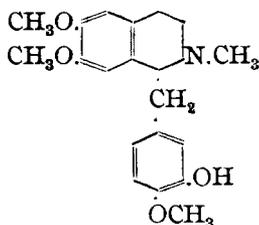


## 37. Ernst Späth und Ernst Bernhauer: Über das Laudanidin.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 4. Dezember 1924.)

Vor etwa 4 Jahren konnte gezeigt werden, daß das im Opium in sehr geringer Menge vorkommende Laudanin die nebenstehende Formel besitzt, und bald darauf wurde durch die Synthese dieser Base die hierfür ermittelte Konstitution eindeutig bestätigt<sup>1)</sup>. Eine dem Laudanin anscheinend ähnliche Opiumbase ist das Laudanidin, welches von O. Hesse<sup>2)</sup> neben anderen seltenen Alkaloiden in sehr mühsamer Weise erhalten worden ist. Während das Laudanin optisch inaktiv ist, zeigt das Laudanidin in Chloroform-Lösung eine starke Linksdrehung. Man konnte vermuten, daß das Laudanidin die Linksform des Laudanins vorstelle. Da wir vor kurzem durch die Freundlichkeit des Hrn. Direktors Dr. Albin Weller, Frankfurt a. M., 0.3 g Laudanidin, welches noch von O. Hesse stammte, zur Verfügung bekamen, waren wir bemüht, die Beziehungen dieser Base zum Laudanin zu klären.



Das gereinigte Laudanidin schmolz bei 184—185°, also um 7—8° höher, als O. Hesse angibt. Nach dem Methylieren mit Diazomethan in statu nascendi gab es eine bei 87—88° schmelzende Base, die im Gegensatz zum Ausgangsmaterial keine freie phenolische Hydroxylgruppe mehr besaß. Diese Base hätte mit dem natürlichen rechtsdrehenden Laudanosin, das gleichfalls bei dieser Temperatur schmilzt, identisch sein können. Der Misch-Schmelzpunkt von gleichen Teilen beider Basen lag aber nicht bei 87—88°, sondern bei 113—114°. Dies liegt nahe dem Schmelzpunkt des *rac.* Laudanosins, wofür der Wert 115° gefunden worden ist. Da das Gemisch beider Stoffe bei 114—115° schmolz, kann man annehmen, daß sie identisch sind. Dieses Ergebnis wird noch durch die Untersuchung der Krystallform bestätigt. Während das Methylierungsprodukt des Laudanidins genau so wie das natürliche *d*-Laudanosin derbe Krystalle vorstellt, erscheint das Gemisch dieser beiden Basen nach dem Umlösen aus Benzin ebenso wie das *rac.* Laudanosin in Form von Nadeln. Demnach kann man das Methylierungsprodukt des Laudanidins als die *l*-Form des *rac.* Laudanosins ansprechen.

Da das Laudanidin 3 Methoxygruppen und einen phenolischen Hydroxylrest enthält und bei der Methylierung in *l*-Laudanosin übergeht, war nur noch die Frage zu lösen, an welcher Stelle sich die phenolische Hydroxylgruppe befindet, um die Aufklärung der Konstitution dieses Alkaloids zu einer vollständigen zu machen. Racemisierungsversuche, die aber mit Rücksicht auf die geringen zur Verfügung stehenden Substanzmengen nicht als abgeschlossen bezeichnet werden können, führten nicht zu Laudanin. Es wurde daher die phenolische Hydroxylgruppe durch die Äthylgruppe geschützt und die Lage derselben durch die Identifizierung der Oxydationsprodukte ermittelt. Hierzu wurden 0.055 g Laudanidin in Äthylalkohol-Lösung mit Jodäthyl und Na-Äthylat an der phenolischen Hydroxylgruppe und am Stickstoff Äthy-

1) E. Späth, M. 41, 297 [1920]; E. Späth und N. Lang, M. 42, 273 [1920].

2) O. Hesse, A. 282, 208 [1894].

liert und das Reaktionsprodukt mit  $\text{KMnO}_4$  in alkalischer Lösung oxydiert. Durch sorgfältige Aufarbeitung wurde eine Säure erhalten, die mit der 3-Äthoxy-4-methoxy-benzoesäure identisch war. Diese Verbindung war aus dem Isovanillin-äthyläther durch Oxydation leicht zugänglich.

Das Laudanidin hat demnach genau so wie das Laudanin die phenolische Hydroxylgruppe an der Stelle 3 des Benzylrestes und hat daher die obige Formel. Das Laudanin ist die Racemform des Laudanidins.

Bemerkenswert sind namentlich in Hinblick auf die von K. Heß<sup>3)</sup> und H. Pringsheim<sup>4)</sup> geführten Diskussionen die optischen Verhältnisse der in dieser Arbeit genannten Alkaloide. Laudanosin, Laudanin und Laudanidin, die von O. Hesse jedenfalls aus demselben Opium dargestellt worden sind, erweisen sich als nahe verwandte Verbindungen, die sich nur durch den Grad der Methylierung und durch die optische Aktivität unterscheiden. Auffällig ist aber der Umstand, daß wir im Opium nicht allein das *d*-Laudanosin vorfinden, sondern auch den optischen Antipoden dieser Base in teilweise entmethylierter Form als Laudanidin und schließlich noch die Racemform des Laudanidins als Laudanin. Es wäre nicht ohne Interesse, wenn man Opium von bestimmter Abkunft auf das Nebeneinander-Vorkommen dieser Basen genauer prüfen würde.

### Beschreibung der Versuche.

Das zur Verfügung stehende Laudanidin (Hesse) schmolz bei  $164-165^\circ$ , war also noch nicht völlig rein. Da die Begleitsubstanz voraussichtlich Laudanin vorstellte, haben wir entsprechend den Angaben von O. Hesse das Alkaloid in wenig konz. Salzsäure gelöst und nach dem Zufügen einer kleinen Menge von krystallisiertem Laudanin-Chlorhydrat einen Tag stehen gelassen, wobei das in Salzsäure schwer lösliche Laudanin-Chlorhydrat sich abschied. Hierauf wurde über Glaswolle abgesaugt und mit wenig konz. Salzsäure nachgewaschen. Das Filtrat wurde mit Wasser verdünnt und mit Ammoniak versetzt. Die hierdurch abgeschiedenen Krystalle wurden abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Der Schmelzpunkt im evakuierten Röhrchen lag bei  $180-181^\circ$ . Nach dem Umlösen aus Methylalkohol schmilzt die Base bei  $184-185^\circ$ , während O. Hesse für seine reinste Substanz den Schmp.  $177^\circ$  findet.

Wie schon O. Hesse angibt, ist das Laudanidin linksdrehend. Die Drehung wurde an dem gereinigten Alkaloid etwas höher gefunden, als Hesse angibt, doch ist auch der hier angegebene Wert wegen der geringen Substanzmenge nicht völlig genau.

0.1402 g Laudanidin in 10 ccm  $\text{CHCl}_3$  im 1-dm-Rohr bei  $18^\circ$   $[\alpha]_D = 1.41^\circ$ . Daraus  $[\alpha]_D^{18} = -100.6^\circ$ . Hesse:  $[\alpha]_D = -87.8^\circ$  (in  $\text{CHCl}_3$ ).

### Methylierung des Laudanidins.

0.012 g der Base wurden in 5 ccm Methylalkohol gelöst und 0.5 ccm Nitroso-methylurethan hinzugefügt. Im Laufe von einer halben Stunde wurden unter guter Kühlung 6 ccm 3.7-proz. methylalkoholischer KOH eingetragen. Nach 3 Stdn. wurden dieselben Mengen Nitroso-methylurethan und KOH hinzugefügt und dann über Nacht stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedunstet und der Rückstand nach dem Ver-

<sup>3)</sup> B. 53, 119 [1920], 53, 1375 [1920].

<sup>4)</sup> B. 53, 1372 [1920].

setzen mit verd. Natronlauge mit reinem Äther ausgeschüttelt. Der Äther wurde zur Entfernung kleiner Mengen Laudanidins mehrmals mit Lauge ausgeschüttelt. Die methylierte Base wurde nun der ätherischen Lösung durch verd. Salzsäure entzogen und aus der sauren Lösung durch Lauge ausgefällt. Nach einigem Stehen wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Schmp.  $81-82^{\circ}$ ; nach dem Umlösen aus Petroläther stieg derselbe auf  $87-88^{\circ}$ . Nachdem ein Vorversuch gezeigt hatte, daß ein Gemisch dieser Base mit *d*-Laudanosin bei  $108-112^{\circ}$  schmolz, wurden gleiche Mengen des methylierten Laudanidins und des *d*-Laudanosins aus Petroläther krystallisieren gelassen. Man erhielt hierbei Nadeln, die den in gleicher Weise abgeschiedenen Krystallen des *rac.* Laudanosins unter dem Mikroskop völlig glichen. Der Schmp. lag bei  $113-114^{\circ}$ . Nach dem Vermischen dieser Base mit *rac.* Laudanosin wurde der Schmp.  $114-115^{\circ}$  beobachtet.

#### Oxydation des Laudanidins.

Der Oxydationsversuch mußte mit sehr wenig Laudanidin durchgeführt werden. Um über die Oxydation derartiger Verbindungen Erfahrungen zu sammeln, wurden zuerst  $0.05$  g *rac.* Laudanosin mit  $\text{KMnO}_4$  oxydiert und hierbei tatsächlich eine merkliche Menge Veratrumsäure erhalten. Daher war zu hoffen, daß auch bei der Oxydation des äthylierten Laudanidins Veratrumsäure, Äthyläther-isovanillin- oder Äthyläther-vanillinsäure auftreten und nachweisbar sein werde.

$0.055$  g Laudanidin wurden zunächst  $\frac{1}{2}$  Stde. im geschlossenen Gefäß mit  $1$  ccm Jodäthyl erwärmt, wobei Ausscheidung des Jodäthylates eintrat. Hierauf wurden  $5$  ccm absol. Äthylalkohols hinzugefügt und dann eine Lösung von  $0.12$  g Na in wenig Äthylalkohol eingetragen. Nach je  $10$  Stdn. wurde noch 2-mal dieselbe Menge Na in Alkohol hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum zur Trockne gebracht und der in Wasser gelöste Rückstand zur Entjodung mit überschüssigem  $\text{AgCl}$  in der Wärme behandelt. Das klare Filtrat wurde mit Lauge alkalisch gemacht und bei etwa  $50-60^{\circ}$  mit  $n_{10}$ - $\text{KMnO}_4$  in kleinen Portionen versetzt, bis  $25$  ccm verbraucht waren. Das Reaktionsgemisch wurde eingengt, mit  $\text{SO}_2$ -Lösung und dann mit  $\text{HCl}$  versetzt und im Extraktionsapparat mit Äther erschöpfend ausgezogen. Der Extraktionsrückstand wurde in verd. Ammoniak gelöst und das Filtrat im Vakuum über Schwefelsäure zur Trockne gebracht. Beim Aufnehmen mit Wasser blieb ein Teil ungelöst, der durch Abfiltrieren von der Lösung getrennt wurde. Dieselbe wurde neuerlich im Vakuum eingedunstet und wieder eine kleine Menge einer unlöslichen Verbindung abgeschieden. Diese Behandlung wurde so oft wiederholt, als noch unlösliche Niederschläge auftraten. Die gesammelten, schwer löslichen Niederschläge wurden durch Alkohol in ein enges Röhrchen gebracht und im Vakuum bei  $180-200^{\circ}$  sublimiert. Das Sublimat wurde aus wenig heißem Wasser ungelöst und auf diese Weise ganz wenig einer gut ausgebildeten weißen Krystallmasse erhalten, welche im evakuierten Röhrchen bei  $164-165^{\circ}$  schmolz. Der Misch-Schmp. dieser Säure mit 4-Methoxy-3-äthoxy-benzoesäure<sup>5)</sup>, die bei  $165-166^{\circ}$  schmolz und deren bequeme Darstellung im Folgenden beschrieben wird, lag bei  $164.5-165.5^{\circ}$ . Auch die Krystallform beider Verbindungen war die gleiche. Zur Sicherheit wurde aus der synthetischen Säure das bei  $196-197^{\circ}$

<sup>5)</sup> Späth, M. 41, 300 [1920].

schmelzende Amid dargestellt und die gleiche Verbindung aus einer Spur der Abbausäure erhalten. Das Gemisch beider Verbindungen zeigte keine Depression des Schmelzpunktes. Daher erscheint die Identität der Abbausäure als 4-Methoxy-3-äthoxy-benzoesäure vollkommen sichergestellt.

#### 4-Methoxy-3-äthoxy-benzoesäure.

Zur Darstellung dieser Säure wurde vorerst Isovanillin, das wir in größeren Mengen von den Chemischen Werken Grenzach durch Vermittlung des Herrn Chefchemikers Dr. Franz Elger zur Verfügung bekamen, äthyliert. 10 g Isovanillin wurden mit 75 ccm Äthylalkohol, 2.5 g NaOH und 6 ccm Jodäthyl 3 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt und nach dem Eintragen der halben Mengen NaOH und Jodäthyl noch weitere 2 Stdn. gekocht. Hierauf wurde der Hauptteil des Alkohols im Vakuum entfernt, der Rückstand in verd. Lauge gegossen und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mehrmals mit Lauge gewaschen. Beim Abdestillieren des Äthers hinterblieb ein Öl, das beim Vermischen mit Wasser bald krystallisierte. Die Ausbeute des bei 48—49° schmelzenden Produktes war 11.5 g. Durch Umlösen der Verbindung aus wäßrigem Alkohol stieg der Schmp. auf 50—51°.

0.1083 g Sbst.: 0.2636 g CO<sub>2</sub>, 0.0648 g H<sub>2</sub>O. — 0.1026 g Sbst.: 0.2682 g AgJ (nach Zeisel).

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 66.63, H 6.72, AgJ 0.2675 g. Gef. C 66.39, H 6.70.

Zur Charakterisierung dieses Aldehyds wurde das Oxim dargestellt.

0.6 g des Aldehyds, 0.6 g Hydroxylamin-Chlorhydrat und etwas Na-Acetat wurden in einem Gemisch von 10 ccm Äthylalkohol und 30 ccm Wasser 5 Stdn. gelinde erwärmt. Nach einigem Stehen krystallisierte das ausgeschiedene Öl. Der Schmelzpunkt lag nach dem Umlösen aus wäßrigem Alkohol bei 98—99°.

0.1000 g Sbst.: 6.9 ccm N (trocken) (21°, 744 mm).

C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>N. Ber. N 7.18. Gef. N 7.84.

Der Aldehyd ist leicht zur entsprechenden Säure oxydierbar.

2 g des Äthyläther-isovanillins wurden mit 50 ccm Wasser versetzt und bis zum Schmelzen des Aldehyds erwärmt. Nach dem Eintragen von etwas Kalilauge wurden allmählich 116 ccm 1-proz. KMnO<sub>4</sub> hinzugefügt. Als das Oxydationsmittel verbraucht war, wurde der abgeschiedene Braunstein durch SO<sub>2</sub> in Lösung gebracht und dann mit HCl im Überschuß versetzt. Die hierbei abgeschiedene Säure wurde mit Äther ausgeschüttelt und der ätherischen Lösung durch Lauge entzogen. Beim Ansäuern fielen 1.97 g der bei 165—166° schmelzenden Äthyläther-isovanillinsäure bereits völlig rein aus.

Das Ammoniumsalz dieser Säure ist in wäßriger Lösung ziemlich stark hydrolysiert, was zur leichteren Abtrennung dieser Verbindung bei der Oxydation des Laudanidins Verwendung fand. Als wir 0.1049 g der reinen Säure in 10 ccm Wasser und 0.5 ccm konz. NH<sub>3</sub> lösten und diese Lösung im Vakuum über H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> eindunsten ließen, blieb ein Rückstand, der nicht ausschließlich aus dem Ammoniumsalz bestand, sondern auch freie Säure enthielt. Durch Ausziehen mit Wasser wurde das Ammoniumsalz entfernt. Der Rückstand bildete freie Säure vom richtigen Schmelzpunkt und wog 0.0652 g. Dieselbe Erscheinung wurde auch beobachtet, als das Eindunsten der ammoniakalischen Lösung im Vakuum über H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> neben einer konz. Kalilauge vor sich ging.

Zur näheren Charakterisierung der Säure wurde das Amid dargestellt. 0.4 g der Säure wurden mit 1 ccm Thionylchlorid bis zur Lösung gekocht und dann im Vakuum das Thionylchlorid entfernt. Das krystallinisch abgeschiedene Säurechlorid wurde unter Kühlung mit konz. Ammoniak versetzt, wobei eine weiße Krystallmasse sich abschied. Durch Umlösen aus verd. Alkohol wurden Krystalle vom Schmp. 196—197° erhalten.

0.1000 g Sbst.: 6.9 ccm N (19°, 742 mm). —  $C_{10}H_{13}O_3N$ . Ber. N 7.18. Gef. N 7.87.

### 38. Kurt Brass und Grete Nickel: Phenanthrenchinon-diazide, Diamino-dioxy- und Tetraoxy-phenanthrenchinone.

[Aus d. Chem. Laborat. d. Deutsch. Forschungs-Instituts für Textil-Industrie Stuttgart Reutlingen.]

(Eingegangen am 6. Dezember 1924.)

#### Theoretischer Teil.

Die Umsetzungen des Phenanthrenchinon-2-, wie des -4-azids<sup>1)</sup>, die zu zahlreichen interessanten und neuen Phenanthrenchinon-Derivaten geführt hatten und in denen neue Methoden zur Einführung von Substituenten in den Phenanthrenchinon-Kern erblickt werden können, gaben Veranlassung, die noch unbekanntes Diazide des Phenanthrenchinons in ähnlicher Weise zu studieren. Die Phenanthrenchinon-diazide bilden sich aus den entsprechenden Diamino-phenanthrenchinonen, sowie Monoazide aus Monoaminen, und die Diamino-phenanthrenchinone sind wie üblich aus Dinitro-phenanthrenchinonen zugänglich.

Von den zwei Dinitro-phenanthrenchinonen (2.7 und 4.5) war das erstere schon lange bekannt<sup>2)</sup>. Bei den entsprechenden Diamino-phenanthrenchinonen ist es gerade umgekehrt. Während 4.5-Diamino-phenanthrenchinon als bekannt anzusehen ist<sup>3)</sup>, finden sich über das 2.7-Diamino-phenanthrenchinon nur kurze und unvollständige Berichte<sup>4)</sup>.

Durch Reduktion von 2.7-Dinitro-phenanthrenchinon mit Natriumhydrosulfit in alkalischer Lösung wird 2.7-Diamino-phenanthrenchinon am besten gewonnen. Die Verbindung selbst und einige ihrer Abkömmlinge sind im Versuchsteil geschildert. Ihre Diazotierung, sowie die Gewinnung des Phenanthrenchinon-2.7-diazids über das entsprechende Tetrazoniumperbromid, welches letzteres besonders beständig und sofort in festem Zustand zu gewinnen ist, vollziehen sich ohne jegliche Schwierigkeit und unter den gleichen Umständen, wie dieselben Reaktionen in der Reihe der Monoamino-phenanthrenchinone.

Phenanthrenchinon-2.7-diazid (I) gleicht in seiner Beständigkeit dem Phenanthrenchinon-2-azid und nur konz. Schwefelsäure gegenüber reagiert es überaus heftig, wenn die Einwirkung bei gewöhnlicher Temperatur erfolgt. Bei seiner Zersetzung mit Schwefelsäure konnte entsprechend derselben Zersetzung des Phenanthrenchinon-2-azids die Bildung eines Amino-oxy-phenanthrenchinons erwartet werden.

<sup>1)</sup> K. Brass mit E. Ferber und J. Stadler, B. 57, 121 und 128 [1924].

<sup>2)</sup> Literatur siehe Versuchsteil.

<sup>3)</sup> J. Schmidt und A. Kämpf, B. 36, 3750 [1903].

<sup>4)</sup> R. Anschütz und P. Meyer, B. 18, 1942 [1885]; S. Kleemann und W. Wense, B. 18, 2168 [1885].