

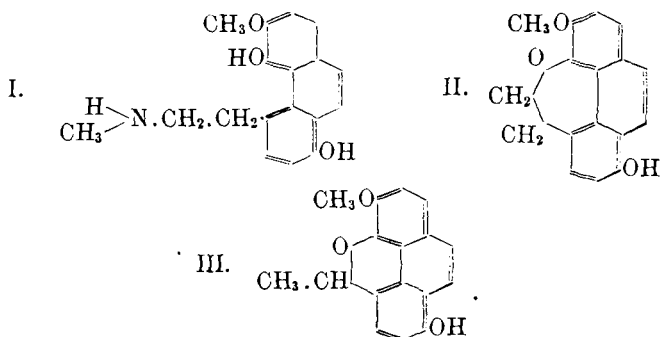
**513. Ludwig Knorr und Heinrich Hörlein:
Synthese von Derivaten des 3.4.8-Trioxypheanthrens.**

[Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Jena.]

(Eingegangen am 12. August 1909.)

Wie in früheren Mitteilungen¹⁾ gezeigt worden ist, tritt bei der Umwandlung von Kodein in Pseudokodein²⁾ eine Verschiebung des Alkohol-Hydroxyls von Stellung 6 des Phenanthrenkerns nach 8 ein, denn das Pseudokodein konnte zu Derivaten des 3.4.8-Trioxypheanthrens abgebaut werden, während das isomere Kodeinon und das diesem nahe stehende Thebain Derivate des 3.4.6-Trioxypheanthrens liefern³⁾.

Die von uns beobachtete bemerkenswerte Tatsache, daß das Pseudokodeinon durch Essigsäureanhydrid größtenteils in Triacetylthebenin umgewandelt wird⁴⁾, weist ferner darauf hin, daß auch beim Übergang von Thebain in Thebenin jene merkwürdige Hydroxyl-Wanderung von 6 nach 8 stattfindet, so daß wir Thebenin (I) und Thebenol (II oder III), ebenso wie Pseudokodein als Derivate des 3.4.8-Trioxypheanthrens ansehen müssen.



Die Synthese derartiger Phenanthrenderivate erscheint zwar schwierig, doch keineswegs unmöglich, und wir haben deshalb im Einverständnis mit Hrn. Prof. Pschorr Versuche zur Synthese dieser Derivate des 3.4.8-Trioxypheanthrens in Angriff genommen in der

¹⁾ Knorr und Hörlein, diese Berichte **40**, 2032, 3341 [1907].

²⁾ Bisher erhalten aus Kodein mit Schwefelsäure, Zinkchlorid und Oxalsäure, sowie bei der Hydrolyse von α - und β -Chlorokodid und Bromokodid.

³⁾ Knorr, diese Berichte **36**, 3081 [1903]; Vongerichten, diese Berichte **35**, 4411 [1902]; Pschorr, diese Berichte **35**, 4407 [1902].

⁴⁾ Knorr und Hörlein, diese Berichte **40**, 2032 [1907].

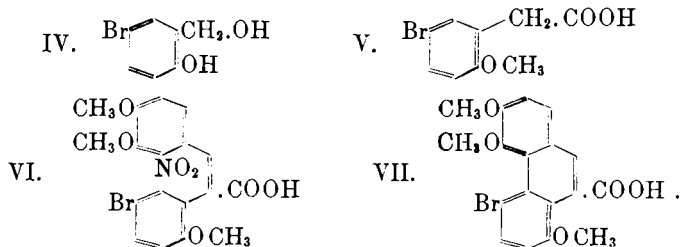
Hoffnung, auf diesem Wege unsere neue Auffassung von der Konstitution des Thebenins und Thebenols prüfen zu können.

Wir stießen bei diesen Versuchen auf erhebliche Schwierigkeiten und sind von dem gesteckten Ziel noch weit entfernt.

Trotzdem sehen wir uns veranlaßt, die bisher gewonnenen Ergebnisse kurz mitzuteilen, da infolge der veränderten Lebensstellung des einen von uns eine gemeinschaftliche Weiterführung der Versuche nicht möglich ist.

Als Ausgangsmaterial für unsere Versuche wählten wir das Bromsaligenin (IV), von dem aus wir ohne besondere Schwierigkeiten unter Benutzung bekannter Methoden zur 2-Methoxy-5-bromphenylessigsäure (V) gelangten.

Diese ließ sich mit dem *o*-Nitrovanillin-methyläther zur 2-Nitro-3,4-dimethoxy- α -(2-methoxy-5-bromphenyl)-zimtsäure (VI) kondensieren, welche uns nach der schönen Methode von Pschorr die 3,4,8-Trimethoxy-5-bromphenanthren-9-carbonsäure (VII) lieferte.



Unsere Bemühungen, diese bromhaltigen Verbindungen mit Magnesium in Reaktion zu bringen, um mit Hilfe der Grignard-schen Reaktion die Thebenol-Synthese zu verwirklichen, haben bisher ein positives Resultat nicht ergeben.

Brom-saligenin (2-Oxy-5-brom-benzylalkohol)

stellten wir uns nach der Vorschrift von Auwers und Büttner¹⁾ durch Bromieren von Saligenin in wäßriger Lösung dar.

Ein Versuch, diesen Körper in der für die Darstellung von Phenol-alkoholen üblichen Weise²⁾ durch Anlagerung von Formaldehyd an *p*-Bromphenol zu bereiten, ergab nicht das gewünschte Resultat.

¹⁾ Ann. d. Chem. **302**, 138 [1898].

²⁾ Manasse, diese Berichte **27**, 2409 [1894]; Bayer & Co., D. R.-P. 85588 (13. Jan. 1894); Zederer, Journ. f. prakt. Chem. **50**, 223 [1894].

17.3 g *p*-Bromphenol wurden in 50 ccm 10-proz. Natronlauge gelöst, mit 13 ccm 40-proz. Formaldehydlösung versetzt und 20 Tage bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen. Das dann durch Ansäuern mit Schwefelsäure abgeschiedene Öl wurde mit Äther gesammelt und mit Chlorcalcium getrocknet. Der Ätherrückstand (18—19 g) wurde mit ca. 50 ccm Benzol aufgenommen. Diese Lösung schied allmählich ein sandiges Pulver in mäßiger Ausbeute ab, das, aus Wasser umkrystallisiert, in Blättchen vom Zersetzungspunkt 161—162° erhalten werden konnte.

0.1490 g Sbst.: 0.1200 g AgBr. — 0.3172 g Sbst.: 0.2545 g AgBr.

$C_8H_9O_3Br$ (233). Ber. Br 34.33. Gef. Br 34.27, 34.33.

Bromsaligenin schmilzt bei 107—109° und enthält 39.41 % Brom.

Unsere Substanz vom Schmp. 161—162° stellt nach dem Ergebnis der Analyse ein Anlagerungsprodukt von 2 Molekülen Formaldehyd an 1 Molekül *p*-Bromphenol dar. Bei dem geringen Interesse, das die Substanz der schlechten Ausbeute halber für uns hatte, haben wir die Frage nicht weiter verfolgt, ob beide Moleküle Formaldehyd chemisch gebunden sind, oder ob die Substanz als Molekularverbindung von Bromsaligenin und Formaldehyd aufzufassen ist, in ähnlicher Weise, wie die von Manasse (l. c.) erhaltenen Kondensationsprodukte aus Guajacol bezw. *o*-Oxychinolin und Formaldehyd.

Brom-saligeuin-methyläther (2-Methoxy-5-brom-benzylalkohol).

203 g Bromsaligenin und 56 g Ätzkali wurden in 500 ccm Methylalkohol gelöst. Nach Zusatz von 165 g Jodmethyl wurde die Mischung zunächst einige Tage bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen, bis sich die Abscheidung von Jodkalium nicht mehr sichtbar vermehrte, dann wurde zur Vollendung der Reaktion noch einige Stunden auf dem Wasserbade am Rückfluß erwärmt. Alsdann wurde der Methylalkohol abdestilliert und der Bromsaligeninmethyläther von unverändert gebliebenem Phenol mit Natronlauge und Äther getrennt.

Beim Abdunsten des Äthers hinterbleibt der Bromsaligeninmethyläther als strahlig-krystallinische Masse. Aus verdünntem Alkohol wurden feine Nadeln erhalten, die unter Sintern gegen 75° schmolzen.

0.2434 g Sbst.: 0.2095 g AgBr.

$C_8H_9O_2Br$ (217). Ber. Br 36.86. Gef. Br 36.41.

2-Methoxy-5-brom-benzylchlorid.

In die Emulsion von 200 g Phosphorpentachlorid und 100 ccm thiophenfreiem Benzol wurde unter Kühlung mit Eiswasser die über-

sättigte Lösung von 170 g Bromsaligeninmethyläther in 300 ccm Benzol eingegossen. Die Reaktionsmasse wurde so lange durchgeschüttelt, bis die Salzsäure-Entwicklung beendet und das Phosphorpentachlorid fast ganz in Lösung gegaugen war. Dann wurde der kleine Rest von Phosphorpentachlorid mit Eisstückchen zersetzt, das doppelte Volumen Äther zugefügt und die ätherisch-benzolische Lösung zur Entfernung der Salzsäure wiederholt mit Wasser und zum Schluß mit Sodalösung gewaschen. Die mit Calorcalcium getrocknete Lösung hinterließ beim Abdampfen das 2-Methoxy-5-brombenzylchlorid als stechend riechendes Öl, das wenig Neigung zum Krystallisieren zeigte und deshalb sofort weiter auf

2-Methoxy-5-brom-benzyleyanid

verarbeitet wurde. Die Lösung des Chlorids in 1 l Alkohol wurde mit der Lösung von 50 g Cyankalium in 100 ccm Wasser versetzt und die Mischung 5 Stunden bei Rückfluß gekocht. Alsdann wurde das ausgeschiedene Chlorkalium mit Wasser in Lösung gebracht und der Alkohol abdestilliert. Das mit Äther isolierte Cyanid hinterließ als bald krystallinisch erstarrendes Öl. Die Rohausbeute an Cyanid war quantitativ.

Aus wenig absolutem Alkohol krystallisierte das Cyanid in fast farblosen Nadeln vom Schmp. 65°.

0.3880 g Sbst.: 0.3220 g AgBr. — 0.3750 g Sbst.: 20.2 ccm N (15°, 750 mm).

C_9H_8OBrN (226). Ber. Br 35.40, N 6.20.
Gef. » 35.32, » 6.30.

2-Methoxy-5-brom-phenylessigsäure.

Je 40 g des rohen Cyanids wurden mit 120 ccm absolutem Alkohol und 20 ccm 50-proz. Kalilauge 6 Stunden auf 100–110° erhitzt. Dann wurde mit Wasser verdünnt, Alkohol und Ammoniak weggekocht, nicht saure Bestandteile mit Äther entfernt und durch Eintragen der alkalischen Lösung in überschüssige Salzsäure die 2-Methoxy-5-bromphenylessigsäure ausgefällt. Aus verdünntem Alkohol krystallisiert sie in Nadeln vom unscharfen Schmp. 135°.

0.3285 g Sbst.: 0.2520 g AgBr.

$C_9H_9O_3Br$ (245). Ber. Br 32.65. Gef. Br 32.63.

Durch Lösen der 2-Methoxy-5-brom-phenylessigsäure und der berechneten Menge Ätznatron in möglichst wenig Wasser, Eindampfen auf dem Wasserbade, Zerreiben und Trocknen des Rückstandes bei 120° wurde das zur Weiterverarbeitung nötige Natriumsalz hergestellt.

2-Nitro-3,4-dimethoxy- α -(2-methoxy-5-brom-phenyl)-
zimtsäure.

Je 26.7 g bei 120° getrocknetes Natriumsalz der 2-Methoxy-5-bromphenylelessigsäure und 21 g (*vic.*) *o*-Nitrovanillinmethyläther¹⁾ vom Schmp. 64°²⁾ wurden mit 100 ccm Essigsäureanhydrid 24 Stunden im Rohr auf 100—110° erhitzt. Nach dem Zerstören des Essigsäureanhydrids mit Wasser schied sich die substituierte Zimtsäure harzig ab. Sie zeigte in dieser Form geringe Neigung zur Krystallisation. Die Reinigung der Säure ließ sich am besten durch die Überführung in ihr schwer lösliches, gut krystallisierendes Ammoniumsalz bewerkstelligen. Die Ausbeute an reiner Säure nach diesem Verfahren betrug ca. 75% der Theorie.

Das Ammoniumsalz der 2-Nitro-3,4-dimethoxy- α -(2-methoxy-5-bromphenyl)-zimtsäure krystallisiert aus Wasser in hübschen, glänzenden Nadelchen, die beim Erwärmen unter Dissoziation matt werden. Es schäumt über 100° unter Abgabe von Ammoniak auf, um dann wieder zu erstarren und bei ca. 200° zum zweiten Male zu schmelzen. Das getrocknete Präparat schmilzt bei 208° unter Sintern gleichzeitig mit der durch Krystallisation aus absolutem Alkohol gereinigten Säure. Auch eine Mischprobe beider Präparate schmilzt bei 208°.

Analyse des Ammoniumsalzes, vakuumtrocken:

0.3348 g Sbst.: 0.1370 g Ag Br. — 0.3200 g Sbst.: 17 ccm N (16°, 748 mm).
— 0.5120 g Sbst.: 0.0202 g Verlust bei 110°.

$C_{15}H_{19}N_2O_7Br$ (455). Ber. Br 17.58, N 6.15, NH_3 3.74.
Gef. » 17.41, » 6.18, » 3.94.

Analyse der freien Säure, gewonnen durch Dissoziation des Ammoniumsalzes beim Erhitzen:

0.4264 g Sbst.: 11.3 ccm N (16°, 748 mm).

$C_{18}H_{16}NO_7Br$ (438). Ber. N 3.20. Gef. N 3.05.

Brom-nitro-trimethoxy-stilben.

Beim Lösen der Säure in Ammoniak zeigte sich, daß nicht das ganze Reaktionsprodukt alkalilöslich war. Vielmehr blieb am Boden des Gefäßes ein neutrales, dunkles Öl, das nach dem Abgießen der ammoniakalischen Lösung in Äther aufgenommen wurde. Aus dieser Lösung krystallisierten gelbe Rhomboeder, die in Benzol leicht, in

¹⁾ Pschorr und Sumuleanu, diese Berichte **32**, 3407 [1899]; Pschorr und Tapper, diese Berichte **39**, 3103 [1906].

²⁾ Pschorr und Sumuleanu, diese Berichte **33**, 1816 Anm. [1900]; Pschorr und Stöhrer, diese Berichte **35**, 4397 [1902].

Alkohol schwer löslich waren und, aus einem Gemisch beider Lösungsmittel umkristallisiert, den Schmp. 136—138° zeigten.

0.4380 g Sbst.: 0.2085 g AgBr.

$C_{17}H_{11}NO_5$ Br (394). Ber. Br 20.25. Gef. Br 20.30.

2-Amino-3,4-dimethoxy- α -(2-methoxy-5-brom-phenyl)-zimsäure.

Die Reduktion der Nitrosäure zur entsprechenden Aminosäure wurde in der üblichen Weise ausgeführt. Die Lösung von 45.5 g des Ammoniumsalzes in 200 ccm Wasser wurde zur heißen Reduktionsmischung aus 200 g Ferrosulfat, 600 ccm Wasser und 600 ccm konzentriertem Ammoniak gefügt. Nach beendeter Reduktion wurde die Aminosäure aus der filtrierten ammoniakalischen Lösung durch Eisessig in Form gelber Flocken ausgefällt. Ausbeute 80 % der Theorie.

3,4,8-Trimethoxy-5-brom-phenanthren-9-carbonsäure.

40.8 g der Aminosäure wurden in *n*-Natronlauge gelöst, dazu die konzentrierte Lösung von 7 g Natriumnitrit in Wasser gegeben und die Mischung unter gutem Schütteln bei Eiskühlung in 1 l 10-proz. Schwefelsäure eingetragen. Die klare, orange-gelbe Lösung trübte sich beim Erwärmen unter Stickstoffentwicklung und öligem Abscheidung der Phenanthrencarbonsäure. Die nach dem Abkühlen erstarrte Säure wurde durch Umkristallisieren aus Eisessig oder absolutem Alkohol in rechteckigen Blättchen vom Zersetzungspunkt ca. 230° erhalten.

0.3260 g Sbst.: 0.6576 g CO_2 , 0.1174 g H_2O . — 0.3045 g Sbst.: 0.1457 g AgBr.

$C_{18}H_{15}BrO_5$ (391). Ber. C 55.24, H 3.84, Br 20.46.

Gef. » 55.01, » 4.00, » 20.53.

3,4,8-Trimethoxy-5-brom-phenanthren-9-carbonsäure-methylester.

Die Veresterung der 3,4,8-Trimethoxy-5-bromphenanthren-9-carbonsäure gelingt recht schwierig; z. B. ergab sich bei 24-stündigem Erhitzen von 1 Teil der Säure mit 30 Teilen 5-proz. methylalkoholischer Schwefelsäure nur eine Ausbeute von 50 % der Theorie an Ester, während der Rest der Säure unverändert zurückgewonnen wurde. Der aus Äther umgelöste Methylester zeigte den Schmp. 132°.

0.2755 g Sbst.: 0.1258 g AgBr.

$C_{19}H_{17}BrO_5$ (405). Ber. Br 19.75. Gef. Br 19.40.

In ätherischer Lösung ließ sich der Ester ebenso wie die anderen in dieser Mitteilung beschriebenen Bromderivate bis jetzt mit Magne-

sium nicht in Reaktion bringen, auch nicht bei Verwendung von katalytisch wirkenden Zusätzen, wie Spuren von Jod oder Alkohol. Auch mit angeätztem Magnesium ließ sich keine Einwirkung erzielen.

Die Versuche werden von dem einen von uns fortgesetzt.

**514. F. Ach, L. Knorr, H. Lingenbrink und H. Hörlein:
Über die Nitro-kodeinsäure, ein Oxydationsprodukt des Nitro-
kodeins und Nitro-pseudokodeins.**

[Mitgeteilt von L. Knorr.]

(Eingegangen am 12. August 1909.)

Bei vorsichtiger Oxydation des Nitro-kodeins¹⁾ mit Salpetersäure entsteht, wie früher bereits erwähnt worden ist²⁾, eine gut krystallisierende Säure $C_{16}H_{15}N_2O_6$, welche wir vorläufig als Nitro-kodeinsäure bezeichnen wollen. Diese Säure läßt sich in gleicher Weise, aber in etwas geringerer Ausbeute auch aus dem Pseudokodein, nicht aber aus dem Oxykodein²⁾, gewinnen.

Die Nitrokodeinsäure enthält zwei Kohlenstoffatome weniger als das Nitrokodein ($C_{18}H_{20}N_2O_5$). Es ist also bei ihrer Bildung eine teilweise Verbrennung des reduzierten Komplexes im Nitrokodein eingetreten. Der Sauerstoffgehalt der Säure deutet darauf hin, daß bei dieser Verbrennung 2 Carboxylgruppen gebildet worden sind. Der Stickstoff des Kodeins ist in der Nitrokodeinsäure noch vorhanden. Daraus erklärt sich, daß die Säure den amphoteren Charakter einer Aminosäure zeigt, indem sie sowohl mit Basen wie mit Mineralsäuren Salze zu bilden vermag.

Die Salze der Nitrokodeinsäure mit Mineralsäuren dissoziieren schon in Berührung mit Wasser vollständig, während die noch sauer reagierenden Salze der Ester so beständig sind, daß sie aus Wasser umkrystallisiert werden können.

In ihren Metallsalzen erweist sich die Nitrokodeinsäure als zwei-basisch. Bei der Veresterung der Säure mit Alkoholen und Salzsäure tritt dagegen nur ein Alkoholrest ein unter gleichzeitiger Abspaltung eines Moleküls Wasser, vielleicht unter Lactonbildung.

Nitro-kodein.

Zur Darstellung des Nitrokodeins in größerem Maßstabe eignet sich folgendes Verfahren:

¹⁾ Anderson, Ann. d. Chem. **77**, 362 [1851].

²⁾ Ach und Knorr, diese Berichte **36**, 3068 [1903].