

# Über Phenolbasen der Angosturarinde: Synthese des Galipolins

Von

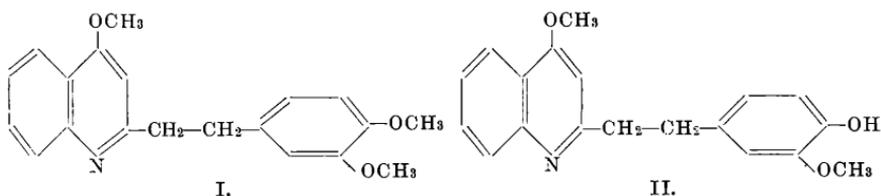
Ernst Späth, wirkll. M. d. Akad. d. Wissensch., und Georg Papaioanou

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität in Wien

(Vorgelegt in der Sitzung am 14. März 1929)

Die beiden Hauptbasen der Angosturarinde, das Cusparin und das Galipin, haben wir<sup>1</sup> vor einigen Jahren aufgeklärt und synthetisch dargestellt. Daß die Abscheidung dieser Basen namentlich den früheren Bearbeitern dieses Gebietes einige Schwierigkeiten bereitete, war verständlich, weil neben diesen Stoffen noch beträchtliche Mengen anderer Basen in dieser Droge vorhanden sind. Schon Vorversuche mit kleinen Mengen dieses Pflanzmaterials zeigten uns, daß als Begleitstoffe des Cuparins und des Galipins stickstoffhaltige, sehr schwach basische Verbindungen auftreten, über die wir demnächst berichten werden. Zur Darstellung dieser Stoffe haben wir eine größere Menge Angosturarinde (16 kg) mit Alkohol extrahiert und den erhaltenen Auszug auf seine basischen Produkte näher geprüft. Die Gesamtbasen wurden in Phenol- und Nicht-phenolbasen getrennt und die letzteren noch in stärkere und schwächere Basen zerlegt.

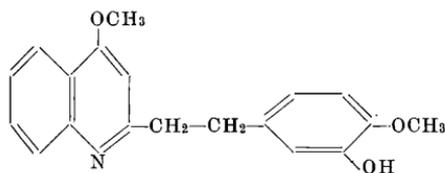
Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist eine der Phenolbasen, die aus dem Gemisch dieser Verbindungen rein abgeschieden werden konnte. Sie schmolz bei 193° und enthielt zwei Methoxylgruppen. Ihre Laugelöslichkeit wies auf die Anwesenheit mindestens einer phenolischen Hydroxylgruppe hin. Die Methylierung mit Diazomethan lieferte Galipin (Formel I). Diese Tatsache und der phenolische Charakter der Base veranlaßten



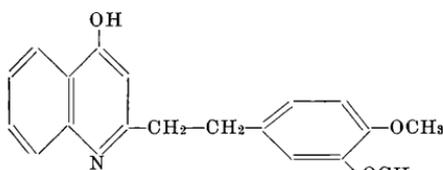
uns, diese Verbindung Galipolin zu nennen. Die Prägung dieser Bezeichnung erscheint gerechtfertigt, weil der auf Grund der

Nomenklatur sich ergebende Ausdruck zu kompliziert ausfällt. Das Galipolin besitzt wegen der mitgeteilten Ergebnisse eine der Konstitutionen II, III oder IV.

Man hätte zur Aufklärung des Galipolins diese Base äthylisieren und durch die Untersuchung der Oxydationsprodukte die Stellung der freien phenolischen Hydroxylgruppe ermitteln



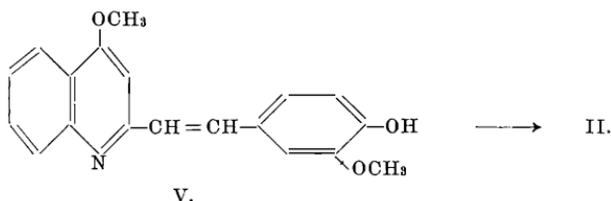
III.



IV.

können. Hiezu reichte aber das vorhandene Material nicht aus. Daher wurden zweckmäßiger die drei Basen II bis IV synthetisch dargestellt und mit dem Galipolin verglichen.

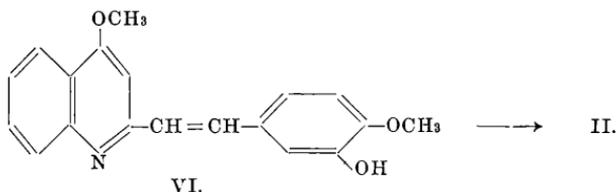
Die Synthese der Basen II und III verlief ziemlich leicht, die Gewinnung der Base IV bereitete einige Schwierigkeiten. Zur Darstellung der Base II wurde zunächst 2-Methyl-4-methoxychinolin mit Vanillin bei Anwesenheit von wasserfreiem Zinkchlorid kondensiert, wobei eine gelbliche, bei 210° schmelzende Verbindung von der Formel V in ziemlich guter Ausbeute erhalten wurde. Die Salze dieser Base waren intensiv orangefarbig.



V.

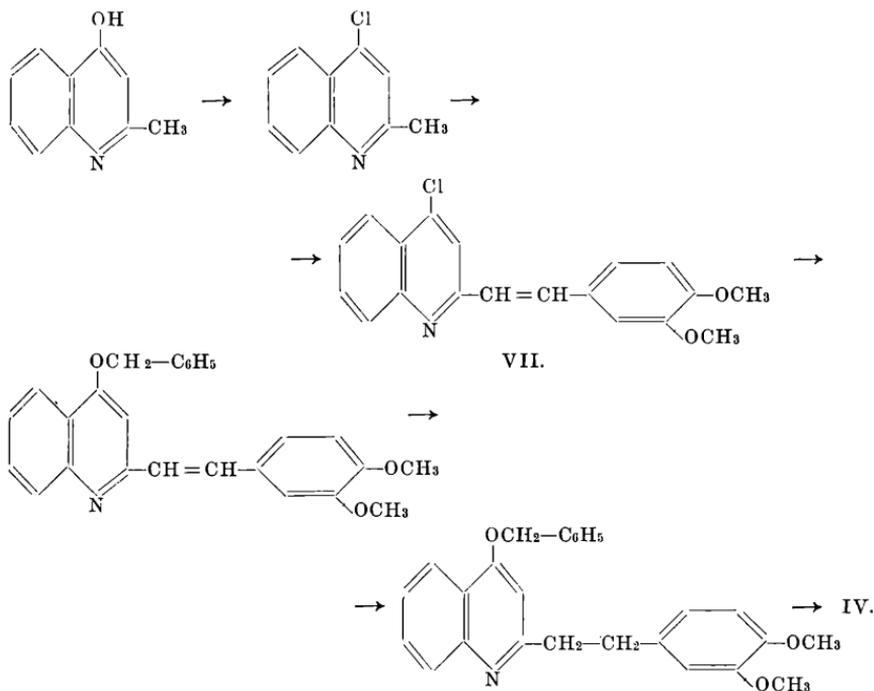
Durch katalytische Reduktion mit Palladium-Tierkohle wurde dieser Stoff glatt in die bei 186—187° schmelzende Base der Formel II übergeführt. Dieselbe ist farblos und gibt farblose Salze. Sie ist, wie der Misch-Schmelzpunkt zeigt, mit dem Galipolin nicht identisch.

Ganz analog wurde die Verbindung VI dargestellt und in Form von gelben Blättchen vom Vakuumschmelzpunkt  $268^{\circ}$  erhalten.



Auch diese Base gibt orangegelbe Salze. Bei der katalytischen Reduktion entsteht die bei  $147\text{--}148^{\circ}$  schmelzende Verbindung III, die, wie schon der Schmelzpunkt zeigt, mit Galipolin nicht identisch ist.

Zur Synthese der Verbindung IV wurde zuerst die Kondensation von 2-Methyl-4-oxychinolin mit Veratrumaldehyd versucht, doch konnte bei  $105^{\circ}$  die gewünschte Umsetzung nicht erzielt werden. Schließlich führte der folgende Weg zu einem guten Ergebnis. 2-Methyl-4-oxychinolin wurde durch Phosphorpentachlorid in 2-Methyl-4-chlorchinolin umgewandelt. Diese Verbindung ist



mit Veratrumaldehyd kondensierbar unter Bildung der Verbindung VII, die einen gelben, bei  $144\text{--}145^{\circ}$  schmelzenden Stoff vor-

stellt. In dieser Base konnte das Chloratom durch den Rest  $C_6H_5-CH_2-O-$  ausgetauscht werden. Wenn man mit Wasserstoff bei Anwesenheit von Palladium-Tierkohle schüttelt, werden an die aliphatische Doppelbindung zwei Wasserstoffatome addiert. Durch Behandlung dieser Verbindung mit Salzsäure wird der Benzylrest leicht abgespalten unter Bildung der Base IV. Diese Base erwies sich nach Schmelz- und Mischschmelzpunkt als identisch mit dem natürlichen Galipolin. Bei dieser Synthese wurden die folgenden Umsetzungen vorgenommen:

Die Synthese beweist, daß das Galipolin die Konstitution IV besitzt.

Betreffs der Eigenschaften einiger verwendeter Stoffe ergaben sich Abweichungen von den Angaben anderer Autoren. Das von Conrad und Limpach<sup>2</sup> zuerst dargestellte 2-Methyl-4-oxy-chinolin schmilzt nicht, wie diese Autoren angeben, bei 230—231°, sondern bei 241—242°, wenn man es vollständig reinigt. Für das von denselben Chemikern gewonnene 2-Methyl-4-chlor-chinolin<sup>3</sup> wird der Schmelzpunkt 42—43° angegeben. Diese Angabe bezieht sich vielleicht auf ein Hydrat dieses Chlor-chinolins. Wenn man dasselbe im Vakuum destilliert, so bleibt es längere Zeit ölig und erstarrt schließlich bei Abschluß von Feuchtigkeit zu Kristallen, die bei 25—26° schmelzen. Das 2-Methyl-4-methoxy-chinolin schmilzt rein bei 84—85°, während Conrad und Limpach<sup>4</sup> den Schmelzpunkt 82° angeben und H. Meyer<sup>5</sup> 62° findet. Die letztere Angabe ist irrtümlich.

Die Bildung der 4-Methoxy-chinoline aus den 4-Chlor-chinolinen gelingt bereits durch längeres Erhitzen der Chlor-chinoline mit methylalkoholischem Natrium-methylat auf 100°. Steigert man die Temperatur zur Verkürzung der Reaktionsdauer, so wird die Ausbeute an dem zu erwartenden Methoxy-chinolin je nach der gewählten Temperatur mehr oder weniger herabgesetzt. Es tritt hiebei, wie wir feststellen konnten, wohl zunächst Bildung des entsprechenden 4-Methoxy-chinolins ein, doch wird diese Verbindung durch die weitere Einwirkung von Natrium-methylat an der Methoxylgruppe unter Bildung des 4-Oxy-chinolins verseift. Dieses Verhalten ist auffällig, weil man weiß, daß Phenoläther gegen alkoholische Kalilauge weitaus widerstandsfähiger sind. Unter den Bedingungen der Kalischmelze tritt wohl eine Spaltung der Phenol-methyläther ein, doch liegen die hiebei gewählten Temperaturen ziemlich hoch. L. Bouveault<sup>6</sup> hat vor etwa 30 Jahren gefunden, daß alkoholisches Kali auf Anisol und Phenetol ohne Einwirkung ist, daß aber die

<sup>2</sup> Ber. D. ch. G. 20, 1887, S. 947.

<sup>3</sup> Ber. D. ch. G. 20, 1887, S. 952.

<sup>4</sup> Ber. D. ch. G. 20, 1887, S. 954.

<sup>5</sup> Monatsh. Chem. 27, 1906, S. 989, bzw. Sitzb. Ak. Wiss. Wien (IIb) 115, 1906, S. 989.

<sup>6</sup> Bull. soc. chim. (3) 19, 1898, S. 75.

Äther mehrwertiger Phenole durch dieses Mittel verseift werden. 1901 haben Störmer und Kahlert<sup>7</sup> mitgeteilt, daß bei genügend hoher Temperatur alle Phenoläther durch Kaliumalkoholat verseift werden. So wird das Phenetol durch 15stündiges Erhitzen mit alkoholischem Kali auf 180—200° zu 20%, das Anisol zu 11.6% in Phenol umgewandelt.

Zur Prüfung der Spaltbarkeit der Methoxylgruppe von 4-Methoxy-chinolin durch Alkali haben wir eine Reihe dieser Stoffe, u. zw. das 2-Methyl-4-methoxy-chinolin, das 2,6-Dimethyl-4-methoxy-chinolin, das 2,7-Dimethyl-4-methoxy-chinolin und das 2,8-Dimethyl-4-methoxy-chinolin, mit methylalkoholischem Natriummethylat durch 7—8 Stunden auf 150—155° im Einschlußrohr erhitzt und in allen Fällen sehr weitgehende oder vollständige Überführung der 4-Methoxy-chinoline in die zugehörigen 4-Oxy-chinoline beobachten können. In der vorliegenden Arbeit haben wir nur die Aufspaltung des 2-Methyl-4-methoxy-chinolins näher beschrieben. Diese Verbindung wurde durch 7½stündiges Erhitzen mit Natriummethylat auf 150—155° zu 99% in 2-Methyl-4-oxy-chinolin umgewandelt.

Diese Fälle von besonders leichter Verseifbarkeit der Methyläther von Oxychinolinen legen nahe, bei der Darstellung von Methoxy-chinolinen aus Chlorchinolinen mäßige Reaktionstemperaturen einzuhalten, um nicht Verluste durch Verseifung der gebildeten Methyläther zu erleiden.

### Experimentelles.

#### Gewinnung des Galipolins aus der Angosturarinde.

Zur Verarbeitung gelangten 16 kg Angosturarinde von Caesar und Loretz in Halle. Durch eine pharmakognostische Untersuchung wurde sie als echte Angosturarinde (Rinde von *Galipea officinalis* Hancock) bestimmt. Die fein gemahlene Rinde wurde in einem Extraktor durch etwa 8 Tage mit Äthylalkohol ausgezogen. Der noch etwas Alkohol enthaltende flüssige Auszug wurde mit 2 l 20%iger Lauge versetzt und dann mit 4 l Äther ausgeschüttelt. Dampft man den alkoholischen Auszug völlig zur Trockene, so bereitet es besondere Schwierigkeiten, die basischen Bestandteile aus dem Auszug herauszuholen. Die Lauge scheint harzige Stoffe in Lösung zu halten. Über die Verarbeitung der im Äther befindlichen Nichtphenolbasen wird gelegentlich berichtet werden. Die alkalische Lösung, die nach dem Ausschütteln mit Äther zurückgeblieben war, wurde unter gutem Umrühren in überschüssige 5%ige Salzsäure eingetragen, wobei ein dunkles

<sup>7</sup> Ber. D. ch. G. 34, 1901, S. 1812.

Harz zur Abscheidung gelangte. Diese Abscheidung wurde mehrfach mit Wasser ausgekocht und die gesamten Auszüge vereinigt. Diese Lösung wurde zuerst mit Chloroform ausgezogen. Die abgetrennte wässrige Lösung wurde mit Soda alkalisch gemacht, der gebildete Niederschlag abfiltriert und das Filtrat mit Chloroform ausgeschüttelt. Der beim Abdestillieren des Chloroforms verbleibende Rückstand wurde mit wenig 5%iger Lauge erwärmt, die ungelösten Bestandteile abgetrennt und durch Einleiten von Kohlendioxyd in die alkalische Lösung eine Fällung im Gewichte von 3 g abgeschieden. Sie wurde in wenig Chloroform gelöst und die Lösung auf reine Watte tropfen gelassen. Nach dem völligen Verdunsten des Chloroforms wurde die Watte in einem Soxhlet-apparat mit absolutem Äther ausgezogen. Im ätherischen Auszug schied sich im Laufe der Zeit eine bräunlichweiße Kristallmasse aus, die nach dem Entfernen der Mutterlauge aus Wasser umgelöst wurde. Hierbei wurden farblose Kristalle erhalten, die im Vakuum bei 193° schmolzen. Die Methoxylbestimmung beweist die Anwesenheit von 2 Methoxylgruppen.

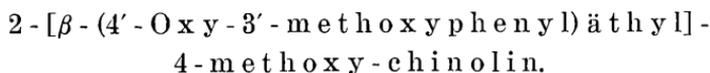
0.0505 g Substanz gaben 0.0761 g AgJ (Zeisel).

Ber. für  $C_{15}H_{19}O_3N$ :  $CH_3O$  20.06 %.

Gef.:  $CH_3O$  19.91 %.

Bei der Methylierung dieser Base, die wir Galipolin nennen, entstand Galipin.

0.1 g Galipolin wurde in 5  $cm^3$  absolutem Methylalkohol gelöst und mit ätherischem Diazomethan, das aus 2  $cm^3$  Nitrosomethylurethan bereitet worden war, versetzt. Nach 24 stündigem Stehen wurden die leichtflüchtigen Stoffe entfernt und der erhaltene Rückstand mit 5%iger Lauge und Äther geschüttelt. Die Phenolbase blieb bei dieser Behandlung in der Hauptsache in der wässrigen Lösung, während die vollkommen methylierte Base im Äther vorhanden war. Die ätherische Lösung gab beim Abdestillieren ein amorphes Produkt, das aus Ligroin kristallisierte. Der Schmelzpunkt der im Vakuum getrockneten Kristalle lag bei 110°, der Mischschmelzpunkt mit einem bei 112° schmelzenden natürlichen Galipin bei 110—111°. Dieser Befund und die Methoxylbestimmung beweisen, daß das Galipolin ein Galipin ist, bei dem eine der drei Methoxylgruppen als Hydroxylrest vorliegt.



Zur Darstellung dieser Base wurde vorerst 2-Methyl-4-methoxy-chinolin mit Vanillin kondensiert.

1.73 g 2-Methyl-4-methoxy-chinolin wurden mit 1.52 g Vanillin und 0.9 g gepulvertem wasserfreiem Chlorzink in einer

Eprobuvette 6 Stunden auf 108—110° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in heißer, verdünnter Salzsäure gelöst. Die filtrierte Lösung gab beim Abkühlen und Versetzen mit konzentrierter Salzsäure eine kristallinische, orangegelbe Fällung. Sie wog 1.45 g und stellte das Chlorhydrat des gewünschten Kondensationsproduktes dar. Zur Gewinnung der freien Base wurde das Salz in heißem Wasser gelöst. Beim Versetzen mit Pyridin trat anfangs Trübung, bald aber kristallinische Ausscheidung ein. Fällt man die heiße Lösung mit Soda, so bekommt man dunkle Fällungen, die Substanzverluste bedingen. Die durch Pyridin erhaltene Fällung ist bereits sehr rein. Durch Lösen in heißem Chloroform, Versetzen mit Alkohol und Vertreiben der Hauptmenge des Chloroforms erhält man eine gelbe Kristallmasse, die im Vakuumröhrchen bei 210—211° schmolz. Diese Base ist in kaltem Alkohol ziemlich schwer löslich. Mit Säuren gibt sie intensiv orange-farbige Salze.

0.0827 g Substanz gaben 0.1260 g AgJ (Zeisel).

3.965 mg 10.730 mg CO<sub>2</sub> und 1.905 mg H<sub>2</sub>O (Pregl).

Ber. für C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>N = C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>ON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>: CH<sub>3</sub>O 20.20%.

Gef.: CH<sub>3</sub>O 20.13%.

Ber.: C 74.23, H 5.58%.

Gef.: C 73.80, H 5.38%.

Die Hydrierung dieser Base mit Wasserstoff bei Anwesenheit von Palladium-Tierkohle verlief recht glatt.

0.4 g der ungesättigten Base wurden mit 10 cm<sup>3</sup> 50%iger wässriger Essigsäure, 0.2 g Tierkohle und 1 cm<sup>3</sup> einer Palladiumchlorürlösung, die 0.05 g Palladium enthielt, so lange mit Wasserstoff unter Druck geschüttelt, bis die gelbe Lösung des Salzes farblos geworden war. Dann wurde von der Tierkohle filtriert, mit heißer verdünnter Essigsäure gewaschen und die vereinigten Filtrate mit Sodalösung gefällt. Die bald kristallinisch werdende Fällung wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Sie wog 0.38 g und schmolz bei 185°. Nach dem Umlösen aus wässrigem Alkohol lag der Schmelzpunkt bei 186—187°.

0.0438 g Substanz gaben 0.0658 g AgJ (Zeisel).

4.240 mg 11.430 mg CO<sub>2</sub> und 2.290 mg H<sub>2</sub>O.

Ber. für C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>N: CH<sub>3</sub>O 20.07, C 73.75, H 6.20%.

Gef.: CH<sub>3</sub>O 19.85, C 73.52, H 6.04%.

Diese synthetische Base war mit dem Galipolin nicht identisch, da das Gemisch beider Basen eine deutliche Schmelzpunktsdepression zeigte.

2 - [ $\beta$  - 3' - (Oxy - 4' - methoxy - phenyl) äthyl] -  
4 - methoxy - chinolin.

Die dieser Base entsprechende ungesättigte Verbindung wurde durch Kondensation von 2-Methyl-4-methoxy-chinolin in ziemlich glatter Reaktion erhalten.

1.73 g 2-Methyl-4-methoxy-chinolin, 1.53 g Isovanillin und 0.8 g wasserfreies, gepulvertes Zinkchlorid wurden durch  $6\frac{1}{4}$  Stunden auf 108—110° erhitzt. Das in verdünnter heißer Salzsäure gelöste Reaktionsprodukt gab beim Erkalten und Versetzen mit Salzsäure 1.4 g einer orangegelben Fällung, die durch Lösen in heißem Wasser und Versetzen mit Pyridin die bei 264—265° schmelzende, bereits ziemlich reine ungesättigte Base lieferte. Durch Umlösen aus Chloroform-Äthylalkohol wurden gelbe Kristalle erhalten, welche im Vakuumröhrchen bei 267—268° schmolzen.

0.0789 g Substanz gaben 0.1200 g AgJ (Zeisel).

4.565 mg „ 12.320 mg CO<sub>2</sub> und 2.330 mg H<sub>2</sub>O (Pregl).

Ber. für C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>N = C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>ON(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>: CH<sub>3</sub>O 20.20%.

Gef.: CH<sub>3</sub>O 20.10%.

Ber.: C 74.23, H 5.58%.

Gef.: C 73.61, H 5.71%.

Die Hydrierung dieser Verbindung erfolgte in der gleichen Weise wie beim früheren Versuch und gab in fast quantitativer Ausbeute das gesuchte Produkt. Die rohe Base schmolz bei 144 bis 145°. Durch Umlösen aus wässrigem Methylalkohol stieg der Schmelzpunkt auf 147—148°. Die Base ist farblos und gibt farblose Salze.

4.045 mg Substanz gaben 10.940 mg CO<sub>2</sub> und 2.170 mg H<sub>2</sub>O (Pregl).

0.0711 g 0.1084 g AgJ (Zeisel).

Ber. für C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>N: C 73.75, H 6.20, CH<sub>3</sub>O 20.06%.

Gef.: C 73.76, H 6.00, CH<sub>3</sub>O 20.15%.

Erwartungsgemäß gibt die erhaltene Verbindung beim Behandeln mit Diazomethan Galipin, das durch Schmelz- und Mischschmelzpunkt sicher erkannt werden konnte. Dagegen war die Base, wie schon der Schmelzpunkt zeigt, in keiner Weise identisch mit dem natürlichen Galipolin.

Synthese des Galipolins. 2 - [ $\beta$  - (3', 4' - Dimethoxy - phenyl) äthyl] - 4 - oxychinolin.

Hiezu wurde 2-Methyl-4-chlor-chinolin mit Veratrumaldehyd kondensiert, das Chloratom durch den Rest C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> —

$\text{CH}_2\text{O}$  — ersetzt und nach der Hydrierung der Benzylrest abgespalten.

1.95 g 2-Methyl-4-chlor-chinolin wurden mit 1.87 g Veratrumaldehyd und 1.2 g wasserfreiem gepulvertem Zinkchlorid  $1\frac{1}{4}$  Stunden auf  $120^\circ$  erhitzt. Das mit Sodalösung behandelte Reaktionsprodukt wurde durch öfteres Ausziehen mit Chloroform in Lösung gebracht. Der durch Abdestillieren des Chloroforms erhaltene Rückstand wurde zunächst kürzere Zeit auf  $190\text{--}200^\circ$  bei 1 mm erhitzt, wobei ein leichter flüchtiges Produkt überging, das aus einem Gemisch der Ausgangsstoffe bestand. Der Rückstand wurde in Methylalkohol gelöst und nach dem Versetzen mit reichlich Äther mit Wasser und dann mit verdünnter Kalilauge ausgeschüttelt. Der nach dem Vertreiben des Äthers bleibende Rückstand wurde im Hochvakuum destilliert. Nach Abtrennung eines kleinen Vorlaufes ging die Hauptmenge bei  $0.002\text{ mm}$  und  $300^\circ$  Luftbadtemperatur ohne Zersetzung über. Das Destillat wurde in warmem Äther gelöst und die auf ein kleines Volumen gebrachte Lösung einige Tage bei  $0^\circ$  stehen gelassen. Die hiebei ausgeschiedenen Kristalle schmolzen bei  $143\text{--}144^\circ$ , waren bereits ziemlich rein und wogen 1.4 g. Umlösen aus Äther erhöhte den Schmelzpunkt auf  $144\text{--}145^\circ$ . Die Verbindung bildet gelbe Kristalle, welche in Methylalkohol und Äther ziemlich schwer löslich sind. Sie hat nur schwach basischen Charakter, da im Pyridinkern ein Chloratom sitzt. Immerhin erhält man aus der alkoholisch salzsauerer Lösung ein orangefarbiges Chlorhydrat.

4.760 mg Substanz gaben 12.110 mg  $\text{CO}_2$  und 2.270 mg  $\text{H}_2\text{O}$  (Pregl).  
 0.0748 g                      0.1063 g AgJ (Zeisel).  
 0.1501 g                      0.0667 g AgJ (Carius).

Ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{NCl}$ : C 70.02, 4.96, H 5.54,  $\text{CH}_3\text{O}$  19.05, Cl 10.89%.  
 Gef.: C 69.38, H 5.34,  $\text{CH}_3\text{O}$  18.78, Cl 10.99%.

Der Ersatz des Chloratoms dieser Verbindung gegen den Benzylrest verläuft ohne besondere Schwierigkeiten.

1.1 g der chlorhaltigen Base wurden mit einer Lösung von 0.5 g Natrium in 10 g reinem Benzylalkohol im Einschlußrohr 18 Stunden auf  $100^\circ$  erhitzt. Das mit Wasser versetzte Reaktionsprodukt wurde erwärmt, bis Auflösung der festen Teile erzielt wurde und das Gemisch mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde nun mit 20prozentiger Salzsäure in einer Flasche mehrere Stunden geschüttelt. Hiebei fiel ein roter Niederschlag aus, der das Chlorhydrat der Benzylbase vorstellte. Aus der Lösung dieses Salzes in warmem Wasser wurde durch Soda die freie Base gefällt. Sie wurde mit viel Äther ausgeschüttelt. Die eingeeengte ätherische Lösung gab eine orangefarbige kristallinische Ausscheidung, welche die Benzylbase in fast reinem Zustand vorstellte. Sie schmolz bei  $138\text{--}139^\circ$ . Beim neuerlichen Umlösen wird der Schmelzpunkt nicht mehr geändert. Die Ausbeute

2 - [ $\beta$  - 3' - (Oxy - 4' - methoxy - phenyl) äthyl] -  
4 - methoxy - chinolin.

Die dieser Base entsprechende ungesättigte Verbindung wurde durch Kondensation von 2-Methyl-4-methoxy-chinolin in ziemlich glatter Reaktion erhalten.

1.73 g 2-Methyl-4-methoxy-chinolin, 1.53 g Iovanillin und 0.8 g wasserfreies, gepulvertes Zinkchlorid wurden durch  $6\frac{1}{4}$  Stunden auf 108—110° erhitzt. Das in verdünnter heißer Salzsäure gelöste Reaktionsprodukt gab beim Erkalten und Versetzen mit Salzsäure 1.4 g einer orangegelben Fällung, die durch Lösen in heißem Wasser und Versetzen mit Pyridin die bei 264—265° schmelzende, bereits ziemlich reine ungesättigte Base lieferte. Durch Umlösen aus Chloroform-Äthylalkohol wurden gelbe Kristalle erhalten, welche im Vakuumröhrchen bei 267—268° schmolzen.

0.0789 g Substanz gaben 0.1200 g AgJ (Zeisel).

4.565 mg „ „ 12.320 mg CO<sub>2</sub> und 2.330 mg H<sub>2</sub>O (Pregl).

Ber. für C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>N = C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>ON(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>: CH<sub>3</sub>O 20.20%.

Gef.: CH<sub>3</sub>O 20.10%.

Ber.: C 74.23, H 5.58%.

Gef.: C 73.61, H 5.71%.

Die Hydrierung dieser Verbindung erfolgte in der gleichen Weise wie beim früheren Versuch und gab in fast quantitativer Ausbeute das gesuchte Produkt. Die rohe Base schmolz bei 144 bis 145°. Durch Umlösen aus wässrigem Methylalkohol stieg der Schmelzpunkt auf 147—148°. Die Base ist farblos und gibt farblose Salze.

4.045 mg Substanz gaben 10.940 mg CO<sub>2</sub> und 2.170 mg H<sub>2</sub>O (Pregl).

0.0711 g „ „ 0.1084 g AgJ (Zeisel).

Ber. für C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>N: C 73.75, H 6.20, CH<sub>3</sub>O 20.06%.

Gef.: C 73.76, H 6.00, CH<sub>3</sub>O 20.15%.

Erwartungsgemäß gibt die erhaltene Verbindung beim Behandeln mit Diazomethan Galipin, das durch Schmelz- und Mischschmelzpunkt sicher erkannt werden konnte. Dagegen war die Base, wie schon der Schmelzpunkt zeigt, in keiner Weise identisch mit dem natürlichen Galipolin.

Synthese des Galipolins. 2 - [ $\beta$  - (3', 4' - Dimethoxy -  
phenyl) äthyl] - 4 - oxychinolin.

Hiezu wurde 2-Methyl-4-chlor-chinolin mit Veratrumaldehyd kondensiert, das Chloratom durch den Rest C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> —

$\text{CH}_2\text{O}$  — ersetzt und nach der Hydrierung der Benzylrest abgespalten.

1.95 g 2-Methyl-4-chlor-chinolin wurden mit 1.87 g Veratrumaldehyd und 1.2 g wasserfreiem gepulvertem Zinkchlorid  $1\frac{1}{4}$  Stunden auf  $120^\circ$  erhitzt. Das mit Sodalösung behandelte Reaktionsprodukt wurde durch öfteres Ausziehen mit Chloroform in Lösung gebracht. Der durch Abdestillieren des Chloroforms erhaltene Rückstand wurde zunächst kürzere Zeit auf  $190\text{—}200^\circ$  bei 1 mm erhitzt, wobei ein leichter flüchtiges Produkt überging, das aus einem Gemisch der Ausgangsstoffe bestand. Der Rückstand wurde in Methylalkohol gelöst und nach dem Versetzen mit reichlich Äther mit Wasser und dann mit verdünnter Kalilauge ausgeschüttelt. Der nach dem Vertreiben des Äthers bleibende Rückstand wurde im Hochvakuum destilliert. Nach Abtrennung eines kleinen Vorlaufes ging die Hauptmenge bei  $0.002\text{ mm}$  und  $300^\circ$  Luftbadtemperatur ohne Zersetzung über. Das Destillat wurde in warmem Äther gelöst und die auf ein kleines Volumen gebrachte Lösung einige Tage bei  $0^\circ$  stehen gelassen. Die hiebei ausgeschiedenen Kristalle schmolzen bei  $143\text{—}144^\circ$ , waren bereits ziemlich rein und wogen 1.4 g. Umlösen aus Äther erhöhte den Schmelzpunkt auf  $144\text{—}145^\circ$ . Die Verbindung bildet gelbe Kristalle, welche in Methylalkohol und Äther ziemlich schwer löslich sind. Sie hat nur schwach basischen Charakter, da im Pyridinkern ein Chloratom sitzt. Immerhin erhält man aus der alkoholisch salzsauerer Lösung ein orangefarbiges Chlorhydrat.

4.760 mg Substanz gaben	12.110 mg $\text{CO}_2$	und 2.270 mg $\text{H}_2\text{O}$ (Pregl).
0.0748 g	0.1063 g AgJ (Zeisel).	
0.1501 g	0.0667 g AgJ (Carius).	

Ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{NCl}$ : C 70.02, 4.96, H 5.54,  $\text{CH}_3\text{O}$  19.05, Cl 10.89%.  
Gef.: C 69.38, H 5.34,  $\text{CH}_3\text{O}$  18.78, Cl 10.99%.

Der Ersatz des Chloratoms dieser Verbindung gegen den Benzylrest verläuft ohne besondere Schwierigkeiten.

1.1 g der chlorhaltigen Base wurden mit einer Lösung von 0.5 g Natrium in 10 g reinem Benzylalkohol im Einschlußrohr 18 Stunden auf  $100^\circ$  erhitzt. Das mit Wasser versetzte Reaktionsprodukt wurde erwärmt, bis Auflösung der festen Teile erzielt wurde und das Gemisch mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde nun mit 20prozentiger Salzsäure in einer Flasche mehrere Stunden geschüttelt. Hiebei fiel ein roter Niederschlag aus, der das Chlorhydrat der Benzylbase vorstellte. Aus der Lösung dieses Salzes in warmem Wasser wurde durch Soda die freie Base gefällt. Sie wurde mit viel Äther ausgeschüttelt. Die eingeeengte ätherische Lösung gab eine orangefarbige kristallinische Ausscheidung, welche die Benzylbase in fast reinem Zustand vorstellte. Sie schmolz bei  $138\text{—}139^\circ$ . Beim neuerlichen Umlösen wird der Schmelzpunkt nicht mehr geändert. Die Ausbeute

war 1.1 g. Daß die erhaltene Base nicht etwa die unveränderte ähnlich schmelzende Chlorbase vorstellt, war daraus ersichtlich, daß das Gemisch beider Stoffe eine deutliche Schmelzpunktdepression aufwies.

4.105 mg Substanz gaben 11.890 mg CO<sub>2</sub> und 2.240 mg H<sub>2</sub>O (Pregl).  
0.0489 g 0.0587 g AgJ (Zeisel).

Ber. für C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub>N: C 78.55, H 5.84, CH<sub>3</sub>O 15.48%.  
Gef.: C 78.99, H 6.11, CH<sub>3</sub>O 15.86%.

Diese Verbindung wurde nun katalytisch hydriert.

0.2 g der freien Base wurden mit 0.18 g 6prozentiger Palladium-Tierkohle, 8 cm<sup>3</sup> Äthylalkohol und 4 cm<sup>3</sup> 50prozentiger Essigsäure mit Wasserstoff unter Druck geschüttelt. Es wurde so lange hydriert, bis die gelblich-rote Lösung farblos geworden war. Die alkoholisch-essigsäure Lösung wurde nun von der Palladium-Tierkohle abfiltriert, mit heißem Alkohol nachgewaschen und das Filtrat nach dem Versetzen mit etwas Wasser auf 5 cm<sup>3</sup> eingengt. Nun wurden 10 cm<sup>3</sup> 10prozentiger Salzsäure hinzugefügt und etwa 1 Stunde auf dem Wasserbade gelinde erwärmt. Hiedurch werden die letzten Reste des bereits teilweise gespaltenen Benzyläthers verseift. Wenn man nun die Lösung mit Soda versetzt, so fällt ein weißer Niederschlag aus, der im Vakuumrohr bei 193° schmilzt und dessen Schmelzpunkt durch Umlösen nicht mehr geändert wird.

4.400 mg Substanz gaben 11.955 mg CO<sub>2</sub> und 2.350 mg H<sub>2</sub>O (Pregl).  
1.513 mg 2.322 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

Ber. für C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>N: C 73.75, H 6.20, CH<sub>3</sub>O 20.06%.  
Gef.: C 74.10, H 5.98, CH<sub>3</sub>O 20.28%.

Diese Base stellt synthetisches Galipolin vor. Das Gemisch dieses Stoffes mit natürlichem Galipolin schmolz gleichfalls bei 193°.

### Spaltung des 2-Methyl-4-methoxy-chinolins durch Natriummethylat.

Das Methoxychinoldin wurde aus 2-Methyl-4-oxychinolin über das entsprechende Chlorchinolin gemäß den Arbeiten von Conrad und Limpach dargestellt. Hierbei wurden einige Abweichungen von den Angaben dieser Autoren beobachtet.

Für das 2-Methyl-4-oxy-chinolin geben Conrad und Limpach den Schmelzpunkt 230—231° an. Wir konnten konstatieren, daß der Vakuumschmelzpunkt dieser Verbindung auf 241—242° steigt, wenn man sie im Hochvakuum sublimiert und aus heißem Wasser umlöst.

Für das 2-Methyl-4-chlor-chinolin, das Conrad und Limpach aus 2-Methyl-4-oxy-chinolin durch Einwirkung von Phos-

phoroxychlorid darstellen, finden diese Autoren den Schmelzpunkt 42—43°. Tatsächlich erhält man auch Kristalle, wenn man rohes 4-Chlorchinaldin mit Wasserdampf destilliert und das Destillat einige Zeit stehen läßt. Versucht man diese Kristalle im Vakuum über Schwefelsäure zu trocknen, so zerfließen sie unter Abgabe von Kristallwasser. Reines wasserfreies 2-Methyl-4-chlorchinolin gewinnt man, wenn man das rohe Produkt bei 1 mm langsam destilliert. Bleibt das erhaltene Öl geschützt vor Feuchtigkeit einige Zeit bei 0°, so erstarrt die Verbindung und schmilzt bei 23—24°. Schmilzt man die Verbindung bis auf einen kleinen Rest und läßt sie partiell kristallisieren, so steigt der Schmelzpunkt auf 25—26° und bleibt nun konstant. Die Angabe von Conrad und Limpach muß daher korrigiert werden.

Ebenso sind Unklarheiten betreffs des Schmelzpunktes des aus der Chlorverbindung gewonnenen 2-Methyl-4-methoxy-chinolins. Conrad und Limpach finden 82°, während H. Meyer für die aus Äther erhaltene Verbindung 63—65°, für die aus Wasser kristallisierte Base 62° angibt. Meyer hält das letztere Produkt für rein, da die Methoxylbestimmung den richtigen Wert liefert. Er meint, daß die Angabe von Conrad und Limpach durch einen Druckfehler bedingt sein könnte.

Wir haben entsprechend den Angaben von Conrad und Limpach 2-Methyl-4-chlorchinolin mit einer Lösung von Natrium in reinem Methylalkohol umgesetzt. Bereits das bei mäßiger Temperatur und 1 mm destillierte Rohprodukt schmolz bei 79 bis 81°. Durch Umlösen aus Petroläther wurde der Schmelzpunkt auf 84—85° erhöht und blieb bei dieser Temperatur konstant. Die Angabe von Conrad und Limpach stimmt daher ungefähr, dagegen ist die andere Angabe unrichtig.

Durch Erhitzen des 2-Methyl-4-methoxy-chinolins mit methylalkoholischem Natriumethylat auf 150—155° wird die Methoxylgruppe aufgespalten.

0.5 g 2-Methyl-4-methoxy-chinolin wurden mit einer Lösung von 1 g Natrium in 15 cm<sup>3</sup> Methylalkohol im Einschlußrohr 7½ Stunden auf 150—155° erhitzt. Das mit Wasser versetzte Reaktionsprodukt wurde mit Äther ausgezogen. Die ätherische Lösung wurde zur Entfernung von Spuren beigemengten 2-Methyl-4-oxy-chinolins mehrmals mit verdünnter Natronlauge ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterblieb eine geringe Menge eines Öles, das bei 1 mm übergetrieben wurde. Es erstarrte sogleich, erwies sich nach Schmelz- und Mischschmelzpunkt als unverändertes 2-Methyl-4-methoxy-chinolin und wog 0.006 g. Man kann demnach annehmen, daß etwa 99% des Ausgangsmaterials verseift worden war. Die alkalische wässrige Lösung wurde mit Salzsäure schwach sauer gemacht und dann durch Hinzufügen von Natriumcarbonat gegen Methylorange schwach alkalisiert. Nun wurde in einem gut wirkenden Extraktionsapparat einige Tage mit Äther völlig erschöpft. Der er-



phoroxychlorid darstellen, finden diese Autoren den Schmelzpunkt 42—43°. Tatsächlich erhält man auch Kristalle, wenn man rohes 4-Chlorchinaldin mit Wasserdampf destilliert und das Destillat einige Zeit stehen läßt. Versucht man diese Kristalle im Vakuum über Schwefelsäure zu trocknen, so zerfließen sie unter Abgabe von Kristallwasser. Reines wasserfreies 2-Methyl-4-chlorchinolin gewinnt man, wenn man das rohe Produkt bei 1 mm langsam destilliert. Bleibt das erhaltene Öl geschützt vor Feuchtigkeit einige Zeit bei 0°, so erstarrt die Verbindung und schmilzt bei 23—24°. Schmilzt man die Verbindung bis auf einen kleinen Rest und läßt sie partiell kristallisieren, so steigt der Schmelzpunkt auf 25—26° und bleibt nun konstant. Die Angabe von Conrad und Limpach muß daher korrigiert werden.

Ebenso sind Unklarheiten betreffs des Schmelzpunktes des aus der Chlorverbindung gewonnenen 2-Methyl-4-methoxy-chinolins. Conrad und Limpach finden 82°, während H. Meyer für die aus Äther erhaltene Verbindung 63—65°, für die aus Wasser kristallisierte Base 62° angibt. Meyer hält das letztere Produkt für rein, da die Methoxylbestimmung den richtigen Wert liefert. Er meint, daß die Angabe von Conrad und Limpach durch einen Druckfehler bedingt sein könnte.

Wir haben entsprechend den Angaben von Conrad und Limpach 2-Methyl-4-chlorchinolin mit einer Lösung von Natrium in reinem Methylalkohol umgesetzt. Bereits das bei mäßiger Temperatur und 1 mm destillierte Rohprodukt schmolz bei 79 bis 81°. Durch Umlösen aus Petroläther wurde der Schmelzpunkt auf 84—85° erhöht und blieb bei dieser Temperatur konstant. Die Angabe von Conrad und Limpach stimmt daher ungefähr, dagegen ist die andere Angabe unrichtig.

Durch Erhitzen des 2-Methyl-4-methoxy-chinolins mit methylalkoholischem Natriumethylat auf 150—155° wird die Methoxylgruppe aufgespalten.

0.5 g 2-Methyl-4-methoxy-chinolin wurden mit einer Lösung von 1 g Natrium in 15 cm<sup>3</sup> Methylalkohol im Einschlußrohr 7½ Stunden auf 150—155° erhitzt. Das mit Wasser versetzte Reaktionsprodukt wurde mit Äther ausgezogen. Die ätherische Lösung wurde zur Entfernung von Spuren beigemengten 2-Methyl-4-oxy-chinolins mehrmals mit verdünnter Natronlauge ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterblieb eine geringe Menge eines Öles, das bei 1 mm übergetrieben wurde. Es erstarrte sogleich, erwies sich nach Schmelz- und Mischschmelzpunkt als unverändertes 2-Methyl-4-methoxy-chinolin und wog 0.006 g. Man kann demnach annehmen, daß etwa 99% des Ausgangsmaterials verseift worden war. Die alkalische wässrige Lösung wurde mit Salzsäure schwach sauer gemacht und dann durch Hinzufügen von Natriumcarbonat gegen Methylorange schwach alkalisiert. Nun wurde in einem gut wirkenden Extraktionsapparat einige Tage mit Äther völlig erschöpft. Der er-

haltene Auszug wurde bei 1 *mm* sublimiert, wobei 0.431 *g* einer bei 239—240° schmelzenden Verbindung erhalten wurden. Nach Schmelz- und Mischschmelzpunkt lag unzweifelhaft 2-Methyl-4-oxy-chinolin in reinem Zustand vor.

In ganz ähnlicher Weise und mit demselben Ergebnis wurde auch die Spaltung des 2,6-Dimethyl-4-methoxy-chinolins, des 2,7-Dimethyl-4-methoxy-chinolins und des 2,8-Dimethyl-4-methoxy-chinolins untersucht. Die Mitteilung der Eigenschaften der hiebei erhaltenen Präparate wird unterlassen.

---

# ZOBODAT - [www.zobodat.at](http://www.zobodat.at)

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Sitzungsberichte der Akademie der Wissenschaften mathematisch-naturwissenschaftliche Klasse](#)

Jahr/Year: 1929

Band/Volume: [138\\_2b](#)

Autor(en)/Author(s): Späth Ernst, Papaioanou Georg

Artikel/Article: [Über Phenolbasen der Angosturarinde: Synthese des Galipolins. 297-308](#)