

dagegen reagiert sie glatt mit Diazo-methan in methylalkohol. Lösung und liefert eine aus Alkohol in Nadeln schön krystallisierende Verbindung, die bei 56° schmilzt. Dieses Produkt hat dieselbe elementare Zusammensetzung wie der Dimethylester der *N*-Methyl-pyrrol-di-essigsäure.

0.1116 g Sbst.: 0.2406 g CO₂, 0.0700 g H₂O. — 0.1112 g Sbst.: 6.1 ccm N (17.5°, 759 mm).

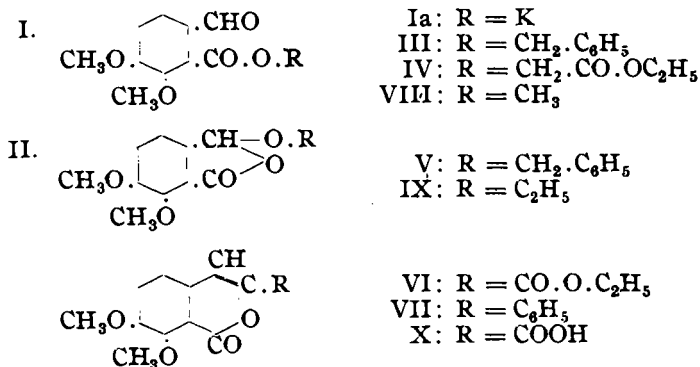
C₁₁H₁₅O₄N. Ber. C 58.63, H 6.72, N 6.22. Gef. C 58.77, H 7.01, N 6.43.

Eine Verbindung von gleicher Konstitution ist von Willstätter und Bonner¹¹⁾ ringsynthetisch hergestellt worden und schmilzt bei 170–171°, ist also von unserer verschieden. Um den Widerspruch aufzuklären, stellten wir die *N*-Methyl-pyrrol-di-essigsäure nach Willstätters Angaben durch Elektrolyse des Kaliumsalzes der Aceton-dicarbonestersäure dar. Der erhaltene Diäthylester wurde zur freien Di-essigsäure verseift, welche äußerlich unserem Produkte sehr ähnlich sieht. Durch Behandeln dieser Säure mit Diazo-methan-Lösung erhielten wir eine Verbindung vom Schmp. 56°, die sich durch ihre Löslichkeitsverhältnisse und den Misch-Schmelzpunkt als identisch mit unserer Verbindung erwies. An der Identität der auf beiden Wegen gewonnenen 1-Methyl-pyrrol-di-essigsäuren-(2.5) kann also nicht gezweifelt werden. Worauf die Isomerie der beiden Methylester beruht, sollen weitere Versuche zeigen.

300. Paul Schorigin, W. Issagulanz und W. Below: Untersuchungen im Gebiete der Opiansäure, II. Mittel.: Über die Veresterung der Opiansäure und über die innere Kondensation einiger ihrer Ester.

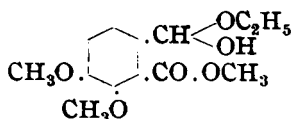
(Eingegangen am 5. Juni 1931.)

Die Opiansäure gibt bekanntlich zwei Reihen isomerer Ester: normale oder α -Ester (I) und *pseudo*- oder ψ -Ester (II). Die ψ -Ester bilden

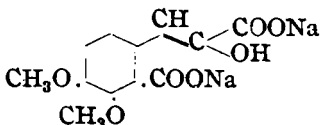


¹¹⁾ A. 422, 24 [1920].

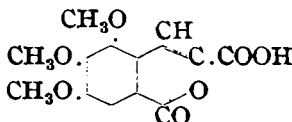
VIIIa.



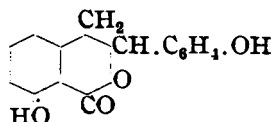
XI.



XII.



XIII.



sich leicht und mit guter Ausbeute schon bei einfachem Kochen der Opian-säure mit den entsprechenden Alkoholen¹⁾, die Synthese von α -Ethern bietet dagegen erhebliche Schwierigkeiten — die einzige sichere Darstellungsweise dieser Ester besteht in der Einwirkung von RJ auf das Ag-Salz der Opian-säure²⁾. Die anderen üblichen Methoden der Veresterung führen meistens zur Bildung von ψ -Ethern; sie entstehen z. B. bei der Einwirkung von HCl auf die alkoholischen Lösungen der Opiansäure³⁾. Zwar wurde der α -Methyl-ester bei der Einwirkung einer ätherischen Lösung von Diazo-methan auf gepulverte Opiansäure⁴⁾ und beim Zusammenwirken von Opiansäure-chlorid mit Methylalkohol⁵⁾ erhalten, doch scheinen diese Verfahren etwas umständlich und nicht allgemein anwendbar zu sein.

Da uns speziell die α -Ester der Opiansäure interessierten, so haben wir andere Wege zu ihrer Darstellung erforscht und wandten unsere Aufmerksamkeit zuerst auf die Reaktion zwischen Halogenalkylen und dem K-Salz der Opiansäure; in der Literatur fanden wir allerdings nur wenig einladende Anweisungen darüber, so hatte z. B. Wegscheider⁶⁾ beim Erhitzen des K-Salzes mit CH_3J in Gegenwart von Methylalkohol im zugeschmolzenen Rohr auf $110-120^\circ$ nur kleine Mengen Iso-vanillin, aber keinen Ester der Opiansäure erhalten; nach seiner Meinung ist dieses Ver-fahren zur Veresterung der Opiansäure überhaupt nicht geeignet, „weil bei der Temperatur, bei welcher die Substanzen aufeinander einwirken, auch schon tiefgehende Zersetzung eintritt.“ Entgegen dieser Angabe erhielten wir jedoch ziemlich gute Resultate bei der Synthese der beiden folgenden α -Ester: Beim 25-stdg. Erwärmen eines Gemisches von entwässertem K-Opianat (Ia) mit Benzylchlorid in Gegenwart von trockenem Benzol auf dem Wasserbade erhielten wir den α -Benzylester der Opiansäure (III) mit einer Ausbeute von ca. 60% d. Th.; dieser Ester bildet große, farb- und geruchlose, tafelförmige Krystalle, Schmp. $82-83^\circ$. Zum Vergleich stellten wir auch den isomeren ψ -Ester (V), und zwar durch 2.5-stdg. Er-wärmen der Opiansäure mit einem Überschuß von Benzylalkohol auf $100-110^\circ$ dar (Ausbeute ca. 80% d. Th.). Dieser Ester scheidet sich beim Umkrystallisieren aus heißem Alkohol in kleinen, prismatischen Nadeln aus, Schmp. $94-95^\circ$; eine Mischprobe mit dem α -Ester zeigte eine erhebliche

1) Liebermann, Kleemann, B. **20**, 881 [1887].

2) Wegscheider, Monatsh. Chem. **3**, 357 [1882], **13**, 254 [1892], **14**, 311 [1893].

3) Anderson, A. **86**, 193; Wegscheider, Monatsh. Chem. **13**, 252, 712 [1892].

4) H. Meyer, Monatsh. Chem. **26**, 1296 [1905].

5) Rodionow, Fedorowa, B. **59**, 2949 [1926].

6) Monatsh. Chem. **13**, 702 [1892].

Depression des Schmelzpunktes. Auch in diesem Falle ist also die Regel, nach welcher die ψ -Ester der Opiansäure höher als die isomeren α -Ester schmelzen, erfüllt. Den α -Ester des Glykolsäure-äthylesters (IV) gewannen wir in analoger Weise aus K-Opianat und Monochlor-essigsäure-äthylester (Ausbeute ca. 67% d. Th.); er bildet kleine, farblose, dünne, rhombische Platten, Schmp. 87–88°.

Es erschien uns verlockend zu versuchen, Derivate des Iso-cumarins durch innere Kondensation unserer α -Ester darzustellen: IV – H₂O → VI; III – H₂O → VII. Bei der Einwirkung von C₂H₅.ONa auf den α -Ester des Glykolsäure-äthylesters (IV) erhielten wir jedoch nur den ψ -Äthylester der Opiansäure; dies steht übrigens in vollem Einklange mit den Beobachtungen von Rodionow und Fedorowa⁵⁾, die den ψ -Äthylester (IX) aus dem α -Methylester (VIII) durch Einwirkung einer Lösung von KOH in absol. Alkohol dargestellt hatten: VIII + C₂H₅.OH → VIIIa – CH₃.OH → IX.

Ebenso erfolglos waren unsere Versuche, die innere Kondensation durch Erwärmen mit wasser-freier Oxalsäure oder mit trockenem Pyridin zu bewirken; nur bei der Einwirkung von metallischem Natrium auf die Xylol-Lösung des betreffenden Esters (IV) isolierten wir aus den Reaktionsprodukten, und zwar aus der wäßrigen Schicht (nach Zersetzen der Reaktionsmasse durch Wasser), eine kleine Menge gelblicher Krystalle mit dem Schmp. 264–265°. Die Analyse bestätigte die erwartete Zusammensetzung C₁₂H₁₀O₆, entsprechend der Formel der 3.4-Dimethoxy-isocumarin-2-carbonsäure (X). Die saure Natur dieser Substanz äußert sich in ihrer Löslichkeit in kalter Soda-Lösung; die Titration mit heißer Natronlauge zeigte die Anwesenheit von zwei Carboxylgruppen – die zweite entstand offenbar infolge Öffnung des Lactonringes (XI).

Aus der Xylol-Schicht wurde bei diesem Versuche in kleiner Menge noch eine andere Substanz (farblose Krystalle, Schmp. 89–91°) isoliert; eine Mischprobe mit reinem ψ -Äthylopianat zeigte keine Depression des Schmelzpunktes; die Substanz war offenbar nichts anderes als der ψ -Äthylester der Opiansäure, welcher durch Umesterung des Ausgangs-Esters (IV) entsteht, und zwar durch den bei der Reaktion entstandenen Alkohol in Anwesenheit von Natriumhydroxyd, das durch Einwirkung von Natrium auf das bei der Kondensation abgespaltene Wasser gebildet worden ist (vergl. dazu die obenerwähnten Versuche von Rodionow und Fedorowa). Die erhaltene 3.4-Dimethoxy-isocumarin-2-carbonsäure ist nahe verwandt der 4.5.6-Trimethoxy-isocumarin-2-carbonsäure (XII), die von Tschitschibabin, Kirssanow, Korolew und Woroschow jun.⁷⁾ durch Oxydation von Dimethyl-bergenin dargestellt ist (Nadeln vom Schmp. 254°).

Der α -Benzylester der Opiansäure (III) ergab beim Erhitzen mit trockenem Pyridin eine kleine Menge einer Substanz, die beim Umkrystallisieren aus heißem Alkohol in gelblichen Nadelchen erhalten wurde, Schmp. 132–133°; die Analyse ergab die Zusammensetzung C₁₇H₁₄O₄, entsprechend der Formel des 3.4-Dimethoxy-2-phenyl-isocumarins (VII). Im Einklang mit ihrer Lacton-Natur ist diese Substanz in Soda-Lösung unlöslich, löst sich aber leicht beim Erwärmen in Natronlauge. Die Substanz steht in gewisser Beziehung zum Hydrangenol aus Hortensien-Blüten [Dioxyphenyl-dihydro-isocumarin (XIII) nach Asahina und Asano⁸⁾].

⁷⁾ A. 469, 93.

⁸⁾ B. 68, 2059 [1930].

Beschreibung der Versuche.**1. α -Benzylester der Opiansäure.**

In einem Rundkolben von 500 ccm Inhalt, der mit einem durch CaCl_2 -Rohr geschlossenen Rückflußkühler versehen ist, erhitzt man auf kochendem Wasserbade während 20–25 Stdn. unter häufigem und energischem Umschütteln ein Gemisch von entwässertem K-Opianat, das aus 70 g Opiansäure dargestellt war⁹⁾, 30 g Benzylchlorid und 150 ccm trockenem Benzol. Nach dem Erkalten versetzt man das Reaktionsgemisch mit Benzol und Wasser, welches gebildetes KCl und übriggebliebenes K-Opianat auflöst. Aus der abgetrennten und im Vakuum eingeengten Benzol-Schicht scheiden sich prachtvolle, große, farblose Krystalle aus, die nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol den Schmp. 82–83° zeigen; die Ausbeute beträgt ca. 42 g (ca. 60% d. Th., berechnet auf Benzylchlorid).

0.1937 g Sbst.: 0.4836 g CO_2 , 0.0941 g H_2O .

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_5$. Ber. C 67.97, H 5.37. Gef. C 68.09, H 5.43.

Beim Verseifen durch Kochen mit verd. Salzsäure wurden aus 3 g dieses Esters 1.3 g reiner Opiansäure gewonnen.

2. ψ -Benzylester der Opiansäure.

Ein Gemisch von 52.5 g Opiansäure (0.25 Mol.) und 108 g Benzylalkohol (1 Mol.) wurde in einem Kolben mit Steigrohr auf dem Ölbad 2.5 Stdn. auf 100–110° erhitzt. Nach dem Erkalten erstarrte das Produkt zu einem Krystallbrei; die ausgeschiedenen Krystalle wurden abgesaugt und mit Alkohol ausgewaschen; die Ausbeute betrug ca. 59 g. Nach 2-maligem Umkrystallisieren aus heißem Alkohol schmolz die Substanz bei 94–95°; eine Mischprobe mit dem isomeren α -Ester erweichte schon bei 60° und schmolz unscharf zwischen 67° und 75°.

0.2000, 0.1902 g Sbst.: 0.4988, 0.4740 g CO_2 , 0.0967, 0.0936 g H_2O .

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_5$. Ber. C 67.97, H 5.37. Gef. C 68.02, 67.97, H 5.41, 5.50.

3. Äthylester des α -Glykolsäure-esters der Opiansäure, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CHO})\cdot\text{CO}\cdot\text{O}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}\cdot\text{OC}_2\text{H}_5$.

Die Reaktion zwischen $\frac{1}{3}$ Mol. entwässertem K-Opianat und $\frac{1}{4}$ Mol. Monochlor-essigsäure-äthylester in Gegenwart von trockenem Benzol wurde genau in derselben Weise wie bei der oben beschriebenen Darstellung des α -Benzylesters ausgeführt. Die erhaltene Benzol-Schicht schied beim Stehen einen Niederschlag aus; aus der abfiltrierten Lösung wurden beim Versetzen mit Petroläther weitere Mengen derselben Substanz abgeschieden. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol (oder Benzol) erhält man farblose, kleine Nadeln mit dem Schmp. 87–88°. Die Ausbeute beträgt ca. 67% d. Th. (berechnet auf Chlor-essigsäure-äthylester).

0.1915 g Sbst.: 0.3972 g CO_2 , 0.0936 g H_2O .

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_7$. Ber. C 56.73, H 5.45. Gef. C 56.58, H 5.47.

Beim Verseifen von 2.5 g dieses Esters durch 3-stdg. Kochen mit verd. Salzsäure wurden 1.5 g Opiansäure erhalten.

⁹⁾ Dieses Salz wurde nach der Vorschrift von Wegscheider, Monatsh. Chem. 8, 941 [1882], dargestellt; zum Entwässern wurde es in einer Porzellanschale über freier Flamme geschmolzen, das Salz schmolz dabei zuerst in seinem Krystallwasser, nach dem Verdampfen des Wassers wurde die viscose Masse in einen kalten Porzellanmörser ausgegossen; nach dem Erstarren wurde die durchsichtige, caramel-ähnliche bräunliche Masse gepulvert und sofort in den Reaktionskolben eingetragen, weil dieses Salz äußerst hygroskopisch ist.

4. 3,4-Dimethoxy-isocumarin-2-carbonsäure.

0.78 g Natrium ($\frac{1}{30}$ Mol.) wurden in einem Kolben von 250 ccm Inhalt in 60 ccm heißem, trockenem Xylol zerstäubt, dann wurden 10 g ($\frac{1}{30}$ Mol.) Äthylester des α -Glykolsäure-esters der Opiansäure zugesetzt und das Reaktionsgemisch 8 Stdn. auf 80–85° erwärmt; während der Reaktion findet eine lebhaft entwickelte Entwicklung von Wasserstoff-Blasen statt. Nach Beendigung der Reaktion ist alles Natrium verschwunden, und am Boden des Kolbens befindet sich ein lockerer, bräunlich gefärbter Niederschlag; die Flüssigkeit ist gelb gefärbt. Das Reaktionsprodukt wurde mit 150 ccm Wasser versetzt, die wäßrige Lösung abgetrennt und angesäuert, dabei scheidet sich zuerst eine harz-ähnliche Substanz, bei längerem Stehen ein fein zerteilter, gelblicher Niederschlag (ca. 0.6 g) aus; nach dem Umkrystallisieren aus Eisessig wurden kleine Krystalle mit dem Schmp. 264–265° erhalten.

4.961 mg Sbst.: 10.526 mg CO₂, 1.968 mg H₂O.

C₁₂H₁₀O₄. Ber. C 57.58, H 4.03. Gef. C 57.87, H 4.44.

Titration mit Natronlauge: 0.050 g Sbst. wurden 30 Min. mit 10 ccm 0.104-n. Natronlauge gekocht, nach dem Erkalten wurden 5.9 ccm Natronlauge mit Salzsäure zurücktitriert; der Verbrauch der Natronlauge beträgt also 4.1 ccm, was 2.13 Carboxylgruppen, anstatt 2, entspricht.

Aus der Xylol-Lösung wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgetrieben; das erhaltene Öl (ca. 2 g) schied nach mehrtägigem Stehen Krystalle ab, die nach dem Umkrystallisieren aus heißem Alkohol bei 89–91° schmolzen. Eine Mischprobe mit dem Äthylester des α -Glykolsäure-esters der Opiansäure zeigte eine bedeutende Depression des Schmelzpunktes, eine Mischprobe mit dem ψ -Äthylopiantat schmolz dagegen bei 90–92° (der Schmp. des reinen ψ -Äthylopiantats liegt bei 91–92°).

5. 3,4-Dimethoxy-2-phenyl-isocumarin.

Das Gemisch von 2.5 g des α -Benzylesters der Opiansäure mit 2.5 g trockenem Pyridin wurde in einem kleinen Kolben 9 Stdn. auf 160–170° (Temperatur des Ölbad) erhitzt. Nach dem Erkalten wurde 50-proz. Schwefelsäure zugesetzt; das erhaltene Öl schied beim Zerreiben mit Alkohol eine kleine Menge fester, gelblicher Substanz ab, die nach Umkrystallisieren aus Alkohol in kleinen, gelblichen Nadeln mit dem Schmp. 132–133° erhalten wurde; die Ausbeute beträgt ca. 10% d. Th.

4.398 mg Sbst.: 11.700 mg CO₂, 2.055 mg H₂O.

C₁₇H₁₄O₄. Ber. C 72.31, H 5.00. Gef. C 72.55, H 5.22.

Die Substanz ist unlöslich in Soda-Lösung, löst sich dagegen in heißer Natronlauge (Öffnen des Lacton-Ringes).

Bei diesen Versuchen bildeten sich bedeutende Mengen von harz-artigen Produkten, die in Alkohol mit kirschroter Farbe und grüner Fluoreszenz ziemlich leicht löslich sind. Bei zwei Versuchen wurden ganz geringe Mengen einer Substanz mit dem Schmp. 235–238° (nach dem Umkrystallisieren aus Eisessig), die nicht näher untersucht wurde, erhalten.