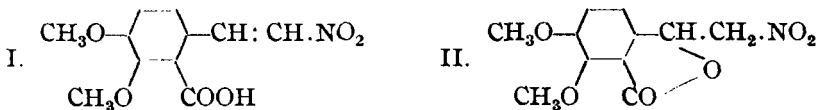


**476. W. M. Rodionow und A. M. Fedorowa:
Zur Charakteristik der Opiansäure.**

[Aus d. Laborat. für Chemie u. chem. Technologie d. pharmazeut. Präparate d. Techn. Hochschule, Moskau.]

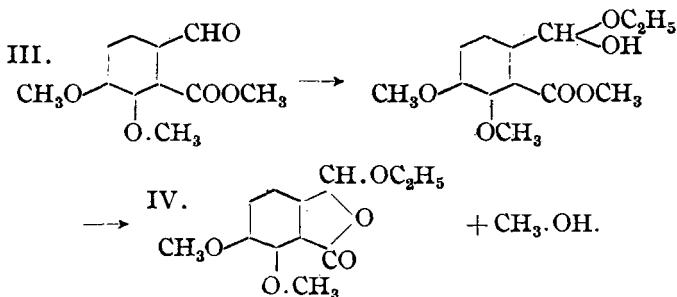
(Eingegangen am 22. Oktober 1926.)

In einer vorläufigen Mitteilung hat der eine von uns¹⁾ Versuche beschrieben, welche durch Kondensation der Opiansäure mit Nitro-methan die Herstellung des entsprechenden Nitro-styrol-Derivates bezweckten. Die dabei entstandene Verbindung hat sich aber nicht als die erwartete Dimethoxy-nitro-styrol-carbonsäure (I), sondern als das isomere Nitro-methyl-mekonin (II) erwiesen.



Um diesen leicht vor sich gehenden Lacton-Ringschluß zu vermeiden, wurde versucht, für diese nach Rosenmund²⁾ auszuführende Synthese an Stelle der freien Opiansäure deren α -Ester (III) anzuwenden. Aber auch diesmal gaben die Versuche kein positives Ergebnis. Es wurde statt des erwarteten Nitro-styrol-Derivates eine Substanz isoliert, die keinen Stickstoff enthielt und deren Schmelzpunkt bei 90° lag. Nach 1-maligem Umkrystallisieren aus Alkohol schmolz die Verbindung scharf bei 92° und ließ sich ohne Schwierigkeit als der schon längst von Anderson³⁾ beschriebene Pseudo-äthylester der Opiansäure (IV) charakterisieren. Daraus folgt, daß unter diesen Verhältnissen eine interessante Umtausch-Reaktion vor sich geht, indem der sonst ziemlich beständige α -Methylester der Opiansäure in deren unbeständigen und leicht verseifbaren Pseudo-äthylester übergeht.

Da diese Kondensationsversuche sich in Gegenwart von alkohol. Kalilauge abspielten, so könnte man den Verlauf dieser Reaktion befriedigend durch folgendes Schema erklären:



Wäre diese Erklärung richtig, so müßte man diese Umtausch-Reaktion natürlich auch ohne Nitro-methan und mit anderen α -Estern der Opiansäure ausführen können. Einige Versuche, die im experimentellen Teil der Mitteilung beschrieben sind, haben unsere Vermutung vollauf bestätigt. Es

¹⁾ W. Rodionow und G. Kagan, B. 57, 1442 [1924].

²⁾ Rosenmund, B. 42, 4778 [1909].

³⁾ Andersen, A. 86, 194.

ist interessant, zu betonen, daß diese Reaktion mit dem Kaliumsalz der Opiansäure nicht vor sich geht, und beim Behandeln des opiansauren Kaliums mit der alkohol. Kalilauge kein ψ -Äthylester entsteht.

Die für diese Reaktion notwendigen α -Ester wurden zuerst nach dem alten Verfahren von Wegscheider⁴⁾ dargestellt. Um aber die lästige Bereitung des Silbersalzes der Opiansäure zu umgehen, wurde versucht, das Opiansäurechlorid herzustellen und dann mittels des letzteren die α -Ester einfacher zu bereiten. Die von Prinz⁵⁾ angegebene Methode der Behandlung der Opiansäure mit Phosphorpentachlorid liefert ein unerquickliches Produkt, das sich nicht reinigen läßt und von Prinz als ein dickes Öl beschrieben wurde. Bei unseren Versuchen haben wir das Phosphorpentachlorid durch Thionylchlorid ersetzt und an Stelle des Öls eine schöne, aus Benzol in Nadeln krystallisierende Substanz erhalten, die bei 93–94° scharf schmilzt. Die Herstellung von α -Eestern mit Opiansäurechlorid ist nunmehr sehr einfach und besteht lediglich darin, daß man das Chlorid mit einem Überschuß an Alkohol in Gegenwart von Pyridin einige Stunden stehen läßt, dann mit sehr verdünnter Schwefelsäure ansäuert und ausäthert. Beim Verdunsten der ätherischen Lösung erhält man den entsprechenden α -Ester in schönen Krystallen in fast chemisch reinem Zustande.

Beim weiteren Studium dieser Reaktion wurde versucht, die alkohol. Kalilauge durch eine Lösung von Kali in Phenol zu ersetzen, um auf diese Weise zu dem Pseudo-phenylester der Opiansäure zu gelangen. Die Reaktion ist aber mißlungen, da der angewendete α -Ester in unveränderter Form zurückgewonnen wurde. Gleichzeitig wurde auch versucht, den ψ -Phenylester durch Erwärmen der Opiansäure mit Phenol darzustellen. Hierbei wurde ein Körper erhalten, dessen Eigenschaften und Schmelzpunkt von denjenigen des von Bistrzycki und Oehlert⁶⁾ beschriebenen Oxyphenylmekonins vollständig verschieden waren. In seinem Verhalten zeigte aber dieser Körper auch einige Abweichungen von dem der Pseudo-ester, doch ist seine Konstitution bis jetzt noch nicht mit voller Sicherheit festgestellt worden.

Beschreibung der Versuche.

Pseudo-methylester aus dem α -Methylester der Opiansäure.

1 g α -Methylester, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{COH})\cdot\text{COOCH}_3$ (Schmp. 82–83°), wurde in 10 ccm Methylalkohol aufgelöst, auf 0° abgekühlt und unter beständigem Rühren tropfenweise mit einer gesättigten Lösung von Ätzkali in Methylalkohol versetzt. Schon nach Zugabe von 2–3 Tropfen wurde die Lösung trübe, infolge Ausscheidung des Pseudo-esters; der Niederschlag vergrößerte sich allmählich und verwandelte sich zum Schluß in eine dicke, krystallinische Masse. Der erhaltene Ester wurde auf dem Tonteller getrocknet und schmolz direkt bei 98–100°. Die Mischprobe mit dem auf anderem Wege dargestellten Pseudo-ester schmolz bei 100–103°, die Mischprobe mit dem richtigen α -Ester zeigte eine starke Depression, wobei der Schmp. auf 58–60° sank. Ausbeute 0.9 g. Einmal umkrystallisiert, schmolz der ψ -Ester scharf bei 103–104°.

⁴⁾ Wegscheider, M. 3, 357, 13, 254.

⁵⁾ Prinz, J. pr. [2] 24, 355.

⁶⁾ Bistrzycki und Oehlert, B. 27, 2639 [1894].

Pseudo-äthylester aus dem α -Methylester.

1 g α -Methylester wurde in 10 ccm absol. Äthylalkohol aufgelöst und wie oben mit der Lösung von Ätzkali in absol. Äthylalkohol behandelt. Der entstandene Niederschlag wurde auf einem Tonteller abgepreßt und schmolz bei 90° . Einmal aus Alkohol umkrystallisiert, schmolz der Körper scharf bei $92-93^{\circ}$; der Schmelzpunkt der Mischprobe mit dem α -Methylester lag bei $60-65^{\circ}$ und mit dem ψ -Methylester bei $58-60^{\circ}$. Die Mischprobe mit dem ψ -Äthylester zeigte keine Depression. Ausbeute 0.95 g.

Pseudo-methylester aus dem α -Äthylester der Opiansäure.

0.3 g α -Äthylester der Opiansäure, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CHO})\cdot\text{COOC}_2\text{H}_5$ (Schmp. 64°), wurden in 5 ccm Methylalkohol aufgelöst und bei 0° mit der Lösung von Ätzkali in Methylalkohol wie in den oben beschriebenen Versuchen behandelt. Der ausgeschiedene Niederschlag wurde auf dem Tonteller abgepreßt und schmolz bei $99-100^{\circ}$. Die gemischte Probe mit dem ψ -Methylester zeigte keine Depression, dagegen schmolz die Mischung mit dem α -Äthylester unscharf bei $48-50^{\circ}$. Ausbeute 0.2 g.

Pseudo-äthylester aus dem α -Äthylester.

0.3 g α -Äthylester wurden in 5 ccm absol. Äthylalkohol aufgelöst und bei 0° tropfenweise mit der Lösung von Ätzkali in absol. Äthylalkohol versetzt. Die ausgeschiedene Krystallmasse wurde abgesaugt und schmolz nach dem Trocknen bei $90-91^{\circ}$. Die Mischprobe mit dem α -Äthylester zeigte eine starke Depression und besaß einen unscharfen Schmelzpunkt, der bei $50-52^{\circ}$ lag. Die Probe mit dem Pseudo-äthylester zeigte dagegen keine Depression. Ausbeute ca. 0.2 g.

Darstellung von Opiansäurechlorid, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CHO})\cdot\text{CO}\cdot\text{Cl}$.

5.0 g Opiansäure wurden auf dem Wasserbade mit 15 g Thionylchlorid unter Rückfluß so lange erwärmt, bis die Opiansäure vollständig aufgelöst war. Die Lösung wurde dann in einer Krystallisierschale im Vakuum-Exsiccator vom überschüssigen Thionylchlorid befreit. Der dabei entstandene feste, krystallinische Rückstand ließ sich sehr leicht aus trockenem Benzol umkrystallisieren, woraus er in schönen, bei $93-94^{\circ}$ schmelzenden Nadeln ausfiel. Ausbeute 5.3 g = 98% der Theorie.

0.2000 g Sbst. verbrauchten (nach Stepanow) 8.7 ccm n'_{10} -Silbernitrat, entspr. 0.0308 g Cl.

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_4\text{Cl}$. Ber. Cl 15.53. Gef. Cl 15.40.

 α -Methylester aus Opiansäurechlorid.

0.5 g Chlorid wurden in 20 ccm Pyridin aufgelöst und mit 5 ccm Methylalkohol versetzt. Die Lösung wurde über Nacht stehen gelassen, dann in Wasser eingegossen und mit Schwefelsäure angesäuert. Die saure wäßrige Lösung wurde sofort mit Äther extrahiert. Der ätherische Auszug gab nach dem Verdunsten des Äthers den α -Methylester in fast reinem Zustande (Schmp. $80-81^{\circ}$). Die gemischte Probe mit dem α -Ester zeigte keine Depression, dagegen schmolz die Mischprobe mit dem ψ -Methylester bei $50-52^{\circ}$. Die Ausbeute war beinahe quantitativ.

Einwirkung von Phenol und Kalihydrat auf den α -Methylester.

1 g α -Methylester wurde in 3 g Phenol aufgelöst. Zu dieser Lösung wurden 0.5 g KOH in 2 g Phenol zugegeben und das Ganze 1 Stde. auf dem lebhaft siedenden Wasserbade erwärmt. Darauf wurde die noch heiße Lösung in Wasser gegossen. Das dabei ausgeschiedene Öl wurde bald fest und krystallinisch. Der feste Stoff schmolz bei 77—79°, die Mischprobe mit dem α -Methylester zeigte keine Depression, da der Schmp. scharf bei 79—80° lag. Daraus folgt, daß bei dieser Behandlung weder eine Umsetzung, noch eine Verseifung vorsichgegangen war.

Einwirkung von Phenol auf Opiansäure.

5 g Opiansäure wurden mit 10 g Phenol ca. 6 Stdn. auf 120° erhitzt. Das Gemisch wurde dann in Wasser gegossen und das dabei ausgeschiedene Öl zwecks Entfernung des Phenols mit 5-proz. Natronlauge mehrere Male ausgewaschen. Nach mehrstündigem Stehen im Exsiccator wurde die ölige Masse fest und ließ sich durch Umkrystallisieren aus Alkohol reinigen. Der Schmelzpunkt der Verbindung lag bei 145—146°, genau so wie bei der Opiansäure. Die Substanz war aber unlöslich in kohlen-sauren und fixen Alkalien, und die Mischprobe mit Opiansäure zeigte eine scharfe Depression des Schmelzpunktes (bis auf 125—130°). Das von Bistrzycki und Oehlert (l. c.) beschriebene Oxyphenyl-mekonin ist in Alkalien löslich und schmilzt unscharf bei 160—170°.

476. W. M. Rodionow und E. Th. Malewinskaja:

Zur Darstellung von Aryl- β -amino-fettsäuren. (I. Mitteilung.)

[Aus d. Laborat. für Alkaloid-Chemie d. II. Moskauer Universität u. aus d. Wissenschaftl. Institut für Ernährungs-Physiologie in Moskau.]

(Eingegangen am 22. Oktober 1926.)

Beim Studium einiger Umwandlungen der Zimtsäure-Derivate haben wir viele Präparate dieser Reihe nach der bekannten, vortrefflichen Knövenagelschen¹⁾ Methode größtenteils mit guter Ausbeute darstellen können; nur die Piperonyl-acrylsäure machte uns einige Schwierigkeiten, und die Ausbeute an dieser Substanz erreichte nie die von Knövenagel angegebenen 75—80% der Theorie.

Für die Darstellung dieses Präparates empfiehlt Knövenagel als Kondensationsmittel eine Lösung von Ammoniak in absol. Alkohol. Bei genauer Untersuchung dieser Reaktion konnten wir nun die interessante Beobachtung machen, daß der Mechanismus dieses Prozesses viel komplizierter ist, als dies seinerzeit Knövenagel annahm, und daß dabei, neben dem Zimtsäure-Derivat und der entsprechenden Styrol-dicarbon-säure, auch eine beträchtliche Menge einer stickstoff-haltigen Verbindung entsteht. Die letztere Substanz läßt sich aus Alkohol in kleinen Nadeln erhalten; sie löst sich sowohl in Säuren als auch in kohlen-sauren Alkalien und besitzt den ziemlich scharfen Schmp. 232—234°. Nach einigen Versuchen ist es uns gelungen, die Konstitution dieses Körpers festzustellen; er hat sich als Chlorhydrat der β -Piperonyl- β -amino-propionsäure erwiesen. Die aus dem Chlorhydrat auf die übliche Weise abgeschiedene freie Amino-säure besaß alle

¹⁾ Knövenagel, B. 31, 2596 [1898].