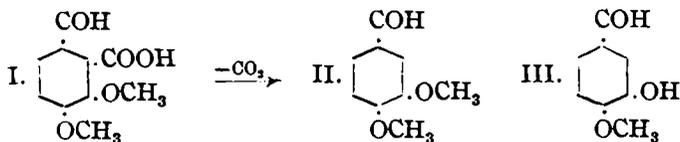


abfiltriert, der Äther abdestilliert, das zurückbleibende Öl in Wasser gelöst, mit  $n/1$ -HCl bis zur schwach lackmus-sauren Reaktion versetzt (verbr. 7 ccm) und ausgeäthert. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieb ein Öl zurück, das ein bei  $151-152^{\circ}$  schmelzendes Pikrat gab, welches in feinen, verfilzten Nadelchen krystallisierte und mit dem oben beschriebenen Pikrat keine Schmelzpunkts-Depression gab.

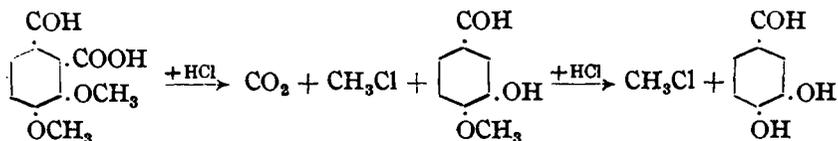
**40. Paul Schorigin, W. Issaguljanz und W. Below:**  
**Untersuchungen im Gebiete der Opiansäure, I.: Über die Spaltung**  
**der Opiansäure (und anderer Oxy-carbonsäuren, sowie ihrer Äther**  
**und Ester) beim Erhitzen mit Wasser unter Druck.**

(Eingegangen am 5. Dezember 1930.)

Ungeachtet einer großen Anzahl von Arbeiten, welche der Opiansäure gewidmet sind, bietet diese interessante Substanz, die zu manchen Alkaloiden in so naher Beziehung steht, noch ein weites Feld für Untersuchungen verschiedener Art. Wir haben unsere Aufmerksamkeit zuerst auf die Umwandlungen gelenkt, welche diese Säure bei der Abspaltung von  $\text{CO}_2$  erleidet. Bezüglich solcher Zersetzungen findet man in der Literatur nur spärliche Angaben. So haben z. B. Beckett und Wright<sup>1)</sup> eine geringe Menge von Methyl-vanillin (II) bei der trocknen Destillation von opiansaurem Natrium mit Natronkalk (bzw. von opiansaurem Barium mit Ätzbaryt) erhalten:



Wegscheider<sup>2)</sup> hat die Bildung von Iso-vanillin (III) beim Erhitzen von opiansaurem Kalium mit Alkohol und Jodmethyl im zugeschmolzenen Rohr beobachtet; nach seiner Meinung ist die Abspaltung einer Methylgruppe durch die Wirkung von Jodwasserstoff, welcher sich im Verlaufe der Reaktion bildet, bedingt; eine Bestätigung seiner Auffassung erblickt dieser Forscher in seiner Beobachtung, daß eine Zersetzung von opiansaurem Kalium beim Erhitzen mit Alkohol allein, ohne  $\text{CH}_3\text{J}$ , selbst bei  $180^{\circ}$  nicht stattfindet<sup>3)</sup>; andererseits liefert Opiansäure beim Erhitzen mit verd. Salzsäure im zugeschmolzenen Rohr auf  $160-170^{\circ}$  Iso-vanillin und Protocatechu-aldehyd<sup>4)</sup>:



<sup>1)</sup> Journ. chem. Soc. London **20**, 287, 290 [1876].

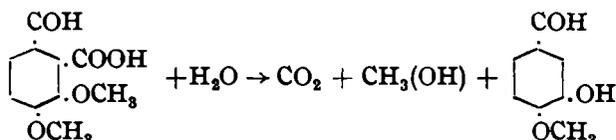
<sup>2)</sup> Monatsh. Chem. **3**, 356 [1882].

<sup>3)</sup> *ibid.*, 789.

<sup>4)</sup> *ibid.*, 791.

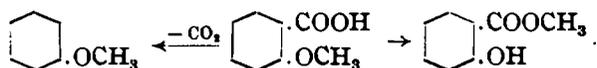
Wir unternahmen Versuche über die hydrolytische Spaltung der Opiansäure unter möglichst einfachen Bedingungen: beim Erhitzen mit Wasser, ohne jeglichen Zusatz, unter Druck in einem Autoklaven. Das Erhitzen auf 190–200° (Temperatur des Ölbad) dauerte 4–5 Stdn.; der Druck stieg hierbei auf 19–20 Atm. Das Reaktionsprodukt war eine dunkle, viscose Masse, die beim Erkalten erstarrte; wir isolierten daraus, nach zweckmäßiger Behandlung, Iso-vanillin<sup>5)</sup> (Ausbeute ca. 38% d. Th.) und eine gewisse Menge von unveränderter Opiansäure.

Dieses Resultat ist sehr interessant, weil hier, bei einfachem Erhitzen mit Wasser in Abwesenheit von Säuren (wenn man von Opiansäure, die sich während der Reaktion zersetzt, und von CO<sub>2</sub>, die im Verlaufe der Reaktion gebildet wird, absieht), neben der Abspaltung von CO<sub>2</sub>, noch die hydrolytische Abspaltung von aromatisch gebundenem Methoxyl eintritt:



Die Phenol-äther sind aber bekanntlich sehr stabil und werden meist nur durch Halogenwasserstoffsäuren gespalten. Wir sind also genötigt, diese besondere Beweglichkeit einer Methylgruppe der Opiansäure der Beeinflussung durch andere Substituenten (COH oder COOH) zuzuschreiben. Da sich die COH-Gruppe in *m*-Stellung zu dieser OCH<sub>3</sub>-Gruppe befindet und bei der Spaltung der Opiansäure intakt bleibt, so nehmen wir an, daß die Reaktion durch die Nachbarschaft der COOH-Gruppe bedingt wird. Diese Annahme wurde durch folgende Versuchsreihe bestätigt: die *o*-Methoxybenzoesäure lieferte bei analoger Behandlung (beim Erhitzen mit Wasser in einem Autoklaven), neben CO<sub>2</sub> und CH<sub>3</sub>.OH, Phenol (Ausbeute ca. 23% d. Th.). Als Nebenprodukt (Ausbeute ca. 4.7% d. Th.) wurde *o*-Methoxybenzoesäure-methylester erhalten. Unter denselben Bedingungen blieben aber *m*- und *p*-Methoxybenzoesäure vollkommen intakt und wurden fast quantitativ (zu 92%) zurückgewonnen. Ebenso indifferent erwies sich bei analoger Behandlung auch das *o*-Dimethoxybenzol (Brenzcatechin-dimethyläther).

Eine gewisse Wechselwirkung zwischen den sich in *o*-Stellung befindenden Gruppen COOH und OCH<sub>3</sub> bzw. COOCH<sub>3</sub> und OH wurde schon früher von anderen Forschern festgestellt. Tijmstra<sup>6)</sup> beobachtete z. B., daß beim Erhitzen von *o*-Methoxybenzoesäure auf 260–270°, neben der Bildung von Anisol, eine Isomerisation des Äthers zum Ester stattfindet:

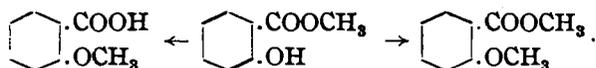


Diese Umlagerung geht (ziemlich langsam) schon bei 150° vor sich, wird aber durch Spuren von CH<sub>3</sub>J bedeutend beschleunigt. Andererseits

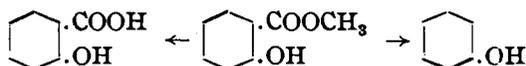
<sup>5)</sup> Da wir bei unseren Versuchen Iso-vanillin in ziemlich großen Mengen erhielten, so haben wir verschiedene seiner Derivate dargestellt; in dieser Mitteilung beschreiben wir nur das Äthyl-isovanillin.

<sup>6)</sup> B. 38, 1378 [1905].

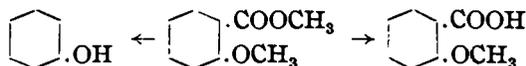
hat Graebe<sup>7)</sup> gefunden, daß beim Eintragen von Natrium in auf 200—220° erhitzten Salicylsäure-methylester *o*-methoxy-benzooesaures Natrium und (in geringer Menge) *o*-Methoxy-benzooesäure-methylester entstehen:



Unsere weiteren Versuche haben gezeigt: 1. Salicylsäure-methylester wird beim Erhitzen mit Wasser im Autoklaven (3—4 Stdn., 200—210°, 20—21 Atm.) zu 40—50% unter Bildung von Phenol (Ausbeute ca. 20% d. Th.) und Salicylsäure (ca. 2.5%) zersetzt:

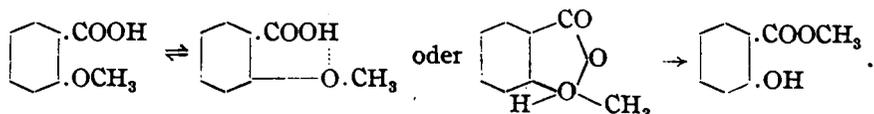


2. *o*-Methoxy-benzooesäure-methylester wird bei analoger Behandlung zu ca. 89—90% in Phenol (Ausbeute ca. 21% d. Th.) und *o*-Methoxy-benzooesäure (ca. 48%) zersetzt:

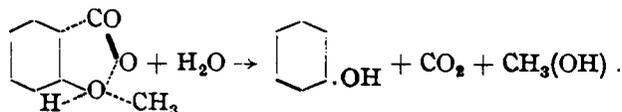


3. Salicylsäure wird unter denselben Bedingungen fast vollkommen in Phenol (Ausbeute ca. 90% d. Th.) umgewandelt.

Alle diese Tatsachen weisen auf eine unzweifelhafte Wechselwirkung zwischen den sich in *o*-Stellung befindenden Gruppen COOH und OCH<sub>3</sub> bzw. COOCH<sub>3</sub> und OH hin. Wir vermuten, daß dabei eine koordinative Bindung vom Typus der Oxoniumsalze stattfindet, z. B.:



Das innere Oxoniumsalz wird wahrscheinlich nur in verhältnismäßig kleiner Menge, bis zu einem gewissen Gleichgewicht, das nach der linken Seite verschoben ist, gebildet; in dem Maße, wie die Umlagerung in den Ester eintritt, werden aber immer neue Mengen vom Äther in die labile Oxoniumverbindung umgewandelt usw. In dem Oxoniumsalz ist die Bindung der CO<sub>2</sub>-Gruppe mit dem Benzolkern und die der CH<sub>3</sub>-Gruppe mit dem O-Atom abgeschwächt, womit die Abspaltung von CO<sub>2</sub> und CH<sub>3</sub>(OH) beim Erhitzen von *o*-Methoxy-benzooesäure (bzw. von Opiansäure) mit Wasser ihre Erklärung findet:

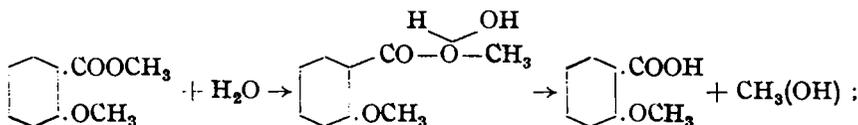


In diesem Schema ist die starke Valenz-Beanspruchung durch dicke, die schwächere durch punktierte Striche angedeutet.

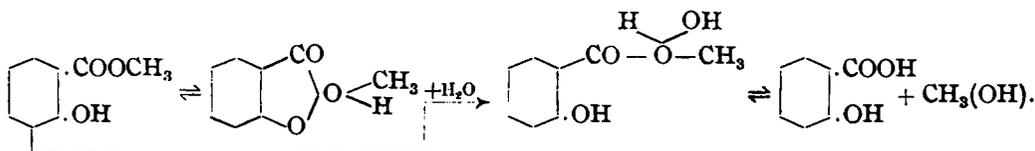
<sup>7)</sup> A. 142, 328 [1867].



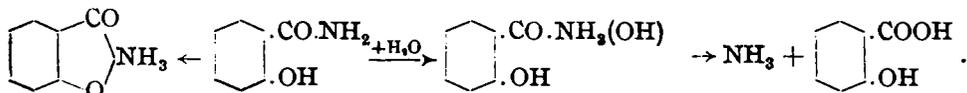
zweiten Phase zerfällt diese intermediäre Verbindung in Säure und  $\text{CH}_3(\text{OH})$ ; bei dem Methylester der *o*-Methoxy-benzoesäure verläuft die Anlagerung von Wasser unbehindert, und die Verseifung vollzieht sich ziemlich leicht:



beim Salicylsäure-methylester behindert aber das innere Oxoniumsalz gewissermaßen die Anlagerung von Wasser und die Bildung des intermediären Produktes:



E. Fischer hat aber auf den hindernden Einfluß von salzbildenden Gruppen auf den Verseifungsprozeß nicht nur bei Estern, sondern auch bei Säure-amiden hingewiesen. Nach unserer Auffassung kann man diese Tatsache durch intermediäre Bildung von Ammoniumverbindungen erklären, z. B.:  $\text{R} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{R} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_3(\text{OH}) \rightarrow \text{R} \cdot \text{COOH} + \text{NH}_3$ . Bei Anwesenheit einer salzbildenden Gruppe entsteht aber ein inneres Ammoniumsalz, das die Anlagerung von Wasser erschwert, z. B.:



Beim *o*-Methoxy-benzoesäure-amid kann nun ein solches inneres Ammoniumsalz nicht entstehen, und dieses Amid ist darum leicht verseifbar.

Im Gegensatz zur *o*-Methoxy-benzoesäure werden deren *p*- und *m*-Isomere beim Erhitzen mit Wasser nicht verändert (siehe oben). In diesen Fällen werden offenbar die inneren Oxoniumsalze, wenigstens unter unseren Versuchs-Bedingungen, nicht gebildet, und die Methoxygruppe wird darum nicht zur Hydrolyse angeregt. Dieses Fehlen von inneren Oxoniumsalzen beruht wahrscheinlich auf sterischen Gründen (ungünstige gegenseitige Stellung von Substituenten am Benzolkern); daß aber solche Oxoniumsalze auch in diesem Falle, allerdings nur bei gewöhnlicher Temperatur, existieren können, leuchtet aus den Versuchen von E. Fischer ein, welcher die leichtere Verseifbarkeit durch KOH des *p*-Methoxy-benzoesäure-methylesters im Vergleich zum *p*-Oxy-benzoesäure-methylester feststellte.

### Beschreibung der Versuche.

#### 1. Die Zersetzung der Opiansäure.

Ein Gemisch von 52 g Opiansäure<sup>10)</sup> (0.25 Mol.) und 26 g Wasser wurde in einem Autoklaven (= 400 ccm) 4 Stdn. auf 195–205° erhitzt; der Druck erreichte dabei 20 Atm. Die erhaltene dunkle Masse wurde noch heiß in eine Porzellanschale ausgegossen, nach dem Erstarren zerkleinert und in einem Soxhlet-Apparat mit Äther extrahiert. In der Hülse verblieb eine schwarze Substanz, die beim Kochen mit Wasser eine gewisse Menge von Opiansäure abgab. Im Soxhlet-Kolben schied sich ein Niederschlag aus, der aus fast reiner Opiansäure (Schmp. 142–144°) oder aus einem Gemisch von dieser Säure mit Iso-vanillin bestand; die Opiansäure wurde vom Iso-vanillin mittels 10-proz. Soda-Lösung abgetrennt. Aus dem Äther-Extrakt wurde die Hauptmenge des Lösungsmittels abgetrieben und der Rest mit 100 ccm 35-proz. NaHSO<sub>3</sub>-Lösung behandelt; nach 30–40 Min. begann die Ausscheidung von Krystallen der Iso-vanillin-Bisulfitverbindung. Die abgetrennten Krystalle wurden durch Erwärmen mit Soda-Lösung zersetzt; dabei erhielt man braungelbe Krystalle (Schmp. 112–117°), die nach 2-maligem Umlösen aus heißem Wasser vollkommen farblos waren (Schmp. 115–117°); nach Wegscheider soll Iso-vanillin bei 115° erweichen und bei 116–117° schmelzen. Unser Produkt zeigt auch sonst alle Eigenschaften des Iso-vanillins: geruchlos bei gewöhnlicher Temperatur, riecht aber (besonders in Gegenwart von Wasser) beim Erwärmen ziemlich stark nach Vanille; sublimiert in schönen, farblosen Nadeln.

0.1715 g Sbst.: 0.3963 g CO<sub>2</sub>, 0.0834 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 63.13, H 5.30. Gef. C 63.02, H 5.44.

In der Tabelle sind die Resultate von 6 Versuchen dieser Art zusammengestellt.

Nr. des Versuchs	Opian-säure g	Wasser g	Erhitzungs-dauer Stdn.	t °	Maximal. Druck in Atm.	Ausbeute an Iso-vanillin		Zurück-gewonnene Opiansäure g
						g	% d. Th.	
1	52	26	2	205–210°	20.0	6.0	16	27.5
2	52	26	3.5	180–185°	19.0	8.8	23.5	11.8
3	52	26	3	185–190°	19.0	12.3	33	5.0
4	52	26	3.5	190–195°	17.5	12.0	32	1.9
5	52	26	4.5	200–205°	19.2	12.0	32	1.5
6	105	52	5	200–210°	20.0 <sup>11)</sup>	29.0	38	—

#### 2. Äthyl-isovanillin<sup>12)</sup>.

Man kocht auf einem Wasserbade ein Gemisch von 10 g Iso-vanillin, 7 g 50-proz. Kalilauge, 40-ccm Methylalkohol und 12.5 g *p*-Toluol-

<sup>10)</sup> Opiansäure (technisches Produkt) wurde gereinigt durch Umwandlung in ihren *ps*-Methylester (Schmp. 101–102°) und nachfolgende Zersetzung mit HCl, an welche sich eine Krystallisation aus heißem Wasser anschloß; Schmp. der reinen Säure: 148–149°.

<sup>11)</sup> Der Druck im Autoklaven war bei diesem Versuch so groß, daß die Gase und Dämpfe 2-mal abgelassen werden mußten.

<sup>12)</sup> Wir haben Iso-vanillin auch methyliert, und zwar mit Hilfe von *p*-Toluol-sulfonsäure-methylester, und dabei Methyl-isovanillin (= Methyl-vanillin) mit einer Ausbeute von 73.5 % d. Th. erhalten; es ist geruchlos; Schmp. 47–48°. Nach Tiemann, B. 8, 1129 [1875], soll sein Schmp. bei 15–20°, nach Beckett u. Wright, Journ. chem. Soc. London 29, 287, bei 41°, nach Gattermann, A. 357, 367, bei 43–44°, nach Juliusberg, B. 40, 119 [1907], bei 47° liegen.

sulfonsäure-äthylester während 2 Stdn.; dabei scheidet sich das K-Salz der Toluol-sulfonsäure aus. Nach dem Erkalten schüttelt man die abfiltrierte Lösung mit Äther und 10-proz. Kalilauge aus; das Iso-vanillin geht dabei in die alkalische Lösung, das Äthyl-isovanillin in die ätherische Schicht über. Aus der ätherischen Lösung destilliert man die Hauptmenge des Lösungsmittels ab, den Rest schüttelt man mit 35-proz.  $\text{NaHSO}_3$ -Lösung durch; nach der Zersetzung der Bisulfit-Verbindung erhält man etwa 6.5 g eines bald krystallinisch erstarrenden Öles. Beim Umkrystallisieren aus Wasser scheiden sich schöne, farblose Nadeln vom Schmp.  $51-52^\circ$  ab, die ausgesprochenen Vanille-Geruch zeigen<sup>13)</sup>; Ausbeute etwa 65% d. Th.

0.1790 g Sbst.: 0.4343 g  $\text{CO}_2$ , 0.1092 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_8$ . Ber. C 66.63, H 6.72. Gef. C 66.18, H 6.82.

### 3. Zersetzung von *o*-Methoxy-benzoesäure.

Ein Gemisch von 28 g der Säure und 14 g Wasser wurde im Autoklaven<sup>14)</sup> 4 Stdn. auf  $200-210^\circ$  erhitzt; der Druck erreichte dabei 20.3 Atm. Das Reaktionsprodukt wurde mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung nacheinander mit 10-proz.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung und mit 10-proz. Kalilauge ausgewaschen. Die Soda-Lösung schied beim Ansäuern 15.5 g *o*-Methoxy-benzoesäure (Schmp.  $100-101^\circ$ ) ab; die Ausbeute betrug 55.4%. Die KOH-Lösung ergab beim Ansäuern 4.0 g Phenol (Ausbeute 23.1% d. Th.). Aus der neutralen ätherischen Lösung wurden 2 g eines gelblichen Öles erhalten, welches nach dem Verseifen (durch Kochen mit 20 ccm 10-proz. Kalilauge) 1.32 g *o*-Methoxy-benzoesäure ergab; das Öl war offenbar nichts anderes als *o*-Methoxy-benzoesäure-methylester und roch auch nach dieser Substanz; Ausbeute 4.7% d. Th.

### 4. Zersetzung von Salicylsäure-methylester.

Das Gemisch von 38.0 g Ester und 19 g Wasser lieferte nach 4-stdg. Erhitzen im Autoklaven auf  $200-210^\circ$  (Maximaldruck 21 Atm.) 16.5 g (47.8%) Ausgangsmaterial zurück; entstanden waren 0.8 g (2.3% d. Th.) Salicylsäure und 5 g (21.3% d. Th.) Phenol.

### 5. Zersetzung von *o*-Methoxy-benzoesäure-methylester.

41.5 g Ester<sup>15)</sup> und 21 g Wasser wurden im Autoklaven 4 Stdn. auf  $200-210^\circ$  erhitzt (Maximaldruck 20.7 Atm.). Das Reaktionsprodukt ergab 4.4 g (11.6%) unverändertes Ausgangsmaterial, 18.3 g (48.2% d. Th.) *o*-Methoxy-benzoesäure und 5.0 g (21.3% d. Th.) Phenol.

<sup>13)</sup> Das stellungsisomere Äthyl-vanillin ist schon vor langer Zeit von Tiemann (loc. cit.) dargestellt worden, und zwar durch Einwirkung von  $\text{C}_2\text{H}_5\text{J}$  auf die K-Verbindung des Vanillins; Schmp.  $64-65^\circ$ .

<sup>14)</sup> Bei diesen (und bei allen folgenden) Versuchen befand sich das Gemisch in einem weiten, unten zugeschmolzenen Glasrohr, um die Wirkung der Stahlwände des Autoklaven auszuschalten; ohne diese Vorsichtsmaßregel waren die Ausbeuten schlecht und die Verluste größer, da die Säuren sich teilweise in ihre Eisensalze (dunkle Massen) verwandelten. Jede Zersetzung wurde mehrmals mit angenähert demselben Resultat ausgeführt.

<sup>15)</sup> Wir erhielten diese Substanz durch Methylieren von Salicylsäure-methylester mit Hilfe von *p*-Toluol-sulfonsäure-methylester; farbloses Öl, Sdp.<sub>12</sub>  $92-94^\circ$ ; Ausbeute ca. 60% d. Th..