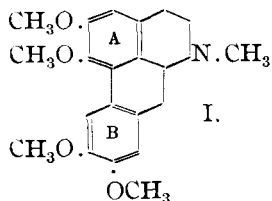


## 189. Ernst Späth und Karl Tharrer: Die Konstitution des Boldins.

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

(Eingegangen am 19. Mai 1933.)

Vor etwa 60 Jahren isolierten Bourgoïn und Verne<sup>1)</sup> aus dem in Peru und Chile wachsenden Baume *Boldea fragrans* Juss. (*Peumus Boldus* Molina) eine Base, die von ihnen Boldin genannt wurde. Das Alkaloid kommt in allen Teilen dieser zu den Monimiaceen gehörenden Pflanze vor. Trotz seiner interessanten physiologischen und pharmakologischen Wirkungen<sup>2)</sup> waren die älteren chemischen Arbeiten über Boldin wenig zahlreich. Erst im Jahre 1922 wurde es in den Laboratorien der Firma E. Merck zum Gegenstande näherer Untersuchungen<sup>3)</sup> gemacht. Die Base wurde rein dargestellt, optisch aktiv befunden und analysiert; auch Salze und Farbreaktionen des Boldins wurden beschrieben. Bald darnach hat Warnat<sup>4)</sup> die Erforschung der Konstitution in Angriff genommen. Er ermittelte die richtige Bruttoformel  $C_{19}H_{21}O_4N$  und konnte 2 Methoxyl- und 2 phenolische Hydroxylgruppen nachweisen. Von seinen weiteren Ergebnissen wollen wir die folgenden hervorheben: Die Oxydation des Boldin-dimethyläthermethins, seines Jodmethylates oder des als Endprodukt des Hofmannschen Abbaues (nach 2 Stufen) entstehenden Tetramethoxy-vinyl-phenanthrens mit konz. Salpetersäure gab Mellophansäure (Benzol-1,2,3,4-tetracarbonsäure), wodurch das Phenanthren-Gerüst nahegelegt erschien. Eine nähere Aussage über die Konstitution erlaubte ein Vergleich des Boldin-dimethyläthers mit Glaucin (I). Die beiden Stoffe stimmten in der Drehung und im Schmelzpunkt soweit überein, daß ihre Identität nicht zweifelhaft schien; Warnat konnte später<sup>5)</sup> auch über die Mischprobe mit Glaucin berichten, die die Identität sicherstellte. Von den 4 Methoxylgruppen des Glaucins lagen im Boldin 2 in Form der phenolischen Hydroxylgruppen vor. Warnat oxydierte, um die Stellung dieser Gruppen feststellen zu können, Boldin mit Kaliumpermanganat



in alkalischer Lösung. Da er unter den Oxydationsprodukten nur Oxalsäure auffinden konnte, war der Schluß naheliegend, daß die phenolischen Hydroxylreste auf die beiden Benzolkerne A und B verteilt sind.

Auch wir haben den Boldin-dimethyläther dargestellt und durch die Mischprobe mit Glaucin identisch befunden. Die Kaliumpermanganat-Oxydation von Boldin lieferte uns ebenso wie Warnat nur Oxalsäure. Für die Konstitution des Boldins kamen somit die Formeln II–V in Betracht. Wir haben kürzlich<sup>6)</sup> ein Verfahren veröffentlicht, welches die Stellung der freien Hydroxylgruppe in einem nahe verwandten Alkaloid, dem Lauro-

<sup>1)</sup> Bourgoïn u. Verne, Journ. Pharm. Chim. **16**, 192 [1872]; Neues Jahrb. Pharmaz. **39**, 27; C. **1873**, 166.

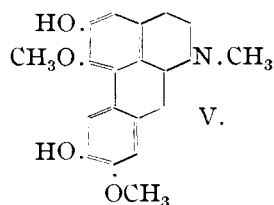
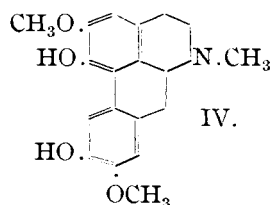
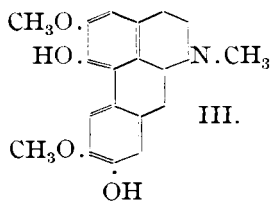
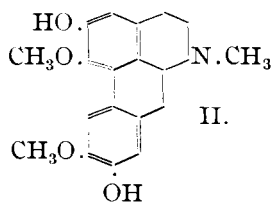
<sup>2)</sup> Chistoni, C. **1912**, II 1935; s. a. E. Merck, l. c.

<sup>3)</sup> E. Mercks Jahresber. **1922**, 110; Mercks wissenschaftl. Abhdlg. Nr. 22.

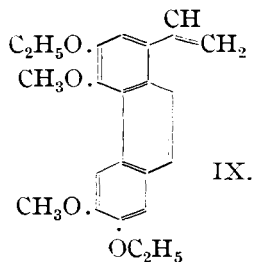
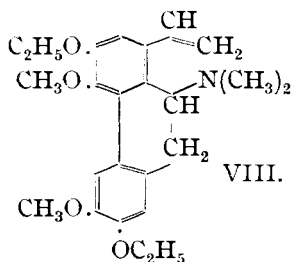
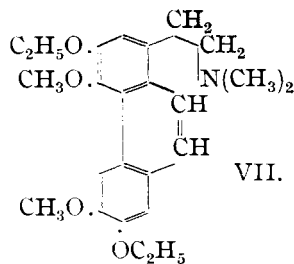
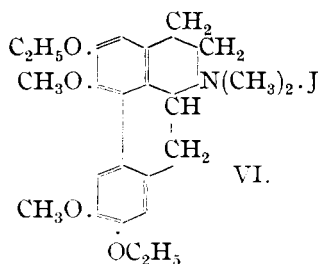
<sup>4)</sup> K. Warnat, B. **58**, 2768 [1925].      <sup>5)</sup> K. Warnat, B. **59**, 85 [1926].

<sup>6)</sup> E. Späth u. K. Tharrer, B. **66**, 583 [1933].

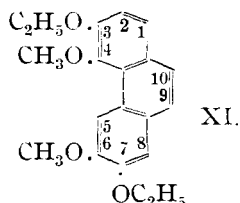
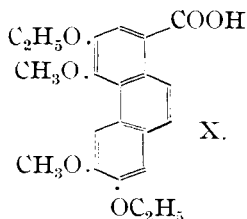
tetanin, in einfacher Weise zu beweisen gestattete; nach der gleichen Methode haben wir auch die Stellung der beiden Phenol-Hydroxyle des Boldins er-



mittelt. Zu diesem Zwecke wurde Boldin mit Diazo-äthan äthylirt und der Diäthyläther mit Jodmethyl in das Jodmethylat VI verwandelt. Das Boldin-diäthyläther-Jodmethylat lieferte mit Silberoxyd die freie quartäre Base, die im Vakuum bei 100° zersetzt wurde. Die Methinbase VII ließ sich im Hochvakuum destillieren und gab in methylalkohol. Lösung mit Jodmethyl ein krystallisiertes Jodmethylat vom Schmp. 252—253°. Daneben trat deutlich Geruch nach Trimethylamin auf unter Bildung eines stickstoff-freien Nebenproduktes, das mit dem im folgenden beschriebenen Endprodukt des Hofmannschen Abbaues identisch war.



Wir vermuten (vergl. aber Warnat<sup>4)</sup>), daß der Isochinolin-Ring nicht nur zu der Methinbase VII, sondern auch unter Bildung von VIII



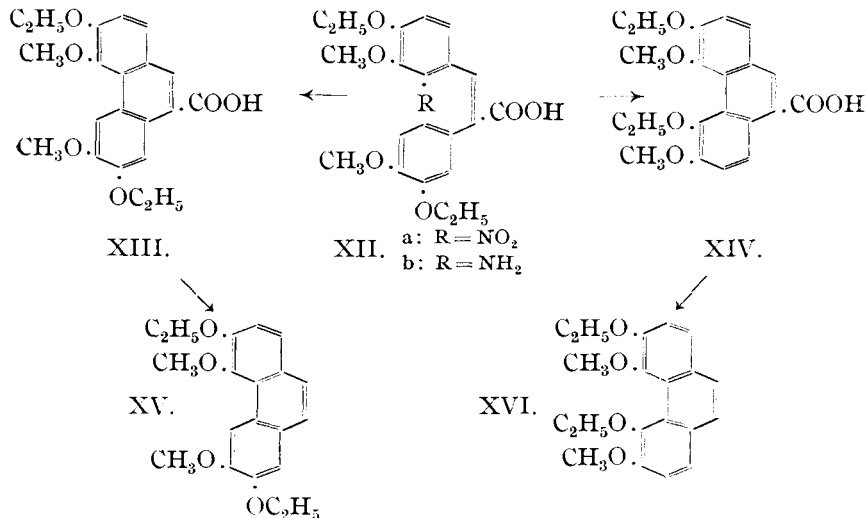
geöffnet wurde; die letztgenannte Verbindung, ein Derivat des 9.10-Dihydro-phenanthrens, scheint uns wohl befähigt, beim Übergang in ihr Jodmethylat leicht Trimethylamin-Jodhydrat abzuspalten, um das aromatische System des Vinyl-phenanthrens IX zu bilden. Das als Hauptprodukt entstehende Jodmethylat vom Schmp. 252—253<sup>0</sup> wurde in äthylalkoholisch-wäßriger Lösung mit Silberoxyd geschüttelt und die Lösung der freien quartären Base im Vakuum eingedampft. Beim Erhitzen des Rückstandes auf 100<sup>0</sup> entstand in guter Ausbeute das Diäthoxy-dimethoxy-vinyl-phenanthren IX vom Schmp. 112—113<sup>0</sup>. Dieses wurde in trockenem Aceton mit Kaliumpermanganat zu der entsprechenden Diäthoxy-dimethoxy-phenanthren-carbonsäure (X) oxydiert, die nach Destillation im Hochvakuum bei 202—203<sup>0</sup> schmolz. Sie konnte durch Kochen mit Chinolin bei Gegenwart von Naturkupfer C<sup>7)</sup> decarboxyliert werden und lieferte ein Diäthoxy-dimethoxy-phenanthren XI vom Schmp. 133—134<sup>0</sup>. Die in den Formeln VI—XI angegebenen Stellungen der Äthoxy- und Methoxygruppen entsprechen der Boldin-Formel II; wenn für das Alkaloid die Formeln III, IV bzw. V zutreffend gewesen wären, wären naturgemäß die Formeln der Abbauprodukte analog abzuändern.

Durch die Synthese mehrerer Diäthoxy-dimethoxy-phenanthrene konnten wir die Entscheidung dieser Frage herbeiführen: Zur Darstellung des 3.7-Diäthoxy-4.6-dimethoxy-phenanthrens wurde 2-Nitro-vanillin<sup>8)</sup> mit Äthyljodid und Natronlauge äthylt und der Äthyläther mit [3-Äthoxy-4-methoxy-phenyl]-essigsäure<sup>6) 9)</sup> zu einer Nitro-stilben-carbonsäure XIIa vom Schmp. 186—187<sup>0</sup> kondensiert. Diese wurde mit Ferrosulfat und Ammoniak<sup>10)</sup> zu der zugehörigen Amino-stilben-carbonsäure (XIIb) reduziert, welche bei 126—127<sup>0</sup> schmolz. Durch Diazotieren in wäßrig-methylalkohol. Schwefelsäure bei 0<sup>0</sup> und Zersetzung der Diazoverbindung mit Naturkupfer C in der Kälte konnte in sehr guter Ausbeute ein Gemisch zweier Diäthoxy-dimethoxy-phenanthren-9-carbonsäuren erhalten werden, die durch ihre verschiedene Löslichkeit in Äther leicht getrennt werden konnten. Die schwerer lösliche Säure vom Schmp. 224—225<sup>0</sup> entstand mit 50%, die leichter lösliche vom Schmp. 193—195<sup>0</sup> mit 19% Ausbeute. Die Säure Schmp. 224—225<sup>0</sup> wurde bei Gegenwart von Naturkupfer C mit

<sup>7)</sup> H. F. Shepard, N. R. Winslow u. J. R. Johnson, Journ. Amer. chem. Soc. **52**, 2083 [1930].    <sup>8)</sup> R. Pschorr u. C. Sumuleanu, B. **32**, 3405 [1899].

<sup>9)</sup> G. Barger, J. Eisenbrand, L. Eisenbrand u. E. Schlittler, B. **66**, 450 [1933].    <sup>10)</sup> R. Pschorr u. G. Knöffler, A. **382**, 50 [1911] u. fr.

Chinolin gekocht und lieferte ein Diäthoxy-dimethoxy-phenanthren vom Schmp. 134–135°, das mit dem Abbauprodukt des Boldin-di-



äthyläthers vollkommen identisch war. Da dieser Verbindung wegen der Synthese nur die Formel XV oder XVI zukommen kann, für das Abbauprodukt aber wegen der Identität des Boldin-dimethyläthers mit Glaucin (I) die Formulierung XVI nicht in Frage kommt, ist Formel XV der richtige Ausdruck der Konstitution des Phenanthrens vom Schmp. 134–135°; damit ist für das Boldin die Formel II mit Sicherheit erwiesen. Den Produkten des Hofmannschen Abbaues des Boldin-diäthyläthers kommt somit die durch die Formelreihe VI–XI vorweggenommene Stellung der Äthoxy- und Methoxygruppen tatsächlich zu.

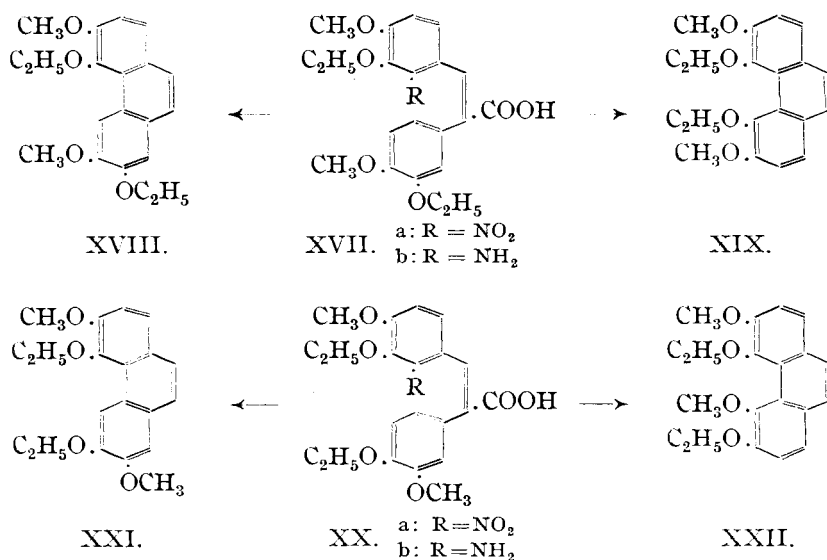
Die Phenanthren-carbonsäure vom Schmp. 224–225° muß die Struktur XIII aufweisen, für ihr Isomeres vom Schmp. 193–195° verbleibt Formel XIV. Die letztgenannte Verbindung wurde ebenfalls mit Chinolin und Naturkupfer C decarboxyliert und lieferte das 3,5-Diäthoxy-4,6-dimethoxy-phenanthren (XVI), das bei 88–88,5° schmolz. Zur weiteren Sicherstellung der Konstitution des Phenanthrens vom Schmp. 134–135° wurde diese Verbindung durch Erhitzen mit rauchender Salzsäure im Einschlußrohr auf 160° verseift und mit Diazo-methan methyliert. Dabei entstand das schon von Kondo und Ochiai<sup>11)</sup> dargestellte 3,4,6,7-Tetramethoxy-phenanthren, das wir durch Verseifung und Rückmethylierung aus dem von uns kürzlich<sup>6)</sup> beschriebenen 7-Äthoxy-3,4,6-trimethoxy-phenanthren darstellten; die Identität der beiden Präparate wurde durch die Bestimmung der Schmelzpunkte und des Misch-Schmelzpunktes bewiesen.

Wir haben noch 4 weitere Diäthoxy-dimethoxy-phenanthrene synthetisiert: 2-Nitro-isovanillin<sup>12)</sup> wurde mit Äthyljodid und Natronlauge

<sup>11)</sup> H. Kondo u. E. Ochiai, A. **470**, 224 [1929].

<sup>12)</sup> R. Pschorr u. W. Stöhrer, B. **35**, 4393 [1902].

äthylirt und der Nitro-isovanillin-äthyläther mit [3-Äthoxy-4-methoxy-phenyl]-essigsäure kondensiert. Die entstandene Nitro-stilben-carbonsäure XVIIa wurde mit Ferrosulfat und Ammoniak zur Amino-stilben-carbonsäure XVIIb reduziert, die bei der Diazotierung und Zersetzung mit Naturkupfer C zwei isomere Phenanthren-carbonsäuren ergab. Die in Äther schwerer lösliche, in größerer Menge entstehende Säure lieferte bei der Decarboxylierung ein Diäthoxy-dimethoxy-phenanthren vom Schmp. 139—140°, das mit dem Abbau-Phenanthren vom Schmp. 133—134° eine deutliche Schmelzpunkts-Depression gab. Da es durch Verseifung mit HCl und Rückmethylierung, wenn auch in sehr schlechter Ausbeute, in 3.4.6.7-Tetramethoxy-phenanthren übergeführt werden konnte, dürfte es als das 4.7-Diäthoxy-3.6-dimethoxy-phenanthren (XVIII) zu bezeichnen sein. Die zweite Phenanthren-carbonsäure war in Äther leichter löslich und schmolz bei 193—195°; ihr Decarboxylierungsprodukt zeigte den Schmp. 126—128° (XIX). Es gab gleichfalls Depression mit dem Abbau-Phenanthren. Schließlich wurde 2-Nitro-isovanillin-äthyläther mit [4-Äthoxy-3-methoxy-phenyl]-essigsäure<sup>6)</sup> zur entsprechenden Nitro-stilben-carbonsäure XXa kon-



densiert. Sie gab bei der Reduktion die Amino-stilben-carbonsäure XXb, aus der beim Phenanthren-Ringschluß zwei isomere Phenanthren-carbonsäuren erhalten wurden. Wir möchten auf Grund unserer Erfahrungen und der Ergebnisse anderer Autoren<sup>13)</sup> der in größerer Menge entstandenen Säure vom Schmp. 165—166° die Struktur der 4.6-Diäthoxy-3.7-dimethoxy-phenanthren-9-carbonsäure und der in geringerer Menge gebildeten Säure vom Schmp. 188—190° die Konstitution der 4.6-Diäthoxy-3.5-dimethoxy-phenanthren-9-carbonsäure zuerteilen.

<sup>13)</sup> So erhielten z. B. Pschorr (B. 37, 1926 [1904]) und Gadamer (Arch. Pharmaz. 249, 680) aus Amino-Laudanosin nicht Corytuberin-dimethyläther, sondern Glaucin.

Durch Decarboxylierung der Säure vom Schmp. 165—166° entsteht das Phenanthren XXI, das bei 96—98° schmilzt, während das aus der Säure vom Schmp. 188—190° gebildete Phenanthren XXII den Schmp. 79—83° aufweist.

Unter der in manchen Fällen bewährten Annahme, daß die Pflanze zunächst unmethylierte Ringsysteme aufbaut, welche erst im weiteren Verlaufe der natürlichen Alkaloid-Synthese methyliert werden, hätte man erwarten dürfen, daß das Boldin durch die Formel IV wiederzugeben sei, da diese Verbindung die sterisch vermutlich am meisten gehinderten Hydroxylgruppen frei enthält; da dies nicht der Fall ist, muß man daran denken, daß als Ausgangsmaterial für die Synthese des Boldins in der Pflanze Stoffe in Betracht kommen, die schon in den entsprechenden Stellungen Methoxylgruppen bzw. Phenol-Hydroxyle enthalten.

### Beschreibung der Versuche.

#### Umwandlung von Boldin in Glaucin; Kaliumpermanganat-Oxydation von Boldin.

Das von der Firma E. Merck (Darmstadt) stammende Alkaloid, das den Schmp. 155—156° korr. aufwies, wurde wiederholt aus Chloroform umgelöst und schließlich im Hochvakuum bei 120° getrocknet. So erhielten wir ein weißes Krystallpulver, das scharf bei 162—163° schmolz.

1.630 mg Sbst.: 2.375 mg AgJ.

$C_{19}H_{21}O_4N$ . Ber.  $OCH_3$  18.95. Gef.  $OCH_3$  19.24.

0.2 g Boldin wurden in absol. Methylalkohol gelöst und mit ätherischer Diazo-methan-Lösung methyliert, das überschüssige Diazo-methan mit Wasser zerstört und der Äther-Lösung die Basen mit 5-proz. HCl entzogen. Die Lösung wurde alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der Äther wurde getrocknet, eingengt und die Lösung mit Glaucin geimpft. Schmp. 117—118°, Mischprobe mit Glaucin (Schmp. 119—120°) 117.5—119°. Der Boldin-dimethyläther wurde schon von Warnat<sup>4)</sup> beschrieben.

0.5 g Boldin wurden in 100 ccm  $\frac{1}{2}$ -proz. KOH gelöst und in kleinen Portionen mit 3-proz. Kaliumpermanganat-Lösung unter Rühren oxydiert. Nach Verbrauch von 110 ccm wurde fast bis zum Sieden erhitzt und nach und nach weitere 25 ccm zugefügt. Dann wurde mit Natriumbisulfid und verd. HCl der Braunstein in Lösung gebracht und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde in verd. Ammoniak aufgenommen, die Oxalsäure mit  $CaCl_2$  gefällt und das Filtrat salzsauer mit Äther extrahiert. Es konnten keine Benzol-carbonsäuren nachgewiesen werden, wie auch Warnat<sup>4)</sup> festgestellt hat.

#### Hofmannscher Abbau des Boldin-diäthyläthers.

3.55 g Boldin wurden in 50 ccm absol. Alkohol gelöst und mit ätherischer Diazo-äthan-Lösung, bereitet aus 21 ccm Nitroso-äthylurethan, über Nacht stehen gelassen. Das überschüssige Diazo-äthan wurde durch Schütteln mit  $H_2O$  entfernt, die Basen mit 5-proz. HCl dem Äther entzogen und die saure Lösung unter Äther alkalisch gemacht. Durch mehrmaliges Ausschütteln erhielten wir 3.9 g Boldin-diäthyläther in Form eines harzigen Rückstandes.

1.727 mg Sbst.: 4.302 mg AgJ. —  $C_{23}H_{29}O_4N$ . Ber. 4.232 mg AgJ.

2.80 g Boldin-diäthyläther wurden in 10 ccm warmen Jodmethyls gelöst und über Nacht stehen gelassen. Nach dem Vertreiben des überschüssigen Jodmethyls wurde der Rückstand wiederholt mit heißem Wasser ausgezogen; beim Erkalten schied sich das Jodmethylat harzig aus. Es wurde ohne weitere Reinigung in etwa 400 ccm heißem Wasser gelöst, auf 40° abgekühlt und mit Silberoxyd (aus 10 g Nitrat) in die freie Base übergeführt. Nach längerem Rühren wurde klar filtriert, im Vakuum eingedampft und der Rückstand 25 Min. auf 100° erhitzt. Beim Behandeln mit Äther ging fast alles in Lösung. Die Methinbase wurde dem Äther mit 5-proz. Salzsäure entzogen, die saure Lösung alkalisch gemacht und ausgeäthert. 2.99 g rohe Methinbase (VII).

1.979 mg Sbst.: 4.656 mg AgJ. —  $C_{24}H_{31}O_4N$ . Ber. 4.679 mg AgJ.

2.80 g der rohen Methinbase wurden in 5 ccm Methylalkohol gelöst und mit 5 ccm Jodmethyl über Nacht stehen gelassen. Nach völligem Vertreiben des Jodmethyls wurde mit kleinen Mengen siedenden Wassers so oft ausgezogen (Rückstand A), bis eine Probe des Auszuges mit NaJ keine Fällung mehr gab. Aus den vereinigten wäßrigen Lösungen wurde mit NaJ-Lösung das ölige Methin-Jodmethylat ausgefällt; es erstarrte beim Rühren krystallinisch. Die Krystallkrusten wurden mit Äther gewaschen und aus heißem Wasser umgelöst. Schmp. im Vakuum-Röhrchen bei 252—253°.

3.797 mg Sbst.: 7.705 mg  $CO_2$ , 2.385 mg  $H_2O$ .

$C_{25}H_{34}O_4NJ$ . Ber. C 55.64, H 6.36. Gef. C 55.34, H 7.03.

Der wasser-unlösliche Rückstand A und der Waschäther enthielten 0.16 g Vinyl-phenanthren IX, welches nach dem Umlösen aus Petroläther bei 112—113° schmolz und mit dem unten beschriebenen Endprodukt des Hofmannschen Abbaues identisch war.

1.58 g Methin-Jodmethylat wurden in heißem Alkohol gelöst, mit heißem Wasser verdünnt und mit Silberoxyd (aus 5 g Silbernitrat) umgesetzt. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand 10 Min. auf 100° erhitzt. Er ging mit Äther fast vollständig in Lösung. 1.05 g 3.7-Diäthoxy-4.6-dimethoxy-1-vinyl-phenanthren (IX). Schmp. nach Umlösen aus Methylalkohol 112—113°.

3.365 mg Sbst.: 9.245 mg  $CO_2$ , 2.110 mg  $H_2O$ .

$C_{22}H_{24}O_4$ . Ber. C 74.96, H 6.87. Gef. C 74.97, H 7.03.

#### Darstellung und Decarboxylierung der 3.7-Diäthoxy-4.6-dimethoxy-phenanthren-1-carbonsäure.

0.8 g der Verbindung IX wurden in 100 ccm trockenem und über  $KMnO_4$  destilliertem Aceton gelöst und in Anteilen von etwa 0.2 g fein gepulvertes  $KMnO_4$  unter ständigem Rühren eingetragen. Nach Verbrauch von insgesamt 1.10 g  $KMnO_4$  (d. i.  $4\frac{1}{2}$  Atome O) wurde abgesaugt und der Braunstein öfters mit verd. heißer NaOH ausgezogen. Das Aceton wurde abgedampft, der Rückstand in Lauge gelöst und zur Entfernung der nicht-sauren Anteile einmal mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Ansäuern wurde mit Äther extrahiert, der Äther getrocknet und abgedampft. 0.52 g 3.7-Diäthoxy-4.6-dimethoxy-phenanthren-1-carbonsäure X, die nach dem Umlösen aus Aceton-Wasser und Destillieren bei 0.01 mm zwischen

220—240<sup>0</sup> Luftbad-Temperatur den Schmp. 202—203<sup>0</sup> im Vak.-Röhrchen aufwies.

3.971 mg Sbst.: 7.715 mg CO<sub>2</sub>, 1.790 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>. Ber. C 68.09, H 5.99. Gef. C 68.52, H 6.53.

0.20 g der Säure X wurden mit 0.5 g Naturkupfer C und 10 ccm Chinolin 30 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Verdünnen mit Äther wurde vom Metall abfiltriert, die Lösung öfters mit verd. HCl und 2-mal mit verd. Lauge ausgeschüttelt, der Äther getrocknet und abgedampft. Bei 0.01 mm und 190—210<sup>0</sup> Luftbad-Temperatur gingen 0.175 g 3.7-Diäthoxy-4.6-dimethoxy-phenanthren (XI) über; Schmp. nach Umlösen aus Äther-Petroläther 133—134<sup>0</sup>.

3.549 mg Sbst.: 9.540 mg CO<sub>2</sub>, 2.285 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 73.58, H 6.80. Gef. C 73.27, H 7.19.

Synthese des 3.7-Diäthoxy-4.6-dimethoxy-phenanthrens (XV) und des 3.5-Diäthoxy-4.6-dimethoxy-phenanthrens (XVI).

25 g 2-Nitro-vanillin<sup>8)</sup> wurden in 120 ccm Alkohol eingetragen und mit 19.2 ccm 30-proz. Lauge in Lösung gebracht. Nach Zusatz von 22.4 g Jodäthyl wurde 3 Stdn. gekocht und dann in 800 ccm Wasser eingegossen. Der bisher unbekannte 2-Nitro-vanillin-äthyläther hatte nach 2-maligem Umlösen aus Alkohol den Schmp. 106—107<sup>0</sup>.

1.924 mg Sbst.: 4.022 mg AgJ. — C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>5</sub>N. Ber. 4.014 mg AgJ.

5 g [3-Äthoxy-4-methoxy-phenyl]-essigsäure<sup>6) 9)</sup> wurden in das Natriumsalz verwandelt und dieses 2 Stdn. bei 100<sup>0</sup> und 1 mm getrocknet. Nach dem Zufügen von 5.4 g 2-Nitro-vanillin-äthyläther und 25 ccm Essigsäure-anhydrid wurde 80 Stdn. auf 115—120<sup>0</sup> erhitzt. Nachdem das Essigsäure-anhydrid im Vakuum entfernt worden war, wurde noch 2-mal mit je 10 ccm Wasser abgedampft. Der Rückstand wurde mit Äther und verd. Ammoniak aufgenommen, kräftig geschüttelt, die wäßrige Schicht angesäuert und mit viel Äther ausgeschüttelt. Der Äther wurde getrocknet und auf 100 ccm eingengt, wobei die Nitro-stilben-carbonsäure XIIa ausfiel. Sie wog nach dem Waschen mit 50 ccm kaltem Äther 4.85 g, d. i. 49% d. Th. Schmp. nach dem Umlösen aus Aceton-Wasser 186—187<sup>0</sup>.

3.259 mg Sbst.: 7.180 mg CO<sub>2</sub>, 1.695 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>O<sub>8</sub>N. Ber. C 60.40, H 5.56. Gef. C 60.09, H 5.82.

2.5 g der Nitro-stilben-carbonsäure XIIa wurden in 55 ccm 5-proz. Ammoniak unter Erhitzen gelöst, in eine heiße Reduktionsmasse aus 11 g Ferrosulfat, 27.5 g H<sub>2</sub>O und 27.5 ccm konz. Ammoniak eingetragen und 30 Min. auf dem Wasserbade erhitzt. Dann wurde abfiltriert und der Niederschlag mehrmals mit ganz verd. Ammoniak ausgekocht. Nach Überschichten der ammoniakalischen Lösung mit Äther wurde die Amino-säure mit HCl vorsichtig in Freiheit gesetzt und ausgeschüttelt. Die Diäthoxy-dimethoxy-amino-stilben-carbonsäure XIIb schmolz nach dem Umkrystallisieren aus absol. Äther + absol. Petroläther bei 126—127<sup>0</sup>. 2.05 g, d. i. 88% d. Th.

2.125 mg Sbst.: 5.169 mg AgJ. — C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>O<sub>6</sub>N. Ber. 5.154 mg AgJ.

1.8 g Amino-säure XIIb wurden in 36 ccm Methylalkohol gelöst, 18 ccm 2-n. Schwefelsäure zugefügt und zwischen —4 und 0<sup>0</sup> mit 8.1 ccm n-Natriumnitrit-Lösung diazotiert. Die dunkelrote Lösung verblieb 15 Min.



im Eise, wurde dann unter kräftigem Umschütteln mit 4.5 g Naturkupfer C in kleinen Anteilen versetzt und nach der Entfärbung kurz auf 70° erwärmt. Dann wurde mit 200 ccm H<sub>2</sub>O verdünnt, ammoniakalisch gemacht, filtriert, angesäuert und mehrmals mit reichlich Äther ausgeschüttelt. Die Äther-Lösung wurde getrocknet, auf 80 ccm eingengt und einige Stunden im Eischrank stehen gelassen. 0.82 g (50% d. Th.) 3.7-Diäthoxy-4.6-dimethoxyphenanthren-9-carbonsäure (schwach orangefarbenes Krystallpulver). Schmp. nach dem Umlösen aus Aceton-Wasser: 224—225°. (XIII). Mutterlauge B.

3.216 mg Sbst.: 8.065 mg CO<sub>2</sub>, 1.735 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>. Ber. C 68.09, H 5.77. Gef. C 68.40, H 6.04.

0.2 g der Phenanthren-carbonsäure XIII wurden mit 0.5 g Naturkupfer C in 10 ccm Chinolin 30 Min. zum Sieden erhitzt, nach dem Abkühlen mit 300 ccm Äther verdünnt, vom Metall abfiltriert, wiederholt mit 8-proz. HCl und 2-mal mit Lauge ausgeschüttelt. Der Äther-Rückstand ging bei 0.01 mm Druck und 200—210° Luftbad-Temperatur über und schmolz nach dem Umlösen aus Äther bei 134—135° (3.7-Diäthoxy-4.6-dimethoxyphenanthren XV). Mischprobe mit dem Abbau-Phenanthren (XI) gab keine Depression. Ausbeute 0.150 g, d. i. 85% d. Th.

3.716 mg Sbst.: 9.980 mg CO<sub>2</sub>, 2.295 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 73.58, H 6.80. Gef. C 73.25, H 6.91.

Die ätherische Mutterlauge B enthielt die in Äther leicht lösliche 3.5-Diäthoxy-4.6-dimethoxyphenanthren-carbonsäure XIV. Sie wurde zur Trockne gebracht und längere Zeit mit Natriumbicarbonat-Lösung stehen gelassen. Nach dem Filtrieren wurde angesäuert und die Säure aus Aceton-Wasser umgelöst. Nach dem Trocknen im Vakuum bei 150° lag der Schmp. bei 193—195°.

1.692 mg Sbst.: 4.300 mg AgJ. — C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>. Ber. 4.292 mg AgJ.

Auch diese Säure konnte mit Chinolin und Naturkupfer C decarboxyliert werden und lieferte das 3.5-Diäthoxy-4.6-dimethoxyphenanthren XVI vom Schmp. 88—88.5°. Es war in Äther löslicher als das oben genannte Isomere.

1.669 mg Sbst.: 4.824 mg AgJ. — C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>. Ber. 4.806 mg AgJ.

#### Synthese des 4.7-Diäthoxy-3.6-dimethoxyphenanthrens und des 4.5-Diäthoxy-3.6-dimethoxyphenanthrens.

11.8 g 2-Nitro-isovanillin<sup>12)</sup> wurde in 150 ccm Alkohol gelöst, die äquivalente Menge NaOH in 10 ccm H<sub>2</sub>O und 13.5 g Jodäthyl zugefügt und 3 Stdn. gekocht. Beim Eingießen in 1200 ccm H<sub>2</sub>O krystallisierte der bisher unbekannte 2-Nitro-isovanillin-äthyläther in einer Menge von 10.6 g (80% d. Th.) aus. Schmp. nach mehrmaligem Umlösen aus Alkohol: 76—77°.

2.055 mg Sbst.: 4.305 mg AgJ. — C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>5</sub>N. Ber. 4.287 mg AgJ.

6.00 g [3-Äthoxy-4-methoxy-phenyl]-essigsäure wurden in das Na-Salz verwandelt, dieses gut getrocknet und mit 6.40 g 2-Nitro-isovanillin-äthyläther und 25 ccm Essigsäure-anhydrid 80 Stdn. auf 110—120° erhitzt. Die Kondensationsprodukte wurden wie oben von nicht-sauren Anteilen befreit, das Säuren-Gemisch mit 40 ccm 5-proz. Ammoniak

in der Hitze gelöst und das beim Erkalten abgeschiedene Ammoniumsalz abgesaugt. Es wurde mit verd. HCl zersetzt, die Nitro-stilben-carbonsäure XVIIa aus Aceton-Wasser umgelöst und bei 140° im Vakuum getrocknet. Schmp. 165—166°. 6.25 g, d. i. 52% d. Th.

3.939 mg Sbst.: 7.365 mg CO<sub>2</sub>, 1.835 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>O<sub>6</sub>N. Ber. C 60.40, H 5.56. Gef. C 60.16, H 6.15.

4 g der Nitro-säure XVIIa wurden in der bei ihrem Isomeren XIIa beschriebenen Weise reduziert. 3.24 g der Amino-stilben-carbonsäure XVIIb, die erst bei längerem Trocknen im Vakuum bei 100° gewichtskonstant wurde. Schmp. aus absol. Äther-Petroläther: 141—142°.

2.9 g der Verbindung XVIIb wurden in der oben beschriebenen Weise in methylalkoholisch-wäßriger Schwefelsäure in der Kälte diazotiert und der Phenanthren-Ringschluß durch Naturkupfer C durchgeführt. Die ätherische Lösung des entstandenen Säuren-Gemisches schied beim Einengen auf 60 ccm die schwerer lösliche 4.7-Diäthoxy-3.6-dimethoxy-phenanthren-9-carbonsäure aus, deren Schmp. nach dem Umlösen aus Benzol bei 208—209° lag.

1.950 mg Sbst.: 4.964 mg AgJ. — C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>. Ber. 4.946 mg AgJ.

Die in Äther leichter lösliche 4.5-Diäthoxy-3.6-dimethoxy-phenanthren-9-carbonsäure schmolz nach dem Umlösen aus Benzol-Petroläther bei 176—178°.

Die Phenanthren-carbonsäure vom Schmp. 208—209° wurde mit Chinolin und Naturkupfer C decarboxyliert und gab das 4.7-Diäthoxy-3.6-dimethoxy-phenanthren XVIII, das nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther bei 139—140° schmolz und mit dem Abbau-Phenanthren (XI) vom Schmp. 133—134° eine deutliche Schmp.-Depression ergab.

Auch die Phenanthren-carbonsäure vom Schmp. 176—178° wurde decarboxyliert; sie gab das 4.5-Diäthoxy-3.6-dimethoxy-phenanthren XIX vom Schmp. 126—128° (aus Äther-Petroläther); mit dem Abbau-Phenanthren (XI) Schmp.-Depression.

4.364 mg Sbst.: 11.770 mg CO<sub>2</sub>, 2.800 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 73.58, H 6.80. Gef. C 73.56, H 7.18.

#### Synthese des 4.6-Diäthoxy-3.7-dimethoxy-phenanthrens und des 4.6-Diäthoxy-3.5-dimethoxy-phenanthrens.

Die Synthese wurde völlig analog zu den oben beschriebenen durchgeführt. Wir beschränken uns hier auf die knappste Darstellung. Aus 3 g [4-Äthoxy-3-methoxy-phenyl]-essigsäure<sup>6)</sup> (Schmp. 118.5—119°) und 3 g 2-Nitro-isovanillin-äthyläther erhielten wir 2.6 g Nitro-stilben-carbonsäure XXa. Schmp. aus Aceton-Wasser 176—177°.

1.995 mg Sbst.: 4.507 mg AgJ. — C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>O<sub>8</sub>N. Ber. 4.491 mg AgJ.

1.41 g dieser Säure lieferten bei der Reduktion 1.28 g Amino-stilben-carbonsäure XXb, die nach dem Umlösen aus absol. Äther-Petroläther bei 158—159° schmolz.

3.410 mg Sbst.: 8.095 mg CO<sub>2</sub>, 2.045 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>O<sub>6</sub>N. Ber. C 65.08, H 6.51. Gef. C 64.74, H 6.71.

Bei der Diazotierung und Zersetzung mittels Naturkupfer C entstanden aus 1.28 g der Verbindung XXb zwei isomere Phenanthren-carbonsäuren. Ihre ätherische Lösung wurde auf 60 ccm eingengt. Wir erhielten 0.47 g der schwerer löslichen Fraktion, die nach dem Umlösen aus Benzol und gutem Trocknen bei 165–166° schmolz.

2.185 mg Sbst.: 5.556 mg AgJ. —  $C_{21}H_{22}O_6$ . Ber. 5.544 mg AgJ.

In der Mutterlauge verblieb die leichter lösliche Säure; 0.10 g, Schmp. nach dem Umlösen aus Benzol-Petroläther 188–190°.

3.503 mg Sbst.: 8.825 mg  $CO_2$ , 1.985 mg  $H_2O$ .

$C_{21}H_{22}O_6$ . Ber. C 68.09, H 5.93. Gef. C 68.71, H 6.34.

Die Säure vom Schmp. 165–166° ergab bei der Decarboxylierung eine Verbindung, der wir, wie im allgemeinen Teil ausgeführt, die Formel des 4.6-Diäthoxy-3.7-dimethoxy-phenanthrens (XXI) zuerteilen wollen. Schmp. aus Äther-Petroläther 96–98°.

Das Decarboxylierungs-Produkt der Säure vom Schmp. 188–190° schmolz nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther bei 79–83°; es ist das zweite mögliche Isomere, vermutlich das 4.6-Diäthoxy-3.5-dimethoxy-phenanthren (XXII).

1.840 mg Sbst.: 5.315 mg AgJ. —  $C_{20}H_{22}O_4$ . Ber. 5.296 mg AgJ.

## 190. Ernst Späth und Karl Klager: Über pflanzliche Fischgifte, IV. Mittel.: Die Konstitution des Oxy-peucedanins (aus *Imperatoria Ostruthium*).

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

(Eingegangen am 19. Mai 1933.)

In Fortsetzung unserer Untersuchungen über pflanzliche Fischgifte<sup>1)</sup> haben wir uns auch mit der Konstitution des Oxy-peucedanins beschäftigt. Es ist als Bestandteil der seinerzeit vielfach als Arzneimittel verwendeten Meisterwurz (*Radix Imperatoriae*, in der Schweiz heute noch officinell) interessant und wegen seiner leichten Isolierbarkeit und seiner charakteristischen Eigenschaften früh aufgefunden und untersucht worden<sup>2)</sup>. Für Fische ist das Oxy-peucedanin giftig<sup>3)</sup>. Da die älteren Untersuchungen in einer vor mehr als Jahresfrist erschienenen Arbeit von Butenandt und Marten<sup>4)</sup> recht ausführlich besprochen wurden, beschränken wir uns hier nur auf die für die Konstitution wichtigsten Ergebnisse der früheren Autoren.

Herzog und Krohn<sup>5)</sup> haben dem Oxy-peucedanin die durch Molekulargewichts-Bestimmungen gestützte Formel  $C_{13}H_{12}O_4$  zugeschrieben. Sie fanden, daß dieser Naturstoff unter dem Einfluß von verd. Schwefelsäure in ein Isomeres (Iso-oxypeucedanin) umgelagert wird, daß er ferner durch 1-proz. Oxalsäure Wasser addiert unter Bildung von Oxypeucedanin-

<sup>1)</sup> E. Späth u. O. Pesta, B. **66**, 754 [1933].

<sup>2)</sup> O. L. Erdmann, Journ. prakt. Chem. **16**, 42 [1839]; F. Bothe, Journ. prakt. Chem. **46**, 371 [1849]; G. Heut, A. **176**, 70 [1875]; A. Jassoy u. P. Haensel, Arch. Pharmaz. **236**, 690 [1898].

<sup>3)</sup> L. Prieß, C. **1911**, II 95.

<sup>4)</sup> A. Butenandt u. A. Marten, A. **495**, 187 [1932].

<sup>5)</sup> J. Herzog u. D. Krohn, Arch. Pharmaz. **246**, 414 [1908], **247**, 553 [1909].