

Dieses Öl scheint Analogie mit einem anderen Öl zu haben, welches *Stenhouse*¹⁾ in 1842 analysiert hat und das aus einem Baum der British Guayana der Art *Ocotea* erhalten wurde, indem man nahe an der Wurzel Einschnitte macht und dadurch die unter der Rinde liegenden Ölbehälter öffnet. Das ausfließende Öl stellt eine gelbliche, angenehm nach Terpentinöl riechende von 149.5 bis 162.5° siedende Flüssigkeit vom spez. Gewicht 0.864 bei 13.3° dar.

Andere Pflanzen aus Brasilien der Art *Nectandra* and *Ocotea* liefern auch ätherisches Öl, aber von keiner erhält man eine so große Menge, die an die Copaiababalsam liefernde Copaiferaart erinnert.

Es ist also interessant, die Pinen-Anwesenheit in so hohem Grade in einer Lauracee festzustellen.

¹⁾ *LIEBIGS Ann.* 44, 309 (1842); 50, 155 (1844); *Gildemeister und Hoffmann*, *Äther. Öl*, S. 709 (1928).

539. S. J. Kanewskaja:

Zur Frage der Alkylierung der Oxyaldehyde.

(Aus dem Laboratorium der ätherischen Öle an dem Moskauer Chemisch-Technologischen Institut.)

Eingegangen am 6. September 1933.

Die Alkylierung der Oxyaldehyde ist bekanntlich mit manchen Schwierigkeiten verbunden. Sie ergeben sich aus dem chemischen Charakter der zu alkylierenden Substanzen, die sich durch ihre ausgesprochene Empfindlichkeit auszeichnen, und werden durch eine schwere Wahl der passenden Alkylierungsmittel hervorgerufen.

Die übliche Alkylierung mittels der Halogenalkyle verläuft nicht immer ganz glatt und ist oft mit Schwierigkeiten verbunden. (Ausführen der Reaktion im Autoklaven oder in zugeschmolzenen Röhren, Erwärmen mit starken Laugen usw.)

Für jeden neuen Oxyaldehyd muß ein eigenes Alkylierungsverfahren ausgearbeitet werden, und ein positives Ergebnis ist oft nur bei der Erfüllung vieler kleinster, manchmal recht schwieriger Vorschriftsmaßregeln möglich.

Die Alkylierung mit den Schwefelsäureestern gibt nicht jedesmal gute Resultate, da die Reaktion auch hier nur in alkalischem Medium vor sich geht, was eine Verschmierung und Verunreinigung nach sich zieht. Das wird schon von vielen Forschern nachgewiesen¹⁾. Auch die Arbeit selbst mit Schwefelsäureestern, besonders mit Dimethylsulfat, ist mit großen Unannehmlichkeiten verbunden. Daher nimmt es nicht wunder, daß beinahe jeder Forscher in Fällen, wenn

¹⁾ *H. Decker und O. Koch*, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 40, 4794 (1907).

er einen Alkoxyaldehyd braucht, ein neues Alkylierungsverfahren ausgearbeitet, das zu seinem speziellen Fall am besten paßt²⁾.

Vor verhältnismäßig ganz kurzer Zeit wurde in dieser Zeitschrift ein neues Methylierungsverfahren³⁾ für Oxyaldehyde beschrieben, das im gewissen Sinne allgemeiner Anwendbarkeit fähig ist. Als Alkylierungsmittel wird Trimethylphenylammoniumhydroxyd angewendet.

Obgleich diese Methode im Vergleich zu allen bis jetzt angewandten Verfahren große Vorzüge besitzt — die Reaktion wird in fast neutraler Lösung und in offenen Gefäßen ohne Überdruck ausgeführt — ist sie nicht aller Mängel frei. Erstens wird die Alkylierungsreaktion bei einer verhältnismäßig hohen Temperatur (120 bis 135°) ausgeführt. Zweitens muß man, um gute Resultate zu erhalten, jedesmal frische Trimethylphenylammoniumhydroxydlösung bereiten, was präparativ einige Schwierigkeiten bietet.

Unsere, zusammen mit W. Rodionow⁴⁾ ausgeführten Untersuchungen über die Alkylierungen von Phenolen und Aminen zeigten, daß es gar nicht nötig ist, jedesmal diese Reaktion mit Hilfe der quaternären Ammoniumbasen vorzunehmen. In vielen Fällen läßt sich die Alkylierung in ausgezeichneter Ausbeute mittels *p*-Toluolsulfonsäureester ausführen, und es schien uns sehr verlockend, diese einfache und elegante Methode auch auf die aromatischen Oxyaldehyde auszu dehnen.

Die Versuche haben alle unsere Erwartungen vollauf bestätigt und gezeigt, daß sich mit Hilfe der Toluolsulfosäureester ein allgemein gültiges Verfahren für aromatische Oxyaldehyde ausarbeiten läßt. Die Reaktion verläuft fast quantitativ und äußerst glatt — in Fällen der Monoxydaldehydalkylierungen haben wir keine Schmierbildung beobachten können.

Nach dieser Methode lassen sich ebensogut auch höhere Alkyle einführen. Wir haben z. B. mit einer sehr guten Ausbeute ein noch nicht beschriebenes amyliertes Vanillin hergestellt. Die Reaktionsprodukte, sowohl der alkylierte Aldehyd als auch der in die Reaktion nicht eingegangene Oxyaldehyd, lassen sich dabei so rein erhalten,

²⁾ Vergleiche z. B. die Herstellung von Methyläther des Salizylaldehyds: Perkin, *LIEBIGS ANN.* **145**, 302 (1868); C. Irwin, *Journ. chem. Soc. London* **79**, 669 (1901); Voswinkel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **15**, 2024 (1882); Barger und Williger, ebenda **35**, 3023 (1902); Hell und Bauer, ebenda **36**, 1188 (1903); Kostschalowsky und Kostanecki, ebenda **37**, 1147 (1904) usw. Über die Methylierung von Vanillin siehe die Arbeiten von Kostanecki, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **39**, 4022 (1906); Decker und Koch, ebenda **40**, 4794 (1907), 1079 (1907); Pymán, *Journ. chem. Soc. London* **95**, 127 (1909); Berger und Silberschmidt, ebenda **1908**, 2924 usw.

³⁾ W. Rodionow und A. Fedorowa, *Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges.* **266**, 116 (1928).

⁴⁾ W. M. Rodionow und S. J. Kanewskaja: „Zur Methylierung von Aminen und Phenolen“, *Journal des wissenschaftlichen chem.technischen Institutes (russisch)*, Dezember 1921 (vergleiche W. A. Ismailsky und Rasorenoff, dieselbe Zeitschrift, und auch W. Rodionow, *Bull. Soc. chim. France* [4] **39**, 305 [1926].)

daß sie meistens ohne vorherige Reinigung die geforderten Konstanten aufweisen. In seltenen Fällen muß man sie einmal umkristallisieren oder fraktionieren. Fast ebenso leicht lassen sich nach diesem Verfahren auch Dioxyaldehyde alkylieren. Die Ausbeuten sind hier allerdings etwas geringer, was sich einerseits durch leichte Oxydierbarkeit dieser Verbindungen und andererseits durch die Bildung von monoalkylierten Produkten erklären läßt. Der Mangel an Dioxyaldehyden erlaubte uns leider nicht ein allgemeingültiges Verfahren für diese Körperklasse auszuarbeiten, aber schon auf Grund der von uns ausgeführten Versuche unterliegt es ja keinem Zweifel, daß diese Methode auch für Dioxy- und Polyoxyaldehyde mit Erfolg angewendet werden kann.

Beschreibung der Versuche.

Veratrumaldehyd $(\text{OCH}_3)_2 \cdot (3.4)\text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CHO}$ (I).

15.2 g Vanillin ($\frac{1}{10}$ Mol.) werden unter Zugabe der berechneten Menge Kalihydrat in 75 ccm Methylalkohol aufgelöst, mit 18 g Toluolsulfonsäuremethylester ($\frac{1}{10}$ Mol.) versetzt und auf dem Wasserbade etwa $1\frac{1}{2}$ Stunde unter Rückfluß erwärmt. Sobald die hellgelbe, klare Auflösung zu sieden beginnt, scheidet sich das Kaliumsalz der *p*-Toluolsulfonsäure in schönem glänzenden Plättchen aus. Nach Ablauf von $1\frac{1}{2}$ Stunde gießt man das Ganze in die vierfache Menge Wasser. Die zuerst entstandene weiße Emulsion scheidet bald ein schwach gelb gefärbtes Öl aus. Der ganze Inhalt samt dem ausgeschiedenen Öl wird erschöpfend ausgeäthert und die ätherische Lösung zweimal mit je 10 ccm 5%iger Kalilauge ausgewaschen, um die in die Reaktion nicht eingetretene Vanillinmenge zu entfernen. Der ätherische Auszug wird fast farblos, dagegen färbt sich die alkalische Auflösung schwach gelb. Der ätherische Auszug wird mit destilliertem Wasser nachgespült, darauf mit frisch ausgeglühtem Sulfat getrocknet, filtriert und vom Äther durch Destillation befreit. Der ölige Rückstand wird beim Erkalten bald fest und schmilzt dann bei 42 bis 43°.

Eine einzige Kristallisation aus Äther liefert ein vollständig weißes Präparat. Ausbeute 13.8 g, etwa 83% der Theorie.

Die vereinigten alkalischen Lösungen und Waschwässer werden mit 20%iger Schwefelsäure angesäuert und ausgeäthert. Der ätherische Auszug wird mit Natriumsulfat getrocknet und wie üblich aufgearbeitet.

Die Ausbeute an schwach gelb gefärbtem Vanillin, das scharf bei 81 bis 82° schmilzt und ohne Reinigung wieder in Reaktion genommen werden kann, beträgt 2.5 g. Wenn man diese zurückgewonnene Menge in Betracht zieht, so erhöht sich die Ausbeute auf 99% der Theorie.

Vanillinäthyläther $(\text{OC}_2\text{H}_5) \cdot (4)(\text{OCH}_3) \cdot (3)\text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CHO}$ (I).

5 g Vanillin werden mit 150 ccm Äthylalkohol, in welchem 2 g 90%iges KOH aufgelöst sind, versetzt und unter Zugabe von 6.6 g *p*-Toluolsulfonsäureäthylester unter Rückfluß $1\frac{1}{2}$ Stunde erwärmt.

Die noch heiße Lösung gießt man in 600 ccm Wasser und verfährt genau so, wie es bei der Veratrumaldehydherstellung angegeben ist. Die Ausbeute an Äthylvanillin, das direkt bei 64 bis 65° schmilzt, beträgt 4.9 g. Es wird dabei auch 0.9 g Vanillin zurückgewonnen. Die Gesamtausbeute erreicht in diesem Falle beinahe 99% der Theorie.

Amyläther des Vanillins
 $(OC_5H_{11})_4 \cdot (OCH_3)_3 \cdot C_6H_5 \cdot CHO$ (I).

5 g Vanillin werden in 50 ccm Äthylalkohol unter Zugabe von 2 g KOH (90%ig) aufgelöst, dann mit 8 g *p*-Toluolsulfonsäureamylester versetzt und zwei Stunden unter Rückfluß auf dem Wasserbade erwärmt. Der Kolbeninhalt wird in die vierfache Wassermenge eingegossen, wobei ein schweres zu Boden sinkendes Öl entsteht. Das Ganze wird ausgeäthert; der ätherische Auszug zweimal mit 5%iger Alkalilösung, dann mit Wasser ausgewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abtreiben des Äthers erhält man 6 g eines schwach gelb gefärbten Öles. Das letzte wird rektifiziert, wobei bei 185 bis 186° (bei 17 mm) etwa 5 g wasserhellen Öles übergehen. D_{20}^{20} 1.065. Das Öl wird beim Stehen an der Luft wieder dunkel. Um diesen Aldehyd etwas näher zu charakterisieren, wurde, wie üblich, sein Oxim dargestellt. Einmal aus Benzol umkristallisiert (weiße weiche Nadelchen), schmilzt das Produkt bei 73 bis 74°.

Die Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl-Fritsche ausgeführt, gab folgende Zahlen:

0.1217 g Sbst.: 4.98 ccm n_{10}^{20} H_2SO_4 .

$C_{13}H_{14}O_3N$. Ber.: N 5.90. Gef.: N 5.64.

Die alkalischen Lösungen und Waschwässer geben 1 g Vanillin zurück. Die Gesamtausbeute ist auch in diesem Falle ziemlich hoch und beträgt beinahe 86% der Theorie.

o-Methoxybenzaldehyd $(OCH_3) \cdot (2)C_6H_4 \cdot CHO$ (I).

12.2 g Salizylaldehyd ($\frac{1}{10}$ Mol.) werden in 100 ccm alkoholischer Kalilösung aufgelöst, wobei die Lösungsfarbe etwas grünlich wird, mit 18.6 g *p*-Toluolsulfonsäuremethylester versetzt und $1\frac{1}{2}$ Stunde unter Rückfluß erwärmt. Die Reaktionsmasse, wie oben aufgearbeitet, gibt 10.5 g *o*-Methoxybenzaldehyd und 2.7 g Salizylaldehyd. Die Gesamtausbeute beträgt somit etwa 97%.

Der erhaltene Methoxybenzaldehyd siedet in sehr engen Grenzen bei 232°; sein spez. Gew. ist D_{20}^{20} 1.1284. Perkin⁵⁾ gibt 1.1287 an. Bei der Permanganatoxydation entsteht die bekannte *o*-Methoxybenzoesäure, die, den Literaturangaben⁶⁾ entsprechend, bei 98 bis 99° schmilzt.

o-Äthoxybenzaldehyd $(OC_2H_5) \cdot (2)C_6H_4 \cdot CHO$ (I).

Diese Synthese wird genau wie oben ausgeführt, nur an Stelle des Methylesters wird die entsprechende Menge vom Äthylester der

⁵⁾ Perkin, Journ. chem. Soc. London 69, 1200 (1896).

⁶⁾ Beilstein, 4. Aufl., Bd. X, S. 64.

p-Toluolsulfosäure angewendet. Aus 12.2 g Salizylaldehyd erhält man 2.5 g Salizylaldehyd zurück. Die Ausbeute an Äthoxyverbindung beträgt 11.5 g, etwa 96% der Theorie, berechnet auf den in die Reaktion getretenen Oxyaldehyd.

4-Methoxybenzaldehyd (CH₃O)·(4)C₆H₄·CHO (I).

6.1 g *p*-Oxybenzaldehyd werden in 50 ccm *n*-alkoholischer Kalilauge aufgelöst, mit 9.3 g *p*-Toluolsulfosäuremethylester versetzt und auf dem Wasserbade unter Rückfluß gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 4.1 g Anisaldehyd, der sich innerhalb eines Grades destillieren läßt und ein scharf bei 203 bis 204° schmelzendes Semikarbazon liefert. Da man dabei 2 g *p*-Oxybenzaldehyd zurückgewinnt, steigert sich die Ausbeute an dem methylierten Produkt bis auf 90%.

Veratrumaldehyd aus Protokatechualdehyd.

5 g Protokatechualdehyd werden in 72 ccm *n*-alkoholischer Kalilauge aufgelöst, wobei die Lösung sofort grünlichbraun wird. Zu der entstandenen Lösung werden 13.6 g *p*-Toluolsulfosäuremethylester zugegeben und das Ganze 1½ Stunde unter Rückfluß auf dem Wasserbade erwärmt.

Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 3.5 g Veratrumaldehyd, der scharf bei 42 bis 43° schmilzt. Die Ausbeute ist etwa 60%. Die alkoholische Waschlösung liefert nach dem Ansäuern und Ausäthern etwa 2 g eines dunklen kristallinen Produktes, das ein Gemisch von Ausgangsmaterial und den Monomethylestern des Protokatechualdehydes (des Vanillins mit Isovanillin) vorstellt. Der Mangel an dem Ausgangsmaterial und die Schwierigkeit, solche Gemische zu trennen, erlaubten uns nicht, das quantitative Verhältnis der diese Reaktionsmasse ausmachenden Verbindungen festzustellen.

540. R. Fischer.

Zum Nachweis der Lokalanästhetika.

(Aus dem Pharmakognostischen Institut der Universität Innsbruck.)

Eingegangen am 20. September 1933.

Für den Nachweis von Lokalanästhetika finden zum Teil Farbreaktionen (Merz¹), zum Teil Fällungsreaktionen (Rosenthaler²) Anwendung. Es geben jedoch keine der beiden Reaktionen vollkommen befriedigende Resultate, besonders dann, wenn alle in Be-

¹) K. W. Merz, Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 270, 97 (1932).

²) L. Rosenthaler, Pharmaz. Ztg. 77, 726 (1932) und frühere Arbeiten.