

Über die Konstitution eines Nebenalkaloides aus *Adhatoda vasica* Nees

Von

F. Kuffner, G. Lenneis und H. Bauer

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 31. Oktober 1960)

Das in der vorangehenden Mitt. von *E. Späth* und *F. Gandini-Keszler* beschriebene Nebenalkaloid wird auf synthetischem Wege mit dem 6-Hydroxy-peganin identifiziert. Die phenolische OH-Gruppe steht also, bezogen auf Formel III, nicht an der Stelle, welche dem CH_3O des Harmins entspricht.

E. Späth und *F. Gandini-Keszler*¹ haben die Vermutung geäußert und begründet, daß das von ihnen entdeckte Nebenalkaloid aus *Justicia adhatoda* L. (= *Adhatoda vasica* Nees)* eines der vier möglichen phenolischen Hydroxy-peganine sein dürfte.

Die Lösung dieser Frage schien uns aus mehreren Gründen interessant, und zwar:

Erstens kommt das Hauptalkaloid dieser Pflanze, das Peganin (Ia) (Vasicin) in mindestens drei verschiedenen Pflanzenfamilien vor, so daß es ein sehr weit verbreitetes Alkaloid vorstellt: In der *Justicia adhatoda* L. (Acanthaceae)², in *Peganum harmala*^{3a, b} (Zygophyllaceae, neben Harmin und harminähnlichen Basen sowie neben Skimmianin^{3c}), in *Linaria popovi* Kupr. (Scrophulariaceae)⁴ und schließlich, verestert mit

¹ *E. Späth* † und *F. Keszler-Gandini*, Mh. Chem. **91**, 1150 (1960).

* Wir folgen bei Wahl der bevorzugten botanischen Bezeichnung dem Buche von *C. Wehmer*: Pflanzenstoffe, 2. Aufl. und Erg.-Bd., Jena 1929—1935.

² *E. Späth*, *F. Kuffner* und *N. Platzer*, Ber. dtsch. chem. Ges. **67**, 868 (1934); **68**, 497 (1935).

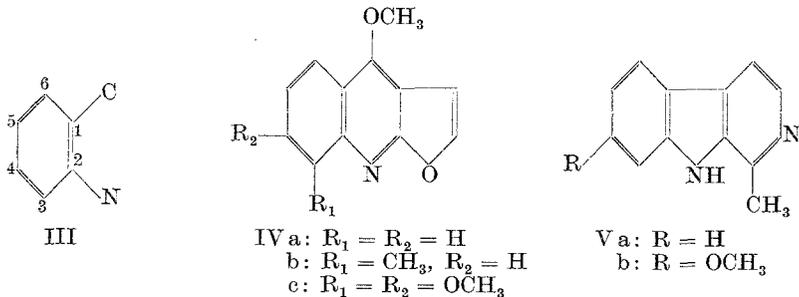
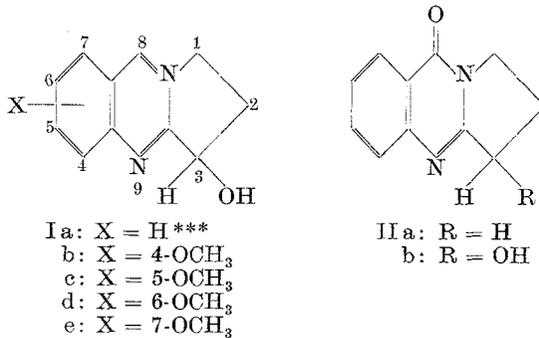
³ a) *E. Späth* und *E. Nikawitz*, Ber. dtsch. chem. Ges. **67**, 45 (1934); b) *A. D. Rosenfeld* und *D. G. Kolesnikov*, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 2022 (1936); c) *W. S. Sokolow*, Alkaloidführende Pflanzen der USSR., S. 288, Moskau-Leningrad 1952.

⁴ *P. S. Massagetow*, 1947; zit. nach *W. S. Sokolow*, l. c.^{3c} u. zw. S. 260.

einer spezifischen Säure, in der Rinde eines mexikanischen Baumes „Sangre de drago“, über dessen botanische Identität nichts Sicheres ausgesagt worden ist⁵, der aber jedenfalls zu keiner der drei oben genannten Familien gehört.

Zweitens wurden dem Peganin sehr nahestehende Alkaloide (II) kürzlich in *Peganum harmala* nachgewiesen⁶, womit weitere Vertreter dieses Alkaloidtyps auch in dieser Pflanze eine Rolle spielen dürften.

Drittens beobachtet man, daß Sauerstoff-funktionen in Alkaloiden in verschiedenen Stellungen angeordnet sein können. Beschränken wir unsere Betrachtungen auf Alkaloide, welche die für die Anthranilsäure charakteristische Gruppierung III aufweisen, also in erster Linie auf die strukturmäßig von Indol, Acridin, Chinolin und Chinazolin ableitbaren Alkaloide, so fällt auf, daß die „Hydroxylierung“^{***} sowohl in Stellung 3 (der Formel III) auftritt, wie z. B. im Vomicin, in 4 (z. B. Harmin), in 5 (z. B. Physostigmin) und in 6 (Psilocybin⁷).



⁵ E. Sodio Pallares, Arch. Biochem. **10**, 235 (1946).

⁶ N. I. Koretzkaja und L. M. Utkin, Chem. Zbl. **1959**, 4156, 8167.

^{**} Unter „Hydroxylierung“ sei in dieser Arbeit nicht nur Substitution mit einer OH-Gruppe, sondern auch mit der so häufig anzutreffenden Methoxyl- oder Methylendioxygruppe verstanden.

⁷ A. Hofmann, R. Heim, A. Brack, H. Kobel, A. Frey, H. Ott, Th. Petrzilka und F. Troxler, Helv. chim. Acta **42**, 1557 (1959).

^{***} Bezifferung des Ringsystems nach E. Späth, F. Kuffner und N. Platzer, Ber. dtsh. chem. Ges. **68**, 699 (1935).

Da die 3-Hydroxyanthranilsäure schon heute als Stoff von zentraler Bedeutung für den Stoffwechsel bzw. die Biosynthese z. B. der Nicotinsäure, der Kynurensäurederivate und der Ommochrome erkannt ist⁸, sind wohl die wertvollsten Beispiele für die Betrachtung stofflicher Zusammenhänge jene, bei welchen ein bestimmter Alkaloidtyp sowohl in „hydroxylierter“ als auch in „nichthydroxylierter“ Form in ein und derselben Pflanze vorkommt. Hier sei, wieder unter Beschränkung auf den Typ Formel III, nur auf Cinchonin-Chinin (4-„hydroxyliert“), die Colubrine und Brucin-Strychnin (4- oder/und 5-„hydroxyliert“), schließlich auf Dictamnin (IV a)- γ -Fagarin (IV b)-Skimmianin (IV c) (gemeinsames Vorkommen in *Casimiroa edulis*, Rutaceae⁹; 3- bzw. 3,4-„Hydroxylierung“) hingewiesen. Auch die meist nicht unter die Alkaloide gezählten Naturstoffe Serotonin, Bufotenin und Melatonin werden übrigens von nicht „hydroxylierten“ ubiquitären Verbindungen ihres Typs begleitet. Andererseits kennt man Alkaloidgruppen der „Anthranilsäurereihe“, welche durchweg ohne „Hydroxylierung“ (im aromatischen Ring) sind, z. B. die Mutterkornalkaloide, die Angosturabasen und die Canthinone¹⁰.

Was aber dem Peganin erhöhtes Interesse verleiht, ist der Umstand, daß es neben den Carbolinbasen der Harmingruppe in *Peganum harmala* vorkommt, andererseits neben Skimmianin; ersteres vermittelt über das Harman (Va), das zwar nicht gemeinsam mit Harmin (Vb) auftritt, wohl aber in *Sickingia rubra* Schum.^{11a} (= *Arariba rubra* Mart., Rubiaceae), *Symplocos racemosa*^{11b} (Symplocaceae) und *Passiflora*^{11c} (mehrere Arten, Passifloraceae) nachgewiesen wurde, zahlreiche Beziehungen; zur Skimmianingruppe gehören eine Anzahl nahe miteinander verwandter Rutaceen-alkaloide, die reiche Abwechslung hinsichtlich der „Hydroxylierung“ im aromatischen Kern zeigen (bis zur Trisubstitution). Man kann also jedenfalls sagen, daß die Peganinpflanzen für den Stoffwechsel innerhalb der Gruppe der Alkaloide von größter Bedeutung sind. Es sei hier auch auf die interessanten Gedankengänge von *R. Th. Hagnauer*^{12a} hingewiesen.

Wie verschieden auch die Ansichten über die Biosynthese des Peganins sein mögen, so sind sich die Autoren^{12b} doch darin einig, daß der Benzol-

⁸ Zum Beispiel *Ann. Report Progr. Chem.* **48**, 276, 281 (1951); *Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe* **13**, 303 (1956); *Naturwiss.* **46**, 461 (1959) uva.

⁹ *J. Iriarte, F. A. Kincl, G. Rosenkranz und F. Sondheimer*, *J. Chem. Soc. [London]* **1956**, 4170.

¹⁰ *H. F. Haynes und E. R. Nelson*, *Austral. J. Sci. Res.* **5a**, 387 (1951).

¹¹ a) *E. Späth*, *Mh. Chem.* **40**, 351 (1919); b) *E. Späth*, *Mh. Chem.* **41**, 401 (1920); c) *R. Neu*, *Arzneimittelforsch.* **6**, 94 (1956).

¹² a) *R. Th. Hagnauer*, *Abh. Deutsch. Akad. Wiss. (Berlin)*, Kl. f. Chem., Geol. und Biol. 1956, No. 7, S. 10. b) *Cl. Schöpf und F. Oechler*, *Ann. Chem.* **523**, 1 (1936); *E. Wenkert*, *Exper. [Basel]* **15**, 165 (1959); *L. Skursky*, *Z. Naturforsch.* **14b**, 474 (1959); *L. Macholán*, *Coll. Czechosl. Chem. Comm.* **24**, 550 (1959).

ring aus Anthranilsäure (oder einem Äquivalent, z. B. dem Aldehyd) stammt. Für die Biogenese unseres Nebenalkaloids muß in irgendeiner Stufe eine „Hydroxylierung“ im aromatischen Ring eine Rolle spielen.

Um die Konstitution des neuen ar-Hydroxypeganins zu ermitteln, haben wir zunächst versucht, aus vorhandenen Blättern von *Justicia adhatoda*, welche allerdings schon mindestens 10 Jahre trocken lagerten, die Alkaloide zu extrahieren. Dabei zeigte sich, daß diese Blätter, die sich in sehr gutem Zustand zu befinden schienen, völlig alkaloidfrei waren; es ist nicht bekannt, ob sie in frischem Zustand auf einen Alkaloidgehalt untersucht worden sind und wie hoch er damals lag.

Jedenfalls haben wir daraufhin das Problem von der synthetischen Seite her angefaßt, indem wir drei isomere Methoxypeganine darstellten. Während unsere Arbeiten liefen, wurde eines der Isomeren von *Southwick* und *Casanova*¹³ beschrieben, und ihre Methode hat sich, mit kleinen Abänderungen, auch für die Synthese der beiden anderen Isomeren als zweckmäßig erwiesen.

Die Schmelzpunkte der erhaltenen Methoxypeganine lagen nahe beieinander: 4-Methoxypeganin (Ib) Schmp. 224—226°, 5-Methoxypeganin (Ic) 212—214°, 6-Methoxypeganin (Id) 216—218°, waren aber von dem Schmp. des vielleicht nicht völlig reinen¹ Methyläthers des natürlichen Hydroxypeganins (150—151°) sehr verschieden. Dies hat insofern nicht viel zu bedeuten, als das natürliche Hydroxypeganin optisch aktiv ist, die synthetischen Produkte aber racemisch sind. Ehe wir daher an die Synthese des letzten Isomeren schritten, haben wir die Infrarotspektren der synthetischen Verbindungen Ib, c, d, und des Methylierungsproduktes von *Späth* und *Gandini-Keszler*¹ verglichen. Die Befunde, bes. im Fingerprintgebiet, ließen erkennen, daß das schon von *Southwick* und *Casanova* dargestellte rac. 6-Methoxypeganin mit dem Methylierungsprodukt des natürlichen Hydroxypeganins strukturell identisch ist; die Spektren der Isomeren zeigten untereinander und mit dem 6-Methoxyderivat erhebliche Unterschiede. Damit ist die Formel des Naturstoffes im Sinne einer „5-Hydroxylierung“ (bezogen auf Formel III) festgelegt.

Durch Verseifung der Methoxylgruppe des rac. 6-Methoxy-peganins erhielten wir rac. 6-Hydroxypeganin, dessen Schmp. mit dem des natürlichen linksdrehenden Hydroxypeganins übereinstimmte.

Auf die Synthese des vierten Isomeren, 7-Methoxypeganin Ie, wurde daher verzichtet, dagegen lieferte die Spaltung der Methoxylgruppe des 4- und des 6-Methoxypeganins rac. Hydroxypeganine, deren Schmelzpunkte dem des natürlichen Alkaloides sehr nahe lagen.

Im Experimentellen Teil der Arbeit sind auch einige Zwischenprodukte anderer Synthesewege beschrieben.

¹³ *Ph. L. Southwick* und *J. Casanova*, *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 1168 (1958).

Herrn Dr. *J. Derkosch* danken wir für Aufnahme und Vergleich der IR-Spektren, Herrn Doz. Dr. *G. Kainz* (Analytisches Institut der Universität Wien) für die Durchführung von C,H-Bestimmungen und den Farbenfabriken Bayer, Leverkusen, für die Überlassung von Chemikalien.

Experimenteller Teil

Synthese isomerer Methoxy- und Hydroxypeganine nach dem Prinzip der Synthese von *Southwick* und *Casanova*¹³

2-Nitro-methoxytoluole.

a) 107 ml m-Kresol wurden langsam in 400 ml Oleum (15% SO₃) gegossen und dann unter Kühlung eine Mischung von 47 ml rauchender Salpetersäure und 106 ml Oleum zugetropft. Nach 24stdg. Stehen wurde mit 400 ml H₂O verd. und das nitrierte Produkt mit Wasserdampf übergetrieben. Das rohe 2-Nitro-m-kresol wurde in 400 ml Wasser aufgeschlämmt und auf dem Wasserbad bei 50° abwechselnd und in Portionen mit 120 ml Dimethylsulfat und einer Lösung von 70 g KOH in 180 ml Wasser digeriert. Schließlich wurde zur Zerstörung des überschüssigen Dimethylsulfats 1 Stde. zum Sieden erhitzt und nach dem Erkalten das *2-Nitro-3-methoxytoluol* abgesaugt. Ausb. 100 g, Schmp. 46—50°.

b) 50 g p-Toluidin wurden in 750 g konz. Schwefelsäure gelöst, auf — 5° abgekühlt, ein Gemisch von 46 g konz. Salpetersäure und 170 g konz. Schwefelsäure zugetropft, 2 Stdn. bei 20° weiter gerührt, dann auf 2 kg Eis gegossen. Das abgesaugte *2-Nitro-p-toluidinsulfat* wurde in 265 g 25proz. Schwefelsäure unter Erhitzen gelöst, vorsichtig auf 200 g Eis gegossen und mit einer Lösung von 23 g NaNO₂ in 80 ml H₂O bei 5—10° diazotiert. Die Diazoniumsalzlösung wurde durch Zutropfen in 1500 g 33proz. siedende Schwefelsäure verköcht und das erhaltene *2-Nitro-4-hydroxytoluol* nach dem Abkühlen durch Absaugen und Ausäthern (der Mutterlauge) isoliert. 40 g, Schmp. 77°.

Das daraus mittels Dimethylsulfat und NaOH erhaltene *2-Nitro-4-methoxytoluol* wurde durch Wasserdampf-, dann durch Vakuumdestillation gereinigt und zeigte den Schmp. 17°.

c) 180 g frisch destill. m-Kresol wurden in 500 ml Eisessig und 67 ml Schwefelsäure bei 8—10° unter heftigem Rühren durch Zutropfen einer Lösung von 117 g NaNO₂ in 290 ml H₂O nitrosiert, wobei Rühren und Kühlen verstärkt wurden, wenn Stickoxydentwicklung zu beobachten war. Beim Aufgießen auf Eiswasser schied sich das *2-Nitroso-5-hydroxytoluol* aus, das abgesaugt und ohne weitere Reinigung in eine gerührte Mischung von 166 ml Salpetersäure (*d* = 1,42) und 500 ml Wasser bei 40—50° portionenweise eingetragen wurde. Nach Aufhören der Stickoxydentwicklung wurde in kaltes Wasser gegossen und etwa 190 g *2-Nitro-5-hydroxytoluol* abgesaugt.

Das Rohprodukt wurde mit Dimethylsulfat und NaOH methyliert; dabei wurden 183 g *2-Nitro-5-methoxytoluol* erhalten, welche bei 120—121° und ca. 1 Torr übergingen und zu Kristallen vom Schmp. 53—54° erstarrten.

d) 100 g 2,6-Dinitrotoluol wurden in 300 ml Alkohol und 400 ml konz. Ammoniak gelöst, mehrere Tage lang H₂S eingeleitet, der ausgefallene Schwefel abfiltriert und das eingengte Filtrat mit HCl angesäuert und filtriert. Aus dem Filtrat schieden sich nun bei Zugabe von verd. NaOH 73 g *2-Nitro-6-aminotoluol* ab; Schmp. 92°.

Diese Base wurde wie oben unter b) diazotiert und verköcht, das Nitrokresol methyliert. So erhielten wir 23 g *2-Nitro-6-methoxytoluol*, Schmelzpunkt 49—51°.

*Synthese des 6-Hydroxy-peganins (Id)*¹⁴

163 g N-Bromsuccinimid und 15 g Dibenzoylperoxyd wurden in 1 l CCl₄ suspendiert und nach Zusatz von 165 g *2-Nitro-5-methoxytoluol* 7 Stdn. unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde filtriert, die Imidfällung mit Äther gewaschen und die erhaltene organische Lösung im Vak. ohne Anwendung von Wärme eingedampft. Der Rückstand (220 g rohes, öliges *2-Nitro-5-methoxybenzylbromid*) wurde in 730 ml CHCl₃ mit 65 g Hexamethylenetetramin 2 Stdn. unter Rühren zum Sieden erhitzt, die Hälfte des Lösungsmittels abgedampft und durch Aceton ersetzt. Das *Urotropinsalz* wurde unter Eiskühlung abgesaugt (Schmp. 165—170° u. Zers.).

15 g des Urotropinsalzes wurden mit 50 ml konstant siedender HCl unter Ersatz der übergelassenen Menge 5 Stdn. gekocht, bis im Destillat (mit Chromotropsäure) kein Formaldehyd mehr nachweisbar war. Beim Abkühlen kristallisierte das *2-Nitro-5-methoxybenzylamin-hydrochlorid* aus, welches bei 202 bis 206° schmolz.

13 g des Hydrochlorids wurden in wenig kaltem H₂O gelöst, gekühlt und durch vorsichtiges Zufügen von 10proz. NaOH das *2-Nitro-5-methoxybenzylamin* freigemacht. Die Base wurde rasch abgesaugt, mit wenig kaltem Wasser gewaschen und im Exsikkator über Natronasbest und Mg-Perchlorat getrocknet; 9,5 g, Schmp. 90—91°.

9,5 g der freien Base wurden in 20 ml absol. Alkohol durch Erhitzen gelöst, 5 g frisch destill. Acrylsäure-äthylester zugegeben und das Gemisch 24 Stdn. bei 20° stehen gelassen. Der nach dem Abdestillieren des Alkohols im Vak. verbliebene Rückstand (dunkles Öl) wurde mit 14 g Äthoxyalylchlorid¹⁴ 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt; nach dem Erkalten wurde die erhaltene rote Lösung zu einer Lösung von 3 g Na-Metall in 60 ml absol. Alkohol bei 0—5° zugetropft, dann noch 30 Min. bei 20° gerührt. Durch Eingießen in 180 ml heißes Wasser, Abkühlen und Zugabe von 60 ml konz. HCl schied sich *1-(2-Nitro-5-methoxybenzyl)-4-carbäthoxy-2,3-dioxopyrrolidin* aus, das nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 163—167° schmolz; Ausb. 12g.

12 g dieser Verbindung wurden in einer Mischung von 400 ml 25proz. HCl und 20 ml Alkohol 2 Stdn. unter Rühren und Rückfluß erhitzt, dann gekühlt. Die Lösung wurde filtriert und mehrmals mit CHCl₃ ausgeschüttelt. Die organische Lösung wurde ohne Anwendung von Wärme im Vak. eingedampft und die verbleibende gelbe, amorphe Masse durch Aufnehmen in wenig CHCl₃ und Versetzen mit etwa dem halben Volumen Petroläther zur Kristallisation gebracht; auch so war der Schmp. (130—133°) nicht ganz befriedigend; Ausb. 2,5 g *1-(2-Nitro-5-methoxybenzyl)-2,3-dioxopyrrolidin*.

2,5 g des vorstehenden Decarboxylierungsproduktes wurden in 50 ml absol. Alkohol 20 Stdn. mit 2,5 g NaBH₄ stehen gelassen. Dann wurden 25 ml H₂O zugefügt, im Vak. eingedampft, der gelatinöse Rückstand mit 25 ml 25proz. HCl angesäuert und die Lösung mit mehreren Portionen CHCl₃ extrahiert. Das nach dem Abdampfen zurückbleibende *1-(2-Nitro-methoxybenzyl)-3-hydroxypyrrolidon-(2)* schmolz nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 147—150°; Ausb. 1,6 g.

0,6 g dieses Pyrrolidonderivates wurden mit 1,5 g Eisenfeilspänen und 20 ml 50proz. Essigsäure 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Dann wurde

¹⁴ Ph. L. Southwick und L. L. Seivert, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 2535 (1949).

mit NaOH stark alkalisch gemacht und mit CHCl_3 mehrere Tage lang extrahiert. Der nach dem Abdampfen des Solvens verbleibende Rückstand wurde mehrmals bei 0,5 Torr im Kugelrohr sublimiert und dadurch zuletzt farblos erhalten; Ausb. 300 mg, Schmp. des rac. *6-Methoxy-peganins* (Id) (im Vak.-Röhrchen): 216—218°.

30 mg *6-Methoxypeganin* wurden in 0,3 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 0,5 ml 48proz. HBr 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde mit KHCO_3 alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Durch Kugelrohrsublimation bei 0,5 mm und 220—230° (Luftbadtemp.) wurden 10 mg rac. *6-Hydroxy-peganin* erhalten. Schmp. (u. Zers.) bei 270—273°.

Synthese des *4-Hydroxy-peganins*

32 g *2-Nitro-3-methoxytoluol* (s. oben!) wurden wie das oben behandelte Isomere bromiert und in das *Urotropinsalz* umgewandelt; Ausb. 21,5 g. Dar- aus wurden 4 g *2-Nitro-3-methoxybenzylamin-hydrochlorid* erhalten, welches bei 199—201° (u. Zers.) schmolz. Es ist leicht löslich in warmem Alkohol.

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$. Ber. C 43,95, H 5,07. Gef. C 43,76, H 5,40.

4 g Chlorhydrat wurden auf freie Base (Sdp._{0,01}: 90—100° Luftbadtemp.) verarbeitet. Sie wurde wie oben mit Acrylester, dann mit Äthoxalylchlorid umgesetzt und ergab dabei 3 g des bei 147—150° schmelzenden *1-(2-Nitro-3-methoxy-benzyl)-4-carbäthoxy-2,3-dioxopyrrolidins*.

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_7$. Ber. C 53,57, H 4,80. Gef. C 53,12, H 4,92.

2 g dieser Verbindung wurden wie oben verseift und decarboxyliert. Dabei erhielten wir 0,4 g *1-(2-Nitrobenzyl)-2,3-dioxopyrrolidin* (Schmp. 153 bis 154°). Diese Reaktion kann auch mittels 20proz. alkohol. KOH ausgeführt werden.

0,7 g der Dioxoverbindung wurden wie oben mit NaBH_4 zum *1-(2-Nitrobenzyl)-3-hydroxy-pyrrolidon-(2)* reduziert. Ausb. 0,4 g, Schmp. 136—142°.

Aus diesem Rohprodukt wurden mit Eisenfeile (wie oben) 110 mg rac. *4-Methoxy-peganin* (Ib) vom Schmp. 224—226° erhalten.

Bei der Entmethylierung mit HBr-Eisessig ergaben 30 mg *4-Methoxy-peganin* 10 mg rac. *4-Hydroxy-peganin*, das sich bei 260—263° (im Vak.-Röhrchen) zersetzte.

Synthese des *5-Methoxy-peganins*

Auch bei dieser Synthese wurde analog wie bei der des *6-Methoxyisomeren* vorgegangen. 50 g *2-Nitro-4-methoxytoluol* gaben bei der Bromierung und Umsetzung mit Hexamethylentetramin 21 g eines *Urotropinsalzes* (Schmp. 185—192° u. Zers.), das ohne weitere Reinigung mittels konstant siedender HCl 5,6 g *2-Nitro-4-methoxybenzylamin-hydrochlorid* lieferte. Das Salz war in warmem Alkohol leicht löslich und schmolz bei 212—215° (u. Zers.).

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$. Ber. C 43,95, H 5,07, Cl 16,26.
Gef. C 44,22, H 5,27, Cl 16,10.

Aus 5 g dieses Chlorhydrates wurden 3 g *2-Nitro-4-methoxybenzylamin* in reinem Zustand dargestellt (Schmp. 28—31°). In weiterer Folge wurden daraus 2,4 g *1-(2-Nitro-4-methoxybenzyl)-4-carbäthoxy-2,3-dioxopyrrolidin* erhalten, welches bei 157—162° schmolz.

Bei der sauren Ketonspaltung erhielten wir aus 2 g β -Ketosäureester 0,6 g *1-(2-Nitro-4-methoxybenzyl)-2,3-dioxopyrrolidin*, Schmp. 150—156°.

0,6 g dieser Verbindung wurden wie oben mit NaBH_4 reduziert und ergaben 0,4 g *1-(2-Nitro-4-methoxybenzyl)-3-hydroxy-pyrrolidon-(2)* mit dem Schmp. 141—143°.

Das daraus durch Reduktion mit Fe erhältliche *5-Methoxypeganin* (Ic) hatte nach zweimaliger Sublimation (Hochvak., Kugelrohr) den Schmp. 212—214° (Vak.-Röhrchen); Ausb. 100 mg aus 0,4 g.

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Ber. C 66,04, H 6,42. Gef. C 65,56, H 6,51.

Im Zusammenhang mit anderen Synthesewegen dargestellte Zwischenprodukte

2,4-Diaminobenzylamin-trihydrochlorid: 1,1 g *2,4-Dinitrobenzaldoxim* wurden in 70 ml 25proz. Essigsäure mit 0,1 g PtO_2 bei Zimmertemp. und Atmosphärendruck hydriert. Nachdem nach 20 Stdn. die für die Reduktion der Nitrogruppen ber. Wasserstoffmenge aufgenommen worden war, wurden nochmals 0,1 g Katalysator zugefügt und bei 60° weiterhydriert, bis auch die Oximgruppe hydriert war. Die aushydrierte Lösung wurde mit NaOH alkalisch gemacht, mit Äther extrahiert, dem Extrakt die Base mittels wenig 2 n HCl entzogen, eingedampft und das *Trichlorhydrat* des *2,4-Diaminobenzylamins* durch Aufnehmen in absol. Alkohol und Einengen unter Zusatz von Dioxan umkristallisiert (0,34 g, 26% d. Th.); Schmp. oberhalb 180° (u. Zers.).

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3 \cdot 3 \text{HCl}$. Ber. Cl' 43,25. Gef. Cl' 43,05.

2,4-Dinitrobenzylbromid: 12,0 g *2,4-Dinitrotoluol* wurden mit 9,6 g Bromsuccinimid und 50 mg frisch bereitetem Benzoylperoxyd in 15 ml absol. CCl_4 unter Bestrahlung mit einer Quarzlampe 8 Stdn. zum Sieden erhitzt. Dann wurde erkalten gelassen, das Succinimid abgesaugt und mit CCl_4 gewaschen, das Filtrat eingedampft und bei 0,5 Torr destilliert. Zuerst gingen 2,8 g unverändertes *Dinitrotoluol* über, dann folgten bei 130—140° (Luftbadtemp.) 5,6 g *2,4-Dinitrobenzylbromid*; Schmp. 45—46°.

2-Nitro-4-methoxy-benzylbromid. 23,2 g *2-Nitro-4-methoxy-toluol* wurden wie oben in 100 ml absol. CCl_4 mit 24,7 g Bromsuccinimid und 50 mg Benzoylperoxyd bestrahlt. Nach 7 Stdn. wurde abgekühlt, filtriert, und das Filtrat eingeeengt. In zwei Kristallfraktionen konnten insgesamt 21,4 g *2-Nitro-4-methoxy-benzylbromid* erhalten werden, d. s. unter Berücksichtigung der in der Mutterlauge verbleibenden 4,5 g Ausgangsmaterial 68% d. Th. Nach vorsichtigem Umkristallisieren aus absol. Alkohol schmilzt das Benzylbromid bei 66,5°.

$\text{C}_8\text{H}_8\text{BrNO}_3$. Ber. CH_3O 12,61. Gef. CH_3O 12,57.

Daß hier wirklich Seitenkettenbromierung eingetreten ist, folgte aus der KMnO_4 -Oxydation des *2-Nitro-4-methoxy-benzylbromids*, bei welcher *2-Nitro-4-methoxy-benzoesäure* (Schmp. und Mischprobe: 198—199°) erhalten wurde.

Phthalimidoverbindung aus 2-Nitro-4-methoxy-benzylbromid. 0,5 g des Benzylbromids wurden mit 0,38 g Phthalimidkalium und 2,5 g trockenem NaCl verrieben und 40 Min. im Metallbad auf 140—180° erhitzt, schließlich noch 5 Min. auf 180° belassen. Das Reaktionsgemisch wurde erst mit kochendem Wasser und Alkohol ausgelaugt, dann der Rückstand aus Eisessig umkristallisiert. Schmp. des (*2-Nitro-4-methoxy-benzyl*)-*phthalimids*: 174°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$. Ber. CH_3O 9,94. Gef. CH_3O 10,04.

2-Amino-4-methoxy-benzylamin: 3,22 g 2-Nitro-4-methoxy-benzylamin wurden in 100 ml 50proz. Essigsäure mit 0,3 g 10proz. Pd/C-Katalysator bei 20° und 750 mm Wasserstoffdruck hydriert. Nachdem nach 2 Stdn. die ber. Menge Wasserstoff aufgenommen worden war, wurde auf freie Base gearbeitet, diese bei 0,5 Torr und 90—100° Luftbadtemp. destilliert und in das Hydrochlorid verwandelt; das *2-Amino-4-methoxybenzylamin-dihydrochlorid* schmolz nach dem Umkristallisieren aus Alkohol-Dioxan oberhalb 200° (u. Zers.).

$C_8H_{12}N_2O \cdot 2 HCl$. Ber. Cl' 31,6. Gef. Cl' 31,4.

β -*Chlorpropionaldehyd-diäthylacetal*: 333 ml frisch fraktioniertes und mit Hydrochinon stabilisiertes Acrolein wurden zu einem mit Eis gekühlten Gemisch von 92 g trockenem $CaCl_2$ und nach *Lund* und *Bierrum* entwässertem Alkohol langsam zugetropft und dann unter weiterer Eiskühlung und Rühren HCl-Gas (mittels Schwefelsäure getrocknet) so eingeleitet, daß die Gewichtszunahme innerhalb mindestens 6 Stdn. 190 g betrug. Nach 12stdg. Stehen bei 0° wurde abgesaugt und in die untere flüssige Phase unter Rühren und Kühlen (mit Kältemischung) ein schneller Strom von trockenem NH_3 eingeleitet. Sobald das Produkt alkalisch reagierte, wurde das überschüssige NH_3 durch einen trocknen N_2 -Strom verjagt, etwas $NaHCO_3$ hinzugefügt, noch 30 Min. gerührt, abgesaugt, mit Äther nachgewaschen und im Vak. destilliert. Das rohe *Acetal* wurde mit 10proz. Na_2CO_3 -Lösung, dann gründlich mit Wasser gewaschen, über $CaCl_2$ getrocknet und nochmals rasch im Vak. destilliert. Es war nun rein genug, um bei einem Rücklaufverhältnis von 1:25 in einer *Jantzen*-Kolonne fein destilliert zu werden. Sdp.₁₂: 59—60°, $n_D = 1,4175$, $d_{20} = 0,979$. Ausb. 60—65% d. Th.

m-Nitrobenzaldehyd-dimethylacetal: In ein auf 5° gekühltes Gemisch von 1,25 l konz. Schwefelsäure und 167 ml rauch. HNO_3 wurden unter Rühren innerhalb 2 Stdn. 213 g Benzaldehyd eintropfen gelassen. Nach 24 Stdn. wurde auf 3 kg Eis gegossen und der rohe Aldehyd filtriert. Zur Trocknung wurde er in Benzol aufgenommen, die benzolische Schicht abgetrennt und eingedampft. Nach dem Auflösen in 750 ml wasserfr. Methanol blieb die Lösung 5 Tage stehen, wurde dann mit Na-Methylat alkalisch gemacht und eingedampft. Das zurückbleibende *m-Nitrobenzaldehyd-dimethylacetal* ging bei 0,5 Torr und 103—105° über (325 g); $n_D = 1,5224$.

m-Aminobenzaldehyd-dimethylacetal: 325 g Nitrobenzaldehyddimethylacetal wurden in 250 ml wasserfr. Methanol mit *Raney-Ni* bei 70 at hydriert, wobei darauf geachtet wurde, daß die Temperatur zunächst auf 40°, dann spontan nicht über 85° stieg. Nach 1½ Stdn. wurde die Reaktion unterbrochen, die Lösung filtriert und destilliert. Das *m-Aminobenzaldehyd-dimethylacetal* ging bei 1,5 Torr und 110—112° über (180 g); $n_D = 1,5377$.

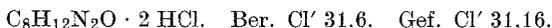
m-Hydroxybenzaldehyd: In 575 ml einer auf 0° gekühlten 6 m- H_2SO_4 wurden langsam 167 g Aminobenzaldehyddimethylacetal, dann bis zum Auftreten der Jodstärkereaktion eine wäßrige Nitritlösung eingetropft. Die erhaltene Diazoniumlösung wurde dann in 2 n-Schwefelsäure eingetropft und verkocht. Der nach dem Erkalten abgesaugte *m-Hydroxybenzaldehyd* wurde in Äther gelöst, mit verd. NaOH ausgeschüttelt und durch Ansäuern ausgefällt. Schmp. 103—104°, Ausb.: 120 g.

2-Nitro-3-methoxybenzaldehyd: *m*-Hydroxybenzaldehyd wurde mit Dimethylsulfat methyliert und 20 g *m*-Methoxybenzaldehyd durch vorsichtiges Auflösen in einem auf — 10° gekühlten Gemisch von 50 ml konz. HNO_3 und

30 ml konz. H_2SO_4 nitriert. Nachdem noch 30 Min. stehen gelassen worden war, wurde in Eiswasser eingegossen, das Gemisch der isomeren Nitroaldehyde abgesaugt und der erwünschte *2-Nitro-3-methoxybenzaldehyd* durch Umkristallisieren aus Benzol (17 ml) von den Isomeren getrennt. Er schmolz nach zweimaligem Umkristallisieren aus Eisessig bei 102° , Ausb.: 6 g.

2-Amino-3-methoxybenzaldoxim: 22 g *2-Nitro-3-methoxybenzaldehyd* wurden in 360 ml Wasser unter Zusatz von NaHSO_3 durch Umschütteln in Lösung gebracht. Die *Bisulfitverbindung* wurde mit einer Lösung von 170 g $\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$, dann mit Na_2CO_3 -Lösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt und 2 Stdn. gekocht. Der filtrierten Reaktionsflüssigkeit konnten durch Extraktion mit Äther 12 g *2-Aminomethoxybenzaldehyd* entzogen werden. Er wurde sofort in 40 ml Alkohol gelöst und mit 15 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 20 ml konz. Na_2CO_3 -Lösung versetzt. Nach 4stdg. Erhitzen auf dem Wasserbad wurde mit Wasser verdünnt und abgesaugt. 8,6 g *2-Amino-3-methoxybenzaldoxim*, Schmp. $140,5^\circ$.

2-Amino-3-methoxybenzylamin-dihydrochlorid: 3,7 g Oxim wurden mit Raney-Ni in alkohol. Lösung bei 750 Torr hydriert. Nach 2 Stdn. kam die Wasserstoffaufnahme nach Aufnahme ungefähr der ber. Menge H_2 zum Stillstand. Nach Filtration wurde der Alkohol in N_2 -Atmosphäre abgedampft, der Rückstand mit Äther ausgeschüttelt, die Base in HCl übergeführt und nochmals alkalisch ausgeäthert. Das *2-Amino-3-methoxybenzylamin* ging bei 0,5 Torr und $90\text{--}100^\circ$ (Luftbadtemp.) als CO_2 lebhaft anziehendes Öl über. Sein *Dihydrochlorid* schmolz u. Zers. bei $206\text{--}209^\circ$.



2-Nitro-4-methoxybenzaldoxim: Das Oxim wurde nach einer Vorschrift von Woodward¹⁵ dargestellt. Da es dabei in harziger Form anfällt, spalteten wir es mit Ferriammonsulfat und trieben den *2-Nitro-4-methoxybenzaldehyd* mit Wasserdampf über; zur Abtrennung von mitübergehendem m-Nitroanisol wurde die Bisulfitverbindung herangezogen. Der Aldehyd schmolz nach Umkristallisieren aus CHCl_3 -Petroläther bei $92\text{--}93^\circ$. 40 g des Aldehyds gaben nach Umsetzung mit Hydroxylamin-hydrochlorid und Na-Acetat in Alkohol *2-Nitro-4-methoxybenzaldoxim*, das durch zweimalige Sublimation gereinigt wurde. 15 g, Schmp. $119\text{--}120^\circ$.

2-Amino-4-methoxybenzaldoxim: 15 g Oxim wurden mit 2 g Ätznatron in 20 ml H_2O gelöst und zu einer Lösung von 33 g Ferrosulfat und 10 g NaOH in 200 ml H_2O zugetropft. Das Gemisch wurde 30 Min. auf dem Wasserbad erwärmt und aus dem Filtrat vom Eisenniederschlag durch Einleiten von CO_2 das *2-Amino-4-methoxybenzaldoxim* ausgefällt. 8 g, Schmp. (aus Methanol): 143° .

2-Amino-4-methoxybenzylamin: Die katalyt. Hydrierung wurde wie oben durchgeführt. Das Amin gab das schon auf S. 1160 beschriebene *Dihydrochlorid*.

¹⁵ R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey und R. H. Kierstad, *Tetrahedron* **2**, 22 (1958).