stündig. Verreibg. D 1 bis zur 96stündig. Verreibg. D 4 (bzw. 72stündig. Verreibg. D 3) in %	Gesamt- zu- nahme %
1	Sb	23.3 — 24.3	4.3	0.8 — 24.3	2 930
2	As	45.62 — 48.27	5.8	1.05 — 48.27	4 500
3	Pb	—	—	1.12 — 50.7 (bis D 3)	4 420
4	Fe	2.61 — 3.72	42.5	0.02 — 3.72	18 500
5	Graphit	—	—	0.46 — 59.3 (bis D 3)	12 800
6	Kohle	—	—	0.89 — 39.75 (bis D 3)	4 370
7	Cu	6.01 — 8.52	41.8	0.29 — 8.52	2 840
8	Hg	3.46 — 6.91	100	0.28 — 6.91	2 370
9	Se	—	—	2.13 — 67.45 (bis D 3)	3 060
10	Ag	—	—	0.067 — 1.52 (bis D 3)	2 170
11	S	—	—	0.18 — 8.02 (bis D 3)	4 350
12	Bi	11.62 — 11.99	3.18	0.235 — 11.99	5 000

#### Benutzte Urstoffe.

1. Antimon . . . . . Stibium. met. puriss. Merck
2. Arsen . . . . . Arsenic. met. pulvis Merck
3. Blei . . . . . Plumbum met. pulvis Schering
4. Eisen . . . . . Ferr. met. hydrog. reduct. puriss 90%, DAB. VI
5. Graphit . . . . . Graphit. depur. D. Ap. V. V Merck
6. Kohle . . . . . Buchenholzkohle Merck
7. Kupfer . . . . . Cuprum met. reduct. pulv. Merck
8. Quecksilber . . . . . Hydrarg. viv. puriss. DAB. VI
9. Selen . . . . . Selen, rubr. praec. Merck
10. Silber . . . . . Argent. met. pulvis Schering
11. Schwefel . . . . . Sulfur depuratum DAB. VI
12. Wismut . . . . . Bism. met. puriss. arsenfrei Merck.

569. K. Feist, F. Klatt und W. Awe:

#### Über das Diäthoxydulcin, das Diäthoxyphenazetin und einige andere Derivate des Pyrogallols<sup>1)</sup>.

(Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen.)

Eingegangen am 5. Dezember 1933.

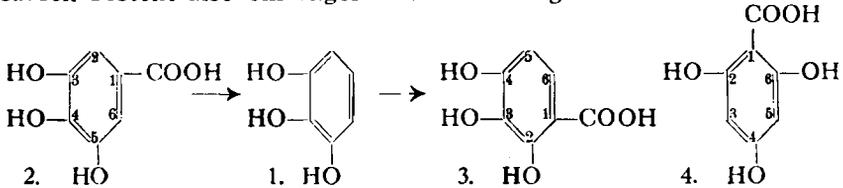
Mehrwertige Phenole und ihre Derivate haben großes therapeutisches Interesse. Resorzin, Pyrogallol, Gallussäure und Adrenalin sind in den Arzneibüchern aller Länder enthalten. In der vorliegenden

<sup>1)</sup> Über die in dieser Arbeit beschriebenen Derivate des Pyrogallols und der Pyrogallolmonokarbonsäuren siehe den IV. und V. Teil der Dissertation von F. Klatt: Über Abkömmlinge mehrwertiger Phenole und mehrwertiger Phenolkarbonsäuren, Göttingen 1933. Die Synthese der 3,4,5-Trimethoxy-o-phthalsäure ist in der Dissertation von W. Awe: Zur Kenntnis der Alkaloide der Kolumbowurzel und des Berberins, Göttingen 1931, enthalten.

Arbeit beschreiben wir einige neue Derivate des Pyrogallols und der sich von ihm ableitenden Pyrogallolkarbonsäure und Gallussäure, sowie daran anschließend eine Synthese der 3,4,5-Trimethoxybenzol-1,2-dikarbonsäure.

Unsere Absicht war, einige Stoffe zu gewinnen, die pharmazeutisches Interesse haben könnten. Das Pyrogallol (1) wird aus der 3,4,5-Trioxybenzolkarbonsäure, der Gallussäure (2), durch Abspalten von Kohlendioxyd bei höherer Temperatur gewonnen. Umgekehrt kann man nach K. Senhofer und K. Brunner<sup>2)</sup> die Carboxylgruppe durch Kochen mit wässriger Kaliumbikarbonatlösung in das Pyrogallol wieder einführen. Das Carboxyl wird hierbei aber in eine andere Stellung gelenkt. Wir erhalten die 2,3,4-Trioxybenzolkarbonsäure, die Pyrogallolkarbonsäure (3).

Auf demselben Wege kann die 2,4,6-Trioxybenzolkarbonsäure, die Phlorogluzin-karbonsäure (4) aus dem Phlorogluzin dargestellt werden. Zwischen den dreiwertigen Phenolen und Phenolkarbonsäuren besteht also ein enger Zusammenhang.



#### a) Pyrogallolkarbonsäure-hydrazid und Gallussäure-hydrazid.

Wir haben uns zunächst mit den Hydraziden der Trioxybenzolkarbonsäuren, von denen bisher nur das Gallussäure-hydrazid<sup>3)</sup> in der Literatur beschrieben worden ist, und ihrem Abbau befaßt.

Das Verhalten der Säurehydrazide und ihrer Derivate sowie ihre Darstellungsmethoden sind von Th. Curtius und seinen Schülern eingehend bearbeitet worden.

Das Phlorogluzin-karbonsäurehydrazid ließ sich aus dem Phlorogluzin-karbonsäure-methylester durch Kochen mit Hydrazinhydrat nicht gewinnen. Es traten hierbei in Salzsäure unlösliche Produkte auf, die nach ihrem Verhalten auf völlige Zersetzung der Substanz schließen ließen.

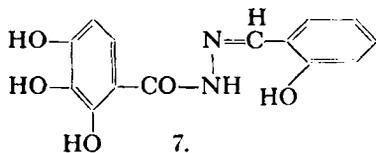
Das Pyrogallol-karbonsäure-hydrazid (6) konnte hingegen in der üblichen Weise aus Pyrogallolkarbonsäure-methylester (5) und Hydrazinhydrat erhalten werden.



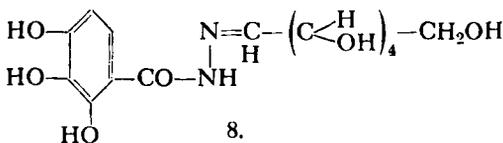
<sup>2)</sup> Wiener Akad. B. 80, 504; 81, II, 1044.

<sup>3)</sup> R. Kahl, Chem. Ztrbl. 1904, II, 1494.

In seinen Eigenschaften gleicht es ganz den in der Literatur beschriebenen Säurehydraziden. Mit Salizylaldehyd gibt es ein Kondensationsprodukt, das *o*-Oxybenzyliden-2,3,4-trioxybenzoylhydrazin (7).

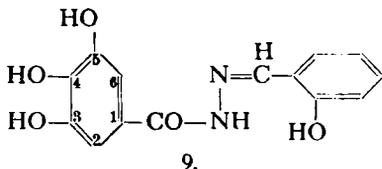


Auch mit *d*-Glukose kondensiert es zum *d*-Glukose-pyrogallol-karbonsäurehydrazon (8).



Ein abweichendes Verhalten zeigt das Gallussäurehydrazid, denn es ist in allen organischen Lösungsmitteln fast unlöslich, leicht löslich dagegen in Salzsäure und in Laugen.

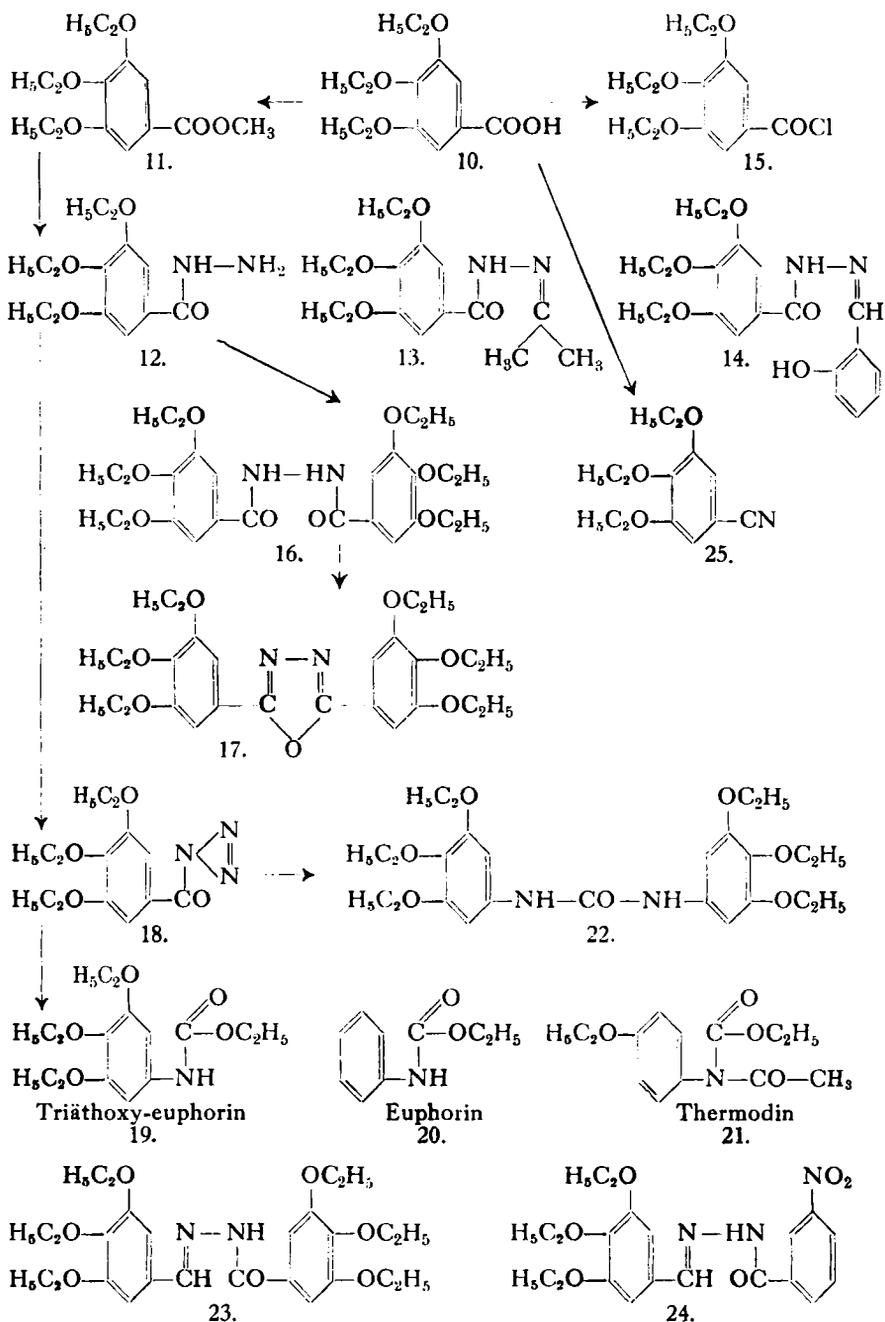
Da ein von R. Kahl mit *d*-Glukose ausgeführter Kondensationsversuch erfolglos verlaufen war, ließen wir Salizylaldehyd auf das Gallussäurehydrazid einwirken. Das *o*-Oxybenzyliden-3,4,5-trioxybenzoylhydrazin (9) entstand in alkalischer Lösung ebenso leicht wie das entsprechende Derivat des Pyrogallolkarbonsäurehydrazids.



b) Abbau des 3,4,5-Triäthoxybenzoesäurehydrazids.

Durch Äthylierung der freien Hydroxylgruppen werden die Eigenschaften des Gallussäurehydrazids weitgehend geändert.

Wenn man den Gallussäuretriäthyläther (10), den wir in guter Ausbeute aus der Gallussäure durch Alkylieren mit Diäthylsulfat darstellen konnten, mit absolutem Methanol und einer geringen Menge konzentrierter Schwefelsäure kocht, so erhält man den 3,4,5-Triäthoxybenzoesäuremethylester (11). Er läßt sich durch Kochen mit Hydrazinhydrat in das 3,4,5-Triäthoxybenzoylhydrazin (12) überführen. Dieses äthylierte Gallussäurehydrazid verhält sich wie die von Th. Curtius beschriebenen Phenolkarbonsäurehydrazide. Es ist in Alkohol leicht löslich, gibt ein gut kristallisierendes



salzsaures Salz, kondensiert mit Azeton leicht zum Isopropyliden-3,4,5-triäthoxybenzoylhydrazin (13) und mit Salizylaldehyd zum *o*-Oxybenzyliden-3,4,5-triäthoxybenzoylhydrazin (14).

Das 3,4,5-Triäthoxybenzoylhydrazin sollte andererseits aus dem 3,4,5-Triäthoxybenzoylchlorid (15), das aus der 3,4,5-Triäthoxybenzoesäure und Thionylchlorid gewonnen wurde, dargestellt werden.

Bei der Umsetzung des Säurechlorids mit Hydrazinhydrat in ätherischer Lösung entstand fast nur das N.N'-Di-(3,4,5-triäthoxybenzoyl)hydrazin (16) neben kleinsten Mengen 3,4,5-Triäthoxybenzoylhydrazin (12). Auch C. Naegeli und G. Stefanowitsch<sup>4)</sup> berichten, daß die Umsetzungen der Säurechloride mit Hydrazinhydrat oft zu sekundären Hydraziden führen.

Das N.N'-Di-(3,4,5-triäthoxybenzoyl)hydrazin (16) erhält man auch in guter Ausbeute, wenn man das Hydrazid mit Quecksilberoxyd oxydiert, wobei Stickstoff und Wasserstoffabspaltung eintritt. Das N.N'-Di-(3,4,5-triäthoxybenzoyl)hydrazin (16) verliert beim Erhitzen über seinen Schmelzpunkt auf etwa 250 bis 300° unter intermediärer Bildung der Enolform ein Molekül Wasser und geht in das  $\alpha,\alpha'$ -Di-(3,4,5-triäthoxyphenyl)furodiazol (17) über. Den entsprechenden Vorgang beobachtete R. Stollé<sup>5)</sup> beim Erhitzen des N.N'-Di-benzoylhydrazins.

Durch Einwirkung von salpetriger Säure auf das 3,4,5-Triäthoxybenzoesäurehydrazid (12) in salzsaurer Lösung erhielten wir das 3,4,5-Triäthoxybenzazid (18).

Beim Kochen mit Äthylalkohol geht das Azid in den 3,4,5-Triäthoxyphenylkarbaminsäureäthylester (19) über. Dieses Urethan ist pharmazeutisch interessant, da es ähnlich wie das Euphorin (Phenylurethan, 20) und das Thermodin (N-Azetyl-*p*-äthoxyphenylurethan, 21) gebaut ist.

Den N.N'-Di-(3,4,5-Triäthoxyphenyl)harnstoff (22) erhielten wir durch Erhitzen des 3,4,5-Triäthoxybenzoesäureazids (18) in wässriger Lösung.

Der Abbau des Urethans oder Harnstoffs zum unten beschriebenen 5-Amino-triäthoxybenzol wurde nicht ausgeführt, da beim Erhitzen mit Salzsäure im Rohr ein Abspringen der Äthylgruppen zu befürchten war.

H. John<sup>6)</sup> ist es gelungen, das 2-*p*-Tolylchinolin-4-karbonsäurehydrazid mit Azetessigester zum (*p*-Tolylchinoloyl)methylpyrazolon zu kondensieren.

Versuche zur Kondensation des Triäthoxybenzoylhydrazins mit Azetessigester waren erfolglos. Das Hydrazid ging bei dieser Reaktion in das N.N'-Di-triäthoxy-(3,4,5-benzoyl)hydrazin (16) über.

Einen eigentümlichen Reduktionsprozeß erfährt das 3,4,5-Triäthoxybenzoylhydrazin (12), wenn seine alkoholische Lösung nach dem Hinzufügen von verdünnter Natronlauge längere Zeit stehen bleibt. Den Reaktionsverlauf klärten Th. Curtius und H. Melz<sup>7)</sup>

<sup>4)</sup> Helv. chim. Acta XI, 609 (1928).

<sup>5)</sup> Ber. Dtsch. Chem. Ges. 32, 797 (1899).

<sup>6)</sup> Journ. prakt. Chem. 239, 317 (1931).

bach<sup>7)</sup> bei anderen Säurehydraziden auf. Aus zwei Molekülen eines Hydrazids spaltet sich unter Einwirkung von Alkali ein Molekül Hydrazin ab und reduziert bei seinem Zerfall eines der beiden Sauerstoffatome, während sich die freien Radikale zum Benzylidenprodukt des Hydrazids vereinigen. So entsteht aus dem 3,4,5-Triäthoxybenzoylhydrazin (12) das N<sup>3</sup>,4,5-Triäthoxybenzyliden-N<sup>3</sup>,4,5-triäthoxybenzoylhydrazin (23).

Bei der Spaltung dieses Produktes mit Schwefelsäure konnten wir eine geringe Menge des 3,4,5-Triäthoxybenzaldehyds erhalten und durch das gut kristallisierende *m*-Nitrobenzoylhydrazon kennzeichnen (24).

K. Rosenmund und F. Zetsche<sup>8)</sup> haben den 3,4,5-Triäthoxygallusaldehyd aus dem Säurechlorid durch Reduktion mit Wasserstoff dargestellt. A. Heffter und R. Capellmann<sup>9)</sup> erhielten aus dem Trimethyläther der Gallussäure durch Erhitzen mit Bleirhodanid das Nitril des Gallussäure-trimethyläthers. In analoger Weise konnte aus dem Triäthyläther der Gallussäure das 3,4,5-Triäthoxybenzoesäurenitril (25) gewonnen werden.

#### c) Darstellung einiger Derivate des 5-Amino-pyrogallol-triäthyläthers.

Läßt man auf das 3,4,5-Triäthoxybenzoesäurechlorid (15) Ammoniak einwirken, so entsteht das 3,4,5-Triäthoxybenzoesäureamid (26). Versuche, den 3,4,5-Triäthoxybenzoesäuremethyl- bzw. äthylester durch Schütteln mit konzentriertem Ammoniak in das Amid überzuführen, blieben erfolglos.

Das 3,4,5-Triäthoxybenzoesäureamid (26) wurde einem modifizierten Hofmannschen Abbau unter Einwirkung von Natriumhypochlorit und Natronlauge unterworfen, da die leicht erfolgende Kernbromierung der Gallussäurederivate bei Anwendung von Brom und Natronlauge ein bromhaltiges Abbauprodukt erwarten ließ.

Das Endprodukt der Reaktion war der 5-Amino-pyrogallol-triäthyläther (27).

H. Schiffer<sup>10)</sup> erhielt denselben Stoff durch Decarboxylierung und Nitrierung von Gallussäure-triäthyläther und nachfolgende Reduktion des Nitroproduktes. Ein exakter Beweis für die Stellung der Aminogruppe konnte von H. Schiffer nicht erbracht werden. Seine Vermutung über die Stellung der Aminogruppe konnten wir durch den Abbau der 3,4,5-Triäthoxybenzoesäure zum Amin bestätigen.

Durch die Azetylierung des Amins erhielten wir den 5-Azetamino-pyrogallol-triäthyläther (28), ein Diäthoxyphenacetin.

Über die Derivate des Phenacetins schreibt S. Fraenkel<sup>11)</sup>, es sei von Interesse, Verbindungen zu synthetisieren, bei denen eine zweite durch Alkyl gedeckte Hydroxylgruppe vorhanden ist. Ohne Zweifel seien sie in der antalgischen und sonstigen Wirkung dem Phenacetin überlegen.

<sup>7)</sup> Journ. prakt. Chem. **81**, 501 (1910).

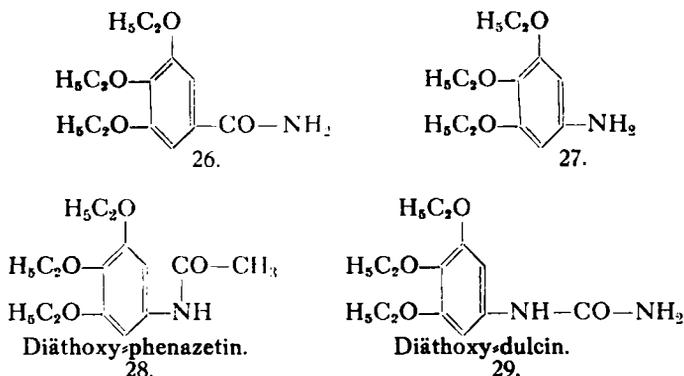
<sup>8)</sup> Ber. Dtsch. Chem. Ges. **51**, 594 (1918).

<sup>9)</sup> Ebenda **38**, 3625 (1905).

<sup>10)</sup> Ebenda **25**, 721 (1892).

<sup>11)</sup> S. Fraenkel, Arzneimittel-Synthese (Berlin 1912), S. 274.

Das von uns dargestellte Diäthoxyphenazetin würde zur näheren Untersuchung in dieser Richtung geeignet sein.



Das Dulcin (*p*-Phenetholkarbamid) findet als Süßstoff und als Antipyretikum Anwendung.

H. Thoms und seine Schüler haben die Derivate des Dulcins zu systematischen Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Geschmack und chemischer Konstitution herangezogen. Für das Vorhandensein des süßen Geschmacks ist im allgemeinen eine unbesetzte  $\text{NH}_2$ -Gruppe im Harnstoffrest und eine Äthoxylgruppe in *p*-Stellung des Moleküls notwendig.

Es war zu erwarten, daß der Eintritt weiterer Äthoxylgruppen in den Kern die Süßkraft noch steigern, jedoch zum mindesten nicht herabsetzen würde.

Durch Einwirkung von Kaliumcyanat auf das salzsaure Salz des 5-Amino-pyrogallol-triäthyläthers (27) konnte 3,4,5-Triäthoxyphenylharnstoff (29), ein Diäthoxydulcin, erhalten werden. Der Stoff besaß jedoch keine Süßkraft, dagegen trat ein stark bitterer Geschmack hervor. Diese Beobachtung ist zunächst überraschend. Demnach scheint die Süßkraft auch durch die Einführung weiterer Äthoxylgruppen in den Kern des Dulcinmoleküls aufgehoben zu werden, wie es H. Thoms und K. Nettessheim<sup>12)</sup> für die Einführung von Substituenten wie der Halogen-, Nitro-, Nitroso-, Azimido-, Amido- und Sulfogruppe in den Benzolkern des Dulcinmoleküls beobachteten.

#### d) Synthese der 3,4,5-Trimethoxybenzol-1,2-dikarbonsäure.

Durch die Einführung einer zweiten Carboxylgruppe in das Molekül der sich vom Pyrogallol ableitenden Monokarbonsäuren erhält man die 3,4,5-Trioxyo-phthalsäure (30) oder die 4,5,6-Trioxo-isophthalsäure (Gallokarbonsäure, 31). Von diesen beiden Verbindungen haben besonders die erste und ihr Methyläther größeres Interesse, weil sie als Abbauprodukte von Naturstoffen wichtig sind.

So wurde die 3,4,5-Trimethoxy-*o*-phthalsäure von A. Windaus<sup>13)</sup> beim

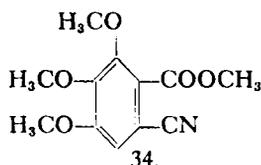
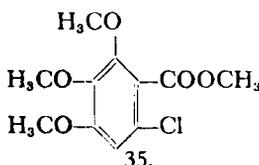
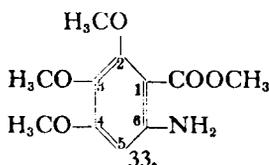
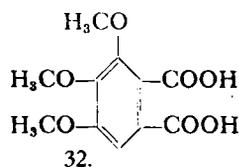
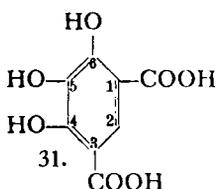
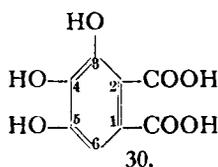
<sup>12)</sup> Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 30, 227 (1920).

<sup>13)</sup> Chem. Ztrbl. 1911, I, 1637; 1914, II, 1455.

Abbau des Kolchizins und neuerdings von E. Späth<sup>14)</sup> beim Abbau des Pellotin- und Anhalamin-methyläthers erhalten.

Synthesen der beiden Trioxo-benzol-dikarbonsäuren sind verschiedentlich ausgeführt worden. Vor einigen Jahren konnten wir zeigen<sup>15)</sup>, daß durch direkte Einwirkung von Kaliumbikarbonat auf Pyrogallol-karbonsäure oder auf Gallussäure nur Gallokarbonsäure (4,5,6-Trioxo-benzol-1,3-dikarbonsäure, 31) entsteht. Wir stellten deren Trimethyläther und Trimethylätherdimethylester her. Die Synthese der 3,4,5-Trimethoxy-*o*-phthalsäure (32) haben wir auf zwei verschiedenen Wegen ausgeführt und den einen von der Bromgallussäure ausgehenden vor einigen Jahren veröffentlicht<sup>16)</sup>.

Der zweite Weg, der das Pyrogallol als Ausgangsmaterial wählt, sei im Zusammenhang mit den anderen Pyrogallolderivaten hier erörtert. Wir stellten den zuerst von W. Will<sup>17)</sup> beschriebenen 2,3,4-Trimethoxy-6-amino-benzoesäuremethylester (33) dar; allerdings methylieren wir die Pyrogallolkarbonsäure nicht mit Jodmethyl, sondern mit Dimethylsulfat und dann mit Diazomethan.



Aus Pyrogallol wurde Pyrogallolkarbonsäure, daraus der 2,3,4-Trimethoxy-benzoesäure-methylester gewonnen. Die Nitrierung führte zum 2,3,4-Trimethoxy-6-nitro-benzoesäure-methylester und dessen Reduktion zum 2,3,4-Trimethoxy-6-amino-benzoesäure-methylester.

Bei der Umsetzung dieses Esters mit Kupfercyanür nach Sandmeyer zum Nitril (34) ergab sich eine gewisse Schwierigkeit<sup>18)</sup>. Beim Arbeiten im salzsauren Medium oder auch bei Anwendung chlorhaltigen Kupfercyanürs entstand stets der mit Wasserdampf flüchtige, in schönen langen Nadeln kristallisierende 2,3,4-Trimethoxy-6-chlor-benzoesäure-methylester vom Fp. 67° (35).

<sup>14)</sup> Ber. Dtsch. Chem. Ges. 65, 1778 (1932).

<sup>15)</sup> K. Feist und W. Awe, ebenda 59, 157 (1926).

<sup>16)</sup> Tschirch-Festschrift 1926, S. 23; Weitere Synthesen G. Baragellini und O. Molina, Chem. Ztrbl. 1912, II, 114; R. L. Alimchansdami und A. N. Meldrum, Journ. chem. Soc. London 117, II, 964 (1920); J. Herzig, LIEBIGS Ann. 42, I, 283 (1921); E. Späth, l.c.

<sup>17)</sup> Ber. Dtsch. Chem. Ges. 21, 2020 (1888).

<sup>18)</sup> Siehe dazu F. Mayer, ebenda 63, 1455 (1930); 64, 2003 (1931); 65, 1333 (1932).

Das Nitril konnte nur bei völliger Abwesenheit von Halogen erhalten werden und wurde dann verseift, wobei die 3,4,5-Trimethoxy-*o*-phthalsäure resultierte, die mit der auf anderen Wegen dargestellten Säure identisch war. Der Schmelzpunkt des Anhydrids lag bei 144°, bei welcher Temperatur auch der Mischschmelzpunkt mit auf anderem Wege dargestelltem 3,4,5-Trimethoxy-*o*-phthalsäureanhydrid gefunden wurde. Der Dimethylester schmolz bei 65°.

#### Versuchsteil.

##### Gallussäurehydrazid.

Es wurde nach den Angaben von R. Kahl<sup>10)</sup> aus Gallussäuremethylester und Hydrazinhydrat gewonnen.

##### *o*-Oxybenzyliden-3,4,5-trioxybenzoylhydrazin.

1.85 g Gallussäurehydrazid und 1.2 g Salizylaldehyd werden in  $n/2$  Natronlauge gelöst. Die Lösung wird kurze Zeit auf dem Wasserbad erwärmt und nach dem Erkalten mit Salzsäure angesäuert. Die dabei ausgeschiedenen Kristalle löst man aus Alkohol um. Gelblich-braune Nadeln vom Fp. 246°.

4.256 mg Sbst.: 0.363 ccm N (21°, 734 mm).

$C_{14}H_{12}O_6N_2$  (288.11). Ber.: N 9.72. Gef.: N 9.60.

##### Pyrogallol-karbonsäurehydrazid.

3 g Pyrogallol-karbonsäuremethylester werden mit 10 g Hydrazinhydrat 4 Stunden lang unter Rückflußkühlung gekocht. Das überschüssige Hydrazinhydrat wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit salzsäurehaltigem Wasser aufgenommen. Aus der Lösung wird das Hydrazid durch Natriumbikarbonat abgeschieden. Man kristallisiert aus Alkohol um und erhält weißlich-graue Nadeln, die sich, ohne einen scharfen Schmelzpunkt zu zeigen, oberhalb von 180° zersetzen.

2.604 mg Sbst.: 0.344 ccm N (22°, 742 mm).

$C_7H_6O_4N_2$  (184.08). Ber.: N 15.21. Gef.: N 14.92.

*d*-Glukose-2,3,4-trioxybenzoylhydrazon. 2 g Glukose und 1.80 g Pyrogallol-karbonsäurehydrazid werden 4 Stunden lang in alkoholischer Lösung am Rückflußkühler gekocht. Die Flüssigkeit wird auf ein kleines Volumen eingedunstet und mit Wasser vermischt. Aus der wässrig-alkoholischen Lösung entstehen gelbliche Kristallnadeln vom Fp. 161°.

3.430 mg Sbst.: 0.244 ccm N (21°, 746 mm).

$C_{13}H_{16}O_9N_2$  (346.16). Ber.: N 8.09. Gef.: N 8.11.

*o*-Oxybenzyliden-2,3,4-trioxybenzoylhydrazin. 1.85 g Pyrogallol-karbonsäurehydrazid und 1.2 g Salizylaldehyd löst man in  $n/2$  Natronlauge, erwärmt kurze Zeit auf dem Wasserbade und versetzt dann mit Salzsäure. Die ausgeschiedenen Kristalle löst man aus Alkohol um. Schwach gelblich gefärbte Nadeln, die sich unter Schwärzung über 255° zersetzen.

3.908 mg Sbst.: 0.332 ccm N (21°, 746 mm).

$C_{14}H_{12}O_6N_2$  (288.11). Ber.: N 9.72. Gef.: N 9.68.

<sup>10)</sup> Chem. Ztrbl. 1904, II, 1494.

### Versuche zur Darstellung des Phlorogluzin- karbonsäurehydrazids.

0.5 g Phlorogluzin-karbonsäuremethylester wurden mit 2 g Hydrazinhydrat unter Luftabschluß gekocht. Es trat dabei starke Verharzung und Verkohlung auf. Ein in Salzsäure lösliches Hydrazid war nicht zu gewinnen.

### 3,4,5-Triäthoxybenzoesäure.

25 g Gallussäure und 30 g Ätznatron werden in 250 ccm Wasser gelöst. Nach Zusatz von 60 ccm Diäthylsulfat wird  $\frac{1}{2}$  Stunde lang geschüttelt. Nach zweistündigem Kochen unter Rückfluß läßt man die Lösung erkalten und säuert sie mit Salzsäure an. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Aus 70%igem Alkohol umkristallisiert, erhält man Nadeln vom Fp. 112°. (Nach Will und Albrecht<sup>20</sup>) ebenfalls Fp. 112°.

### 3,4,5-Triäthoxybenzoesäuremethylester.

10 g 3,4,5-Triäthoxybenzoesäure kocht man mit 150 ccm absolutem Methylalkohol und 5 ccm konzentrierter Schwefelsäure 6 Stunden lang unter Rückfluß. Der Alkohol wird bis auf ein kleines Volumen abdestilliert und die Lösung in eisgekühlte Natriumkarbonatlösung unter Umrühren eingegossen. Der ausgeschiedene Ester wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Weiße Nadeln vom Fp. 53°.

3.215 mg Sbst.: 7.380 mg CO<sub>2</sub>, 2.100 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> (268.16). Ber.: C 62.67, H 7.52.

Gef.: C 62.61, H 7.31.

Aus dem alkalischen Filtrat kann man durch Ansäuern kleine Mengen Triäthoxybenzoesäure zurückgewinnen.

### 3,4,5-Triäthoxybenzoylhydrazin.

10 g 3,4,5-Triäthoxybenzoesäuremethylester werden mit 15 ccm Hydrazinhydrat 6 Stunden lang unter Rückflußkühlung gekocht. Das überschüssige Hydrazinhydrat wird im Vakuum abdestilliert und das Hydrazid mit salzsäurehaltigem Wasser aufgenommen. Die Lösung wird filtriert und mit Ammoniak alkalisch gemacht, wobei man das Hydrazid fast rein in langen, filzigen Nadeln erhält. Aus Alkohol umkristallisiert, Nadeln vom Fp. 116°.

3.686 mg Sbst.: 0.341 ccm N (20°, 743 mm).

C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> (268.17). Ber.: N 10.44. Gef.: N 10.54.

Salzsäures Salz: Das Hydrazid wird in einer kleinen Menge Alkohol gelöst und die Lösung mit konzentrierter Salzsäure versetzt. Es scheiden sich Nadeln vom Fp. 195° aus.

### o-Oxybenzyliden-3,4,5-triäthoxybenzoyl- hydrazin.

Die Lösung von 1.3 g Triäthoxybenzoylhydrazin und 0.6 g Salizylaldehyd in wenig Alkohol wird auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dem Erkalten spritzt man mit Wasser an, bis sich Öltröpfchen ausscheiden, erhitzt nochmals bis zur Lösung und läßt dann auskristallisieren. Nach dem Umlösen aus verdünntem Alkohol erhält man Kristallnadeln vom Fp. 121°.

3.730 mg Sbst.: 0.246 ccm N (21°, 745 mm).

C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub> (372.204). Ber.: N 7.53. Gef.: N 7.51.

<sup>20</sup>) Ber. Dtsch. Chem. Ges. 17, 2099 (1884).

## Isopropyliden-3,4,5-triäthoxybenzoylhydrazin.

Die Lösung von 1 g 3,4,5-Triäthoxybenzoylhydrazin in 20 ccm Azeton wird eine Stunde lang auf dem Wasserbade unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Einengen erhält man Kristalle, die, aus Alkohol umgelöst, weiße Nadeln vom Fp. 142° darstellen.

3.488 mg Sbst.: 0.285 ccm N (22°, 725 mm).

$C_{16}H_{24}O_4N_2$  (308.20). Ber.: N 9.09. Gef.: N 9.03.

## 3,4,5-Triäthoxybenzoylchlorid.

10 g Gallussäure-triäthyläther werden in 100 ccm Thionylchlorid gelöst und auf dem Wasserbade unter Rückfluß bis zum Verschwinden der Salzsäuredämpfe erhitzt. Das Thionylchlorid wird im Vakuum abgedunstet und der Rückstand aus Tetrachlorkohlenstofflösung umkristallisiert (Eisschrank). Nadeln vom Fp. 68°.

0.1236 g Sbst.: 4.46 ccm  $n_{10}^{20}$  NaOH.

$C_{13}H_{17}O_4Cl$  (272.59). Ber.: Cl 13.01. Gef.: Cl 12.78.

## N. N'-Di-[3,4,5-triäthoxybenzoyl]hydrazin.

a) 6 g 3,4,5-Triäthoxybenzoylchlorid werden in einem kleinen, weithalsigen Rundkolben mit Äther übergossen und mit dem Pistill verrieben. Man gibt zu dem mit Äther überdeckten Chlorid unter dauerndem Rühren tropfenweise 1.65 g Hydrazin-hydrat. Dann läßt man 6 Stunden lang mit Äther stehen, gibt nochmals einige Tropfen Hydrazin-hydrat hinzu, und nach weiterem dreistündigen Stehen gießt man den überstehenden Äther ab, verreibt mit etwa 100 ccm  $n_{10}^{20}$  Natriumkarbonatlösung und wäscht mit Wasser nach. Aus dem Filtrat können durch Ansäuern kleine Mengen Gallussäure-triäthyläther gewonnen werden. Der Rückstand wird mit  $n_{10}^{20}$  Salzsäure ausgezogen, um das Hydrazid vom Dihydrazid zu trennen. Aus der salzsauren Lösung scheiden sich beim Alkalisieren nur ganz geringe Mengen 3,4,5-Triäthoxybenzoessäurehydrazid ab. Das in Salzsäure unlösliche Dihydrazid wird aus Alkohol umkristallisiert. Weiße Nadeln vom Fp. 193°.

b) 3,4,5-Triäthoxybenzoylhydrazin wird in Alkohol gelöst und in kleinen Portionen mit Quecksilberoxyd versetzt, bis keine Stickstoffentwicklung mehr erfolgt. Man filtriert und engt die Lösung ein. Aus der Lösung scheiden sich die bei 193° schmelzenden Kristalle des Di-(3,4,5-triäthoxybenzoyl)hydrazins aus.

3.670 mg Sbst.: 0.185 ccm N (19°, 732 mm).

$C_{26}H_{36}O_8N_2$  (504.26). Ber.: N 5.56. Gef.: N 5.68.

 $\alpha, \alpha'$ -Di-[3,4,5-triäthoxyphenyl]furodiazol.

1 g N. N'-Di-[3,4,5-triäthoxybenzoyl]hydrazin wird in einem Kölbchen, das in ein Metallbad eingesenkt ist, mehrere Stunden lang am Rückflußkühler auf etwa 250 bis 300° erhitzt. Der Rückstand wird mit Alkohol ausgezogen. Aus der alkoholischen Lösung resultieren Kristalle, die, noch einmal aus Alkohol umgelöst, weiße Nadeln vom Fp. 150° ergeben.

2.988 mg Sbst.: 0.166 ccm N (22°, 725 mm).

$C_{26}H_{34}O_7N_2$  (486.25). Ber.: N 5.78. Gef.: N 6.13.

## 3,4,5-Triäthoxybenzazid.

Die unter Erwärmen in salzsäurehaltigem Wasser hergestellte Lösung von 2 g 3,4,5-Triäthoxybenzoylhydrazin wird auf 0° abgekühlt und bei dieser Temperatur tropfenweise unter Umrühren mit

0.7 g in Wasser gelöstem Natriumnitrit versetzt. Das ausgeschiedene Azid saugt man ab und wäscht es mit Wasser. Zur weiteren Verarbeitung wird das feuchte Produkt auf einen Tonteller gestrichen und im Vakuumexsikkator über Phosphorpentoxyd getrocknet. Aus Azeton: Kristallnadeln vom Fp. 98°.

3,4,5-Triäthoxyphenylkarbaminsäureäthylester.

1 g sorgfältigst bis zur Gewichtskonstanz getrocknetes Azid wird mit absolutem Alkohol unter Rückfluß 6 Stunden lang erhitzt. Aus der eingedampften Lösung erhält man Kristalle, die, aus Alkohol umgelöst, weiße Täfelchen vom Fp. 130° ergeben.

4.240 mg Sbst.: 0.189 ccm N (23°, 744 mm).

$C_{15}H_{23}O_5N$  (297.19). Ber.: N 4.72. Gef.: N 5.03.

N.N'-Di-[3,4,5-Triäthoxyphenyl]harnstoff.

1 g 3,4,5-Triäthoxybenzazid wird mit Wasser mehrere Stunden lang gekocht. Die nach dem Erkalten ausgeschiedenen Kristalle werden aus verdünntem Alkohol umgelöst. Weiße Nadeln vom Fp. 225°.

4.185 mg Sbst.: 0.225 ccm N (22°, 753 mm).

$C_{26}H_{36}O_7N_2$  (476.30). Ber.: N 5.88. Gef.: N 6.16.

Versuche zur Kondensation von 3,4,5-Triäthoxybenzoylhydrazin mit Azetessigester.

Beim Erhitzen molekularer Mengen Azetessigester und 3,4,5-Triäthoxybenzoylhydrazin, sowohl auf dem Wasserbade wie auf offener Flamme, konnte außer N.N'-Di-[3,4,5-triäthoxybenzoyl]hydrazin kein Kondensationsprodukt isoliert werden.

3,4,5-Triäthoxybenzyliden-3',4',5'-triäthoxybenzoylhydrazin.

0.5 g 3,4,5-Triäthoxybenzoylhydrazin löst man in 15 ccm Alkohol und versetzt mit einer Lösung von 0.024 g Natriumhydroxyd in 1.5 ccm Wasser. Die Mischung läßt man unter Luftabschluß 4 Wochen lang stehen. Beim Verdunsten scheiden sich Kristalle der Benzylidenverbindung aus, während die Mutterlaugen etwas Gallussäure-triäthyläther enthalten. Die Benzylidenverbindung wird aus Alkohol umkristallisiert: Weiße Nadeln vom Fp. 197°.

4.454 mg Sbst.: 0.230 ccm N (21°, 756 mm).

$C_{26}H_{36}O_7N_2$  (488.30). Ber.: N 5.74. Gef.: N 5.96.

Spaltung des 3,4,5-Triäthoxybenzyliden-3',4',5'-triäthoxybenzoylhydrazins zum 3,4,5-Triäthoxybenzaldehyd und dessen Nachweis durch Kondensation mit *m*-nitrobenzoylhydrazin.

0.1 g Triäthoxybenzyliden-triäthoxybenzoylhydrazin wird mit 10 ccm 10%iger Schwefelsäure auf dem Wasserbade 2 Stunden lang erhitzt. Die schwefelsaure Lösung wird mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther enthält neben dem gesuchten Aldehyd Gallussäure-triäthyläther, den man durch Ausschütteln mit Sodalösung entfernt. Der Äther wird zur Entfernung von Sodaresten mit

Wasser ausgeschüttelt und dann verdunstet. Die verdünnt-alkoholische Lösung der zurückbleibenden Kristalle des 3,4,5-Triäthoxybenzaldehyds wird mit einer konzentrierten Lösung von *m*-Nitrobenzoylhydrazin versetzt. Die sich sofort abscheidenden Kristalle des *m*-Nitrobenzylidenhydrazids werden aus wässrigem Alkohol umkristallisiert: Gelbliche Nadeln vom Fp. 167°.

3.710 mg Sbst.: 0.332 ccm N (21°, 758 mm).

$C_{20}H_{23}O_6N_3$  (401.21). Ber.: N 10.48. Gef.: N 10.36.

#### 3,4,5-Triäthoxybenzoesäurenitril.

Je 0.5 g 3,4,5-Triäthoxybenzoesäure und Bleirhodanid werden in einem Rundkolben bis zur lebhaften Abspaltung von Schwefelwasserstoff und Kohlendioxyd (Aufschäumen) erhitzt (etwa 200°). Das Erwärmen wird fortgesetzt, bis die Entwicklung von Schwefelwasserstoff nur noch gering ist. Der Kolbenrückstand wird mit siedendem Alkohol ausgezogen und die alkoholische Lösung eingedampft. Das zurückbleibende Öl löst man in heißem Wasser, dem einige Tropfen Natronlauge hinzugefügt sind, um die nicht umgesetzte Säure in Lösung zu halten. Beim Erkalten scheidet sich die Hauptmenge des Nitrils kristallinisch aus. Durch Ausäthern der Mutterlauge kann man noch geringe Mengen Nitril gewinnen. Aus 30%igem Alkohol umkristallisiert, erhält man weiße Nadeln vom Fp. 102°.

4.418 mg Sbst.: 0.229 ccm N (22°, 753 mm).

$C_{13}H_{17}O_3N$  (235.14). Ber.: N 5.96. Gef.: N 5.94.

#### 3,4,5-Triäthoxybenzamid.

5 g 3,4,5-Triäthoxybenzoylchlorid werden mit 50 ccm eisgekühltem konzentrierten Ammoniak verrieben. Nach kurzem Stehen wird abgesaugt. Die Kristalle werden zunächst mit etwas Natriumkarbonatlösung, dann mit Wasser nachgewaschen. Das Amid wird aus 70%igem Alkohol umkristallisiert. Farblose rhombische Platten vom Fp. 145°.

4.951 mg Sbst.: 0.244 ccm N (19°, 732 mm).

$C_{13}H_{16}O_4N$  (253.16). Ber.: N 5.53. Gef.: N 5.55.

#### 5-Aminopyrogalloltriäthyläther.

Eine alkoholische Lösung von 5 g 3,4,5-Triäthoxybenzamid wird mit so viel Wasser versetzt, daß das Säureamid wieder ausfällt. Man saugt ab, wäscht mit wenig Wasser nach und gibt das feuchte Amid zu 27 ccm einer Lösung von 5.5 g Chlor in 100 ccm 6.3%iger Natronlauge. Damit die Temperatur nicht über 0° steigt, rührt man unter wiederholter Zugabe von Eisstückchen bis zur fast völligen Lösung (etwa 5 Stunden lang). Vom Ungelösten wird abfiltriert, die Lösung mit 10 ccm 30%iger Natronlauge versetzt und dann einige Minuten auf 90 bis 100° erhitzt. Das Amin scheidet sich aus der Lösung in bläulich-weißen Kristallen ab. Durch Ausäthern kann man noch etwas Amin gewinnen. Die Kristalle werden durch Behandeln mit Tierkohle gereinigt und aus wässrigem Alkohol umgelöst. Weiße Nadeln vom Fp. 104°.

5-Azetylaminopyrogalloltriäthyläther  
(Diäthoxyphenazetin).

1 g 5-Aminopyrogalloltriäthyläther wird mit 10 ccm Essigsäureanhydrid 3 Stunden lang unter Rückfluß gekocht, danach das Essigsäureanhydrid im Vakuum abdestilliert und die zurückbleibenden Kristalle aus heißem Wasser umgelöst. Weiße, rhombenähnliche Platten vom Fp. 98°.

3.738 mg Sbst.: 0.175 ccm N (20°, 729 mm).

$C_{17}H_{21}O_4N$  (267.17). Ber.: N 5.24. Gef.: N 5.23.

3,4,5-Triäthoxyphenylharnstoff (Diäthoxydulcin).

0.26 g 5-Aminopyrogalloltriäthylätherhydrochlorid und 0.081 g Kaliumcyanat werden in konzentrierten wässrigen Lösungen zusammengefügt. Nach kurzer Zeit scheidet sich der Harnstoff ab. Aus wässrigem Alkohol wird er umkristallisiert. Weiße, derbe Kristallbüschel vom Fp. 140° und bitterem Geschmack.

3.198 mg Sbst.: 0.292 ccm N (22°, 741 mm).

$C_{13}H_{20}O_4N_2$  (268.17). Ber.: N 10.44. Gef.: N 10.29.

Synthese der 3,4,5-Trimethoxybenzol-  
1,2-dikarbonsäure.

2,3,4-Trimethoxy-6-amino-benzoesäuremethyl-ester: Die Darstellung erfolgte aus der Pyrogallolkarbonsäure, im wesentlichen nach den Vorschriften von Will, nur wurde der Methyl-ester der 2,3,4-Trimethylätherpyrogallolkarbonsäure durch Methylierung mit Dimethylsulfat und Alkali und weiter mit Diazomethan oder durch Methylierung mit Diazomethan allein gewonnen. Die Methylierung mit Dimethylsulfat geschah in ähnlicher Weise, wie sie K. Feist und G. L. Dschu<sup>21)</sup> für die Gallussäure beschreiben:

10 g Pyrogallolkarbonsäure wurden in einem Kolben von 750 ccm Inhalt in 40 g Dimethylsulfat gelöst und mit der Hälfte einer Lösung von 40 g Natriumhydroxyd in 100 g Wasser versetzt. Beim Umschütteln trat heftige Reaktion ein. Der Rest der Lauge wurde allmählich in kleinen Anteilen unter jedesmaligem Umschütteln zugegeben; dann wurde noch 1 Stunde lang am Rückflußkühler auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wurde die Flüssigkeit mit starker Salzsäure angesäuert. Es fiel ein weißer Niederschlag aus, der abgesaugt und nach dem Auswaschen mit verdünnter Salzsäure aus Wasser umgelöst wurde. Die wässrige Lösung der erhaltenen Substanz färbte sich auf Zusatz eines Tropfens Eisenchlorid violett. Daher wurden die erhaltenen 8 g in Äther suspendiert und dreimal mit aus je 5 ccm Nitrosomethylurethan entwickeltem Diazomethan behandelt. Nach dem Verdunsten des Äthers hinterblieb ein Öl, das bei 0° nicht kristallisierte und bei 239° unter gewöhnlichem Druck siedete.

Ebenso gut wie durch Behandeln mit Dimethylsulfat und dann mit Diazomethan wurde der 2,3,4-Trimethoxybenzoesäuremethyl-ester durch Behandeln mit Diazomethan allein in Ätherlösung erhalten:

5 g Pyrogallolkarbonsäure wurden in 20 ccm Äther suspendiert und fünfmal die aus je 5 ccm Nitrosomethylurethan entwickelte Diazomethanmenge eingeleitet. Zwischen jedem neuen Einleiten wurde 1 Tag lang stehen

<sup>21)</sup> l. c.

gelassen. Das nach dem Abdunsten des Äthers hinterbleibende Öl war mit dem oben beschriebenen identisch.

Das nach dem einen oder anderen Verfahren gewonnene Öl gab beim Nitrieren unter den von Will angegebenen Bedingungen eine Nitroverbindung vom Fp. 74°, welchen Fließpunkt auch Will für 2,3,4-Trimethoxy-6-nitrobenzoesäuremethylester angibt. Die Nitroverbindung ging bei der Reduktion mit Zinn und Salzsäure in eine Aminoverbindung über, die bei 97° schmolz, während Will 93 bis 98° angibt.

2,3,4-Trimethoxy-6-chlorbenzoesäuremethylester: 1 g 6-Amino-pyrogallolkarbonsäuremethylester wurde in 1 g konzentrierter Salzsäure und 5 g Wasser heiß gelöst. Das beim Erkalten ausgeschiedene Hydrochlorid ging auf Zusatz der zur Diazotierung notwendigen Menge Natriumnitrit in Lösung. Diese Diazotlösung wurde zu einer auf 50° erwärmten Lösung von 0.5 g Kupfersulfat und 0.6 g Zyankalium in 20 ccm Wasser gegeben. Es wurde 20 Minuten am Rückflußkühler erhitzt. Durch eingeleiteten Wasserdampf konnte im Destillat in etwa 20%iger Ausbeute der chlorhaltige Ester aufgefunden werden, während ein Nitril nicht gefaßt werden konnte. Beim langsamen Verdunsten des Lösungsmittels kristallisierte der Ester in großen rhombischen Platten, aus verdünntem Alkohol wurde er in feinen Nadeln vom Fp. 67° erhalten.

2.412 mg Sbst.: 4.474 mg CO<sub>2</sub>, 1.104 mg H<sub>2</sub>O. — 0.1724g Sbst.: 0.0954 g AgCl.

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>5</sub>Cl (260.56). Ber.: C 50.66, H 5.03, Cl 13.61.

Gef.: C 50.59, H 5.12, Cl 13.69.

3,4,5-Trimethoxybenzol-1,2-dikarbonsäure: Bei genauer Beachtung der von Pschorr und Sumuleanu<sup>22)</sup> für die Synthese der Hemipinsäure gegebenen Vorschrift, wobei in salzsaurer Lösung gearbeitet wird, war diese Dikarbonsäure nicht darstellbar. Bei der Umsetzung von Amino-veratrumssäure mit Kupfercyanür in salzsaurer Lösung erhielten wir 2-Chlor-veratrumssäure. Die Überführung des Amins in das Nitril wurde daher in schwefelsaurer<sup>23)</sup> Lösung vorgenommen:

0.5 g 2,3,4-Trimethoxy-6-amino-benzoesäure wurden in 20 ccm 2n-Schwefelsäure gelöst und bei 0° mit 4%iger Natriumnitritlösung diazotiert (Prüfung mit Jodkalistärkepapier). Dann wurden 3 g frisch bereitetes Kupfercyanür (aus chlorfreiem Zyankalium!) zugesetzt und 12 Stunden stehen gelassen. Es machte sich eine lebhafte Stickstoffentwicklung bemerkbar. Zur Verseifung des entstandenen Nitrils wurde 2 Stunden lang auf dem Wasserbad erwärmt. Durch Ausschütteln mit Äther wurde 3,4,5-Trimethoxybenzol-1,2-dikarbonsäure-2-methylester erhalten, der durch Verseifen mit alkoholischer Kalilauge in die bei 163° unter Aufschäumen schmelzende 3,4,5-Trimethoxybenzol-1,2-dikarbonsäure überging, die durch Methylierung mit Diazomethan den bei 65° schmelzenden 3,4,5-Trimethoxybenzol-1,2-dikarbonsäure-dimethylester lieferte. Für diesen gibt J. Herzog den Fp. 62 bis 65° an, Feist und Dschu 64 bis 65°.

Der Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt des Anhydrids lag bei 144°.

<sup>22)</sup> Ber. Dtsch. Chem. Ges. 32, 3411 (1899).

<sup>23)</sup> Auch F. Mayer und Mitarbeiter (l. c.) stellen die Nitrile von Phthalsäuren in schwefelsaurer Lösung dar.