

Herrn Professor Dr. H. Erlenmeyer danke ich für die Überlassung der Apparatur zur Messung der Basendissoziationskonstanten.

Die Analysen wurden zum grössten Teil im mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft ausgeführt.

### Zusammenfassung.

Es wurden eine Reihe von Isochinolinpseudobasen mit o-Nitrotoluolderivaten kondensiert und dabei festgestellt, dass die Beschaffenheit beider Komponenten einen bestimmenden Einfluss auf die Ausbeuten an Reaktionsprodukt ausübt. Es wird eine Erklärung dafür gegeben, dass unter Umständen die Kondensation überhaupt nicht eintritt.

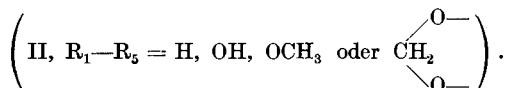
Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

### 152. Über die Konstitution des Isothebains<sup>1) 2)</sup>

von E. Schlittler und Joh. Müller.

(4. V. 48.)

Der in unsren Gärten angepflanzte, wild jedoch hierzuland nicht vorkommende Papaver orientale L. enthält als Hauptalkaloid Isothebain<sup>3)</sup>, ein Aporphinalkaloid. Aporphinalkaloide sind dihydrierte Phenanthrenderivate (II, Ring A, C, B), in welche noch ein Tetrahydropyridinring (Ring D) eingebaut ist. Man kennt heute etwa 20 bis 25 solcher Aporphinbasen, die sich durch die Verschiedenheit der Substituenten R<sub>1</sub>–R<sub>5</sub> unterscheiden



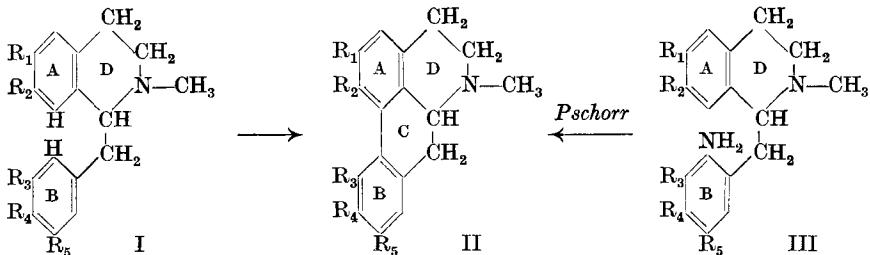
In der Natur entstehen Aporphinalkaloide wahrscheinlich durch H<sub>2</sub>-Entzug aus papaverinähnlichen Basen (I)<sup>4)</sup>. Synthetisch sind entweder solche Aporphinbasen selbst oder deren Methyläther nach der Pschorr'schen Phenanthrensynthese durch Diazotieren der Aminogruppe im Tetrahydroisochinolinderivat III erhalten worden.

<sup>1)</sup> Diese Arbeit bildet den III. Teil der Diss. Joh. Müller, Basel 1948.

<sup>2)</sup> Teil I, Helv. 31, 914 (1948); Teil II, s. vorgehende Arbeit.

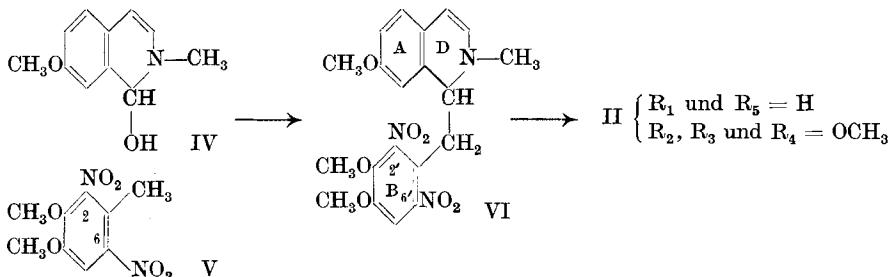
<sup>3)</sup> J. Gadamer und W. Klee, Arch. Pharm. 252, 211 (1914).

<sup>4)</sup> R. Robinson, Soc. 111, 876 (1917).



Die für den Phenanthrenringschluss nötigen Tetrahydroisochinolinverbindungen werden gewöhnlich durch eine *Bischler-Napieralski*-Synthese dargestellt. Es gibt nur wenige Fälle<sup>1)</sup>, wo nicht nach diesem Verfahren gearbeitet werden kann. Zu diesen Ausnahmen gehört auch der Isothebamethyläther (II,  $R_1=R_5=H$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4=OCH_3$ ). So haben *Gulland* und Mitarbeiter vergebens versucht, einen Körper III darzustellen mit  $R_1$  und  $R_5=H$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4=OCH_3$ <sup>2)</sup>. Es hat sich nämlich gezeigt, dass, falls  $R_1=H$ , die Aktivierung des zu diesem Wasserstoffparaständigen Wasserstoffs ungenügend ist und ein Isochinolinringschluss nicht eintreten kann (vgl. Formeln VI und VII bei 1)).

Man kann aber auch zu einem Tetrahydroisochinolinkörper vom Typ III gelangen, wenn man die Pseudobase aus Isochinolin-jodmethyletat mit o-Nitrotoluol kondensiert und anschliessend den Dihydro-isoquinolring und die Nitrogruppe reduziert. Auf diesem Weg haben *Gadamer*, *Oberlin* und *Schoeler*<sup>3)</sup> das Aporphin selbst (*II*, R<sub>1</sub> bis R<sub>5</sub>=H) dargestellt. In der vorhergehenden Arbeit<sup>4)</sup> haben wir eine Reihe derartiger Kondensationen durchgeführt. Wir nahmen damals an, daß es zur Synthese des Isothebainmethyläthers (*II*, R<sub>1</sub> und R<sub>5</sub>=H, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub>=OCH<sub>3</sub>) möglich sei, die Pseudobase aus 7-Methoxy-isoquinolin-jodmethyletat (*IV*) und 2,6-Dinitro-3,4-dimethoxy-toluol (*V*) miteinander zu kondensieren. Durch partielle Reduktion der Nitrogruppe in Stellung 6' (*VI*)<sup>5)</sup> wäre es dann möglich gewesen, zu einem Produkt *III* (R<sub>1</sub> und R<sub>5</sub>=H, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub>=OCH<sub>3</sub>) zu gelangen, das nach *Pschorr* auf dem üblichen Weg in ein Phenanthrenderivat übergeführt werden könnte.



In der vorangehenden Arbeit wurden solche Versuche angestellt, sie führten aber nicht zum Ziel.

# Neue Versuche zur Synthese des Isothebainmethyläthers.

Schon vor Jahren hat der eine von uns vorgeschlagen<sup>6</sup>), entsprechend substituierte Desoxybenzoine mit Aminoacetal zu kon-

<sup>1)</sup> Vgl. Helv. 31, 914 (1948) (erste Arbeit).

<sup>2)</sup> R. K. Callow, J. M. Gulland und D. R. Haworth, Soc. 1929, 1444.

<sup>3)</sup> Arch. Pharm. **263**, 81 (1925).

<sup>4)</sup> Vgl. Hely. **31**, 1111 (1948) (zweite Arbeit).

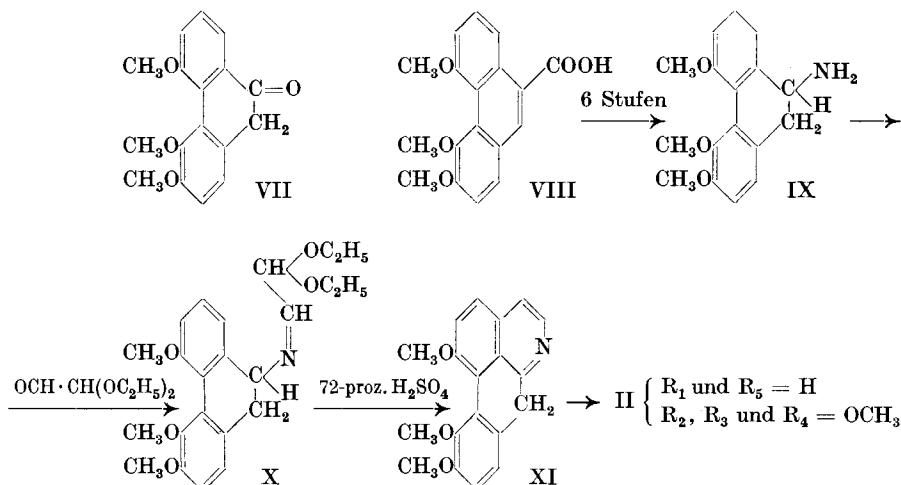
<sup>5)</sup> Vgl. *M. Oberlin*, Arch. Pharm. **263**, 665 (1925).

<sup>6)</sup> E. Schlittler, Diss. Edinburgh 1934.

densieren, durch eine *Pomeranz-Fritsch-Synthese*<sup>1)</sup> einen Körper von der Formel VI (Ring B: 6'-Stellung H statt NO<sub>2</sub>; Ring D:tetrahydriert) aufzubauen und anschliessend den Ringschluss zum Phenanthrenderivat durchzuführen. Die Darstellung von unsymmetrisch substituierten Methoxynitrobenzoinen ist aber nicht leicht und wir haben diese Versuche resultatlos bald wieder abgebrochen<sup>2)</sup>.

Damit waren die bis jetzt bekannten Möglichkeiten zur Synthese des Isothebainmethyläthers erschöpft. Da auf keinem Weg ein Isochinolinringsystem aufgebaut werden konnte, das anschliessend in ein Phenanthrenderivat überzuführen war, haben wir uns Synthesen zugewandt, bei welchen zuerst das Phenanthrenringsystem (II, Ring A, C, B) und erst anschließend der Tetrahydropyridinring D aufgebaut wird. Von einem 3,4,5,-Trimethoxy-dihydrophenanthron-(9) (VII) auszugehen schien uns wenig versprechend, da dieser Körper wohl unter Aromatisierung in der 9-Oxyphenanthrenform reagiert. Auch ist es schwierig, ein derartiges, unsymmetrisches Molekül darzustellen.

Wenn der Tetrahydropyridinring in der richtigen Stellung in das Molekül eingebaut werden soll, so ist es notwendig, dass sein Stickstoffatom bereits am Phenanthrenring in der richtigen Lage vorliegt; zur Einführung der fehlenden zwei Kohlenstoffatome muss dann irgend ein passendes Agens gefunden werden, das befähigt ist, den Pyridinring D zu schliessen. Wir haben zuerst versucht, 3,4,5-Trimethoxyphenanthren-9-amin mit Bromacetal, Br-CH<sub>2</sub>-CH(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, zu kondensieren, es wurden dabei aber nur rotbraune Schmieren erhalten<sup>3)</sup>.



<sup>1)</sup> Vgl. Helv. **31**, 914 (1948) (erste Arbeit).

<sup>2)</sup> Vgl. J. M. Gulland, R. D. Haworth, C. J. Virden und R. K. Callow, Soc. **1929**, 1668.

<sup>3)</sup> Vgl. I. Allen und J. S. Buck, Am. Soc. **52**, 310 (1930).

Dann sind wir vom 3,4,5-Trimethoxy-dihydrophenanthren-9-amin (IX) ausgegangen, haben dieses mit Glyoxal-semiacetal<sup>1)</sup>,  $\text{OCH}-\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ , zu einer *Schiffsschen* Base X kondensiert und hofften, durch einen Ringschluss nach *Pomeranz-Fritsch* zu einem Aporphin XI zu gelangen.

Das Ausgangsmaterial für diese Synthese war die 3,4,5-Tri-methoxy-phenanthren-9-carbonsäure (VIII)<sup>2)</sup>, die über sechs Stufen mit einer Totalausbeute von ca. 45% leicht in das von uns benötigte Amin IX übergeführt werden konnte. Es wurde dabei zuerst die 9,10-Doppelbindung des Phenanthreinrings mit Natriumamalgam hydriert und die substituierte Dihydrophenanthren-9-carbonsäure nach *Curtius* abgebaut.

Die *Schiffssche* Base X wurde mit 75% Ausbeute als farbloses Öl vom Sdp. 140—150°/0,05 mm (Molekularkolben) erhalten. Beim Versuch, den Ringschluß in 72-proz. Schwefelsäure durchzuführen, trat statt der üblichen rotbraunen eine intensiv schwarzgrüne Färbung der Reaktionslösung ein, die beim Verdünnen mit drei Volumen Wasser nach gelborange umschlug. Mehr als 50% der erhaltenen Körper waren phenolischer Natur; diese wurden durch Ausschütteln mit starkem Alkali (*Claisen-Lauge*) entfernt. Der nichtphenolische Anteil wurde dann an Aluminiumoxyd chromatographiert. Man erhielt in 7-proz., resp. 4-proz. Ausbeute (bezogen auf den erwarteten Körper XI) zwei krystallisierte Verbindungen, deren Analysenwerte aber nicht auf die Formel XI stimmten.

Die zuerst eluierte Substanz (Base „228“) besteht aus blassgelben rhombischen Prismen, die sich bei 220° dunkel färben, bei 225° weich werden und bei 228° zu schwarzen Tropfen zerfliessen. Eine Molekulargewichtsbestimmung (nach *Rast*) konnte nicht durchgeführt werden, da sich die Substanz beim Schmelzpunkt des Camphers zerstzte und in Exalton nicht löslich war. Die Base „228“ ist nicht-phenolisch (unlöslich in *Claisen-Lauge*) und enthält, berechnet auf das Molekulargewicht 292 (statt 307 für XI), drei Methoxylgruppen. Sie ist in Äther und Äthanol ziemlich schwer löslich, leichter in Benzol und Aceton, sehr gut in Chloroform. 0,1-n. Salzsäure löst die Base leicht unter orangegelber Färbung. Mit Jodmethyl in Chloroform werden dunkelbraune Nadeln gebildet, die bei ungefähr 230° schmelzen. Das Pikrat ist gelb und schmilzt unter Schwarzfärbung bei 202 bis 204°. Bei der katalytischen Hydrierung mit  $\text{PtO}_2$  in Eisessig wurden, berechnet auf das Molekulargewicht 307, rasch ein Mol  $\text{H}_2$  und langsam ein weiteres halbes Mol  $\text{H}_2$  aufgenommen. Weder das Hydrierungsprodukt, noch sein Pikrat konnten krystallisiert erhalten werden. Trotzdem bis heute noch kein Körper mit dem Ringsystem

<sup>1)</sup> Vgl. Helv. **31**, 914 (1948) (erste Arbeit).

<sup>2)</sup> R. Pschorr, A. **391**, 40 (1912).

von XI bekannt ist, kann auf Grund der oben angeführten Eigenchaften mit ziemlicher Sicherheit gesagt werden, dass es sich nicht um die gesuchte Verbindung handelt. Diese müsste wahrscheinlich farblos sein und könnte als Triphenoläther kaum über 150° — aber unzersetzt — schmelzen.

Die erstaunlichen Eigenschaften dieser Base veranlassten uns, das Absorptionsspektrum zu bestimmen<sup>1)</sup>, um vielleicht daraus einen Anhaltspunkt für die Konstitution zu erhalten. Es treten vier Absorptionsmaxima auf:

Wellenlänge 2520 Å	$\log \epsilon = 4,4$
2830 Å	4,05
3700 Å	4,05
4520 Å	2,4

Wie zu erwarten, liegt ein Maximum im Bereich des sichtbaren Lichtes.

Isothebain zeigt, wie alle Aporphinalkaloide des Corytuberintyps ein Maximum bei 3720 Å<sup>2)</sup>), was zur Vermutung Anlass gibt, dass diese Wellenlänge auf die beiden Substituenten in Ring B zurückzuführen ist. Papaverin und Berberin, die beide vollaromatische Stickstoffringe besitzen, weisen wie unsere Base ebenfalls mehrere Maxima auf<sup>3)</sup> (Papaverin bei 3125, 3550, 4050 Å; Berberin bei 2300, 2900, 3700, 4300 Å), ihre Tetrahydroderivate (Ring D) dagegen nur eines (bei ca. 3550 Å). Ob das Auftreten mehrerer Maxima bei unserer Substanz auf eine gleiche Struktur hindeutet, ist wegen des spärlichen Vergleichsmaterials in der Literatur nicht eindeutig zu entscheiden.

Die zweite Verbindung (Base „176“), goldgelbe Nadeln vom Smp. 175—176° (unzersetzt) oder sechsseitige Tafeln vom Smp. 179°, wird mit Benzol-Chloroform eluiert und ist ein Phenol. Sie ist in Claisen-Lauge ziemlich schwer löslich und deswegen von der ersten Substanz durch Ausschütteln mit dieser Lauge nicht völlig abtrennbar. In Äther und Äthanol ist sie etwas leichter löslich als die Base „228“; aber sie ist sehr lufempfindlich. Wir nahmen ursprünglich an, dass es sich um einen Körper handle, der durch partielle Abspaltung von Methylgruppen aus XI entstanden sei, doch konnten wir aus den Verbrennungswerten keine entsprechende Formel berechnen.

Es ist uns somit nicht gelungen, den Methyläther des Isothebains synthetisch darzustellen und damit die von *Gadamer* und *Klee* aufgestellte Konstitutionsformel durch Synthese zu beweisen.

<sup>1)</sup> Die Bestimmung wurde im Mikroanalytischen Laboratorium der ETH. Zürich (Leitung *W. Manser*) durchgeführt.

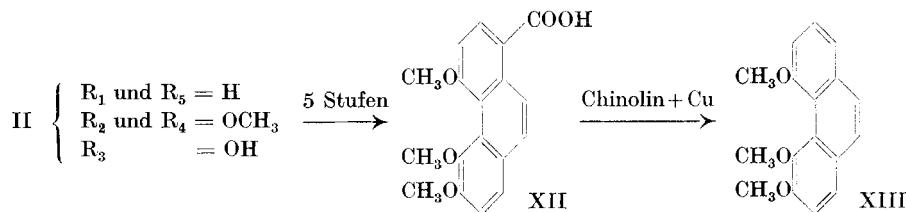
<sup>2)</sup> *A. Girardet*, Soc. 1931, 2630.

<sup>3)</sup> *Z. Kitasato*, Acta Phytochimica, 3, 229 (1927).

## Festlegung der Isothebain-Konstitution durch Abbau seines Methyläthers.

Der *Hofmannsche* Abbau des Isothebains ist bereits von *Klee*<sup>1)</sup> durchgeführt worden (über die einzelnen Stufen siehe dort). Er hat sein Produkt jedoch nicht mit dem synthetischen Körper identifizieren können. Immerhin haben ihn die Resultate seiner Versuche dazu geführt, für das Isothebain die richtige Konstitutionsformel aufzustellen, was wir im folgenden nun einwandfrei bewiesen haben.

Aus Wurzeln von Papaver orientale haben wir erneut Isothebain dargestellt und konnten ohne Schwierigkeiten einige Gramm dieser Base erhalten. Der Methyläther des Isothebains wurde nach der Vorschrift von *Klee* über fünf Stufen zur 3,4,5-Trimethoxy-phenanthren-8-carbonsäure (XII) abgebaut, die den von *Klee* bestimmten Smp. 170—171° besass. Im Gegensatz zu seinen Versuchen ist uns die Decarboxylierung dieser Säure mit Chinolin und Kupferpulver leicht gelungen und wir haben derart das 3,4,5-Trimethoxy-phenanthren (XIII) (farblose Nadeln, Smp. 78,5°) erhalten. Der freie Kohlenwasserstoff und das Pikrat (rostrote Nadeln, Smp. 159°) erwiesen sich in der Mischprobe als identisch mit dem synthetischen Produkt, das wir durch Decarboxylierung der Phenanthren-9-carbonsäure VIII erhalten hatten.



### Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert. Fehlergrenze ± 2°.

#### A. Versuch zur Synthese des 3,3',4'-Trimethoxy-2'-nitrodesoxybenzoins aus 3-Methoxy-benzoylessigester<sup>2)</sup> und 2-Nitro-3,4-dimethoxy-brombenzol.

##### 1. Darstellung von 2-Nitro-3,4-dimethoxy-brombenzol durch Silbersalzabbau<sup>3)</sup> der 2-Nitroveratrumsäure<sup>4).</sup>

Zu der Suspension von 5 g wasserfreiem Silbersalz der Carbonsäure in 20 cm<sup>3</sup> siedendem Tetrachlorkohlenstoff wurden 2,7 g Brom in 5 cm<sup>3</sup> CCl<sub>4</sub> tropfenweise zugegeben. Die Reaktion verlief unter starker Kohlensäureentwicklung. Zuletzt wurde noch eine halbe

<sup>1)</sup> Arch. Pharm. **252**, 247 (1914).

<sup>2)</sup> K. Kindler und W. Peschke, Arch. Pharm. **271**, 438 (1933).

<sup>3)</sup> Vgl. W. Bockemüller und F. W. Hoffmann, A. **519**, 165 (1935); A. Lüttringhaus und D. Schade, B. **74**, 1565 (1941); H. Hunsdiecker, B. **75**, 291 (1942).

<sup>4)</sup> R. Pschorr und C. Sunuleanu, B. **32**, 3409 (1899); I. J. Pisovschi, B. **43**, 2140 (1910).

Stunde weitergekocht, dann vom gebildeten Silberbromid abfiltriert und eingeengt. Aus dem braunen Öl schieden sich Krystalle der unzersetzten Carbonsäure und eines Nebenproduktes ab. Sie wurden mit wenig Äther angerieben und abfiltriert. Das eingedampfte Filtrat ging bei der Destillation zur Hauptsache bei 125°/0,5 mm als farbloses Öl über, das beim Anreiben erstarrte. Aus Äther-Petroläther erhält man farblose Nadeln vom Smp. 46—47°. Ausbeute 1 g (= 25% der Theorie).

Zur Analyse wurde 5 Stunden bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

3,383 mg Subst. gaben 4,58 mg CO<sub>2</sub> und 1,00 mg H<sub>2</sub>O  
3,923 mg Subst. verbr. 2,22 cm<sup>3</sup> AgNO<sub>3</sub> (f = 0,555)

C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub> NBr	Ber. C 36,66	H 3,08	Br 30,49%
	Gef. , , 36,95	, , 3,31	, , 31,38%

## 2. 2-Nitro-3,4-dimethoxy-brombenzol durch Sandmeyer-Reaktion mit 2-Nitro-3,4-dimethoxyanilin.

### a) Abbau der 2-Nitroveratrumsäure nach Curtius-Nägeli<sup>1)</sup>.

Aus dem mittels Thionylchlorid erhaltenen Carbonsäurechlorid (farblose Nadeln, Smp. 87—88°) wurde mit aktiviertem Natriumazid<sup>2)</sup> das Säureazid dargestellt. Das daraus durch Erhitzen und Abdestillieren des Benzols erhaltene Isocyanat wurde mit 25-proz. Kalilauge verseift (eine halbe Stunde bei 90°). Ausbeute an Amin: 80% der Theorie. Es bildet aus Äthanol-Wasser orangefarbene Nadeln vom Smp. 69—70°.

Zur Analyse wurde zwei Stunden bei 40° im Hochvakuum getrocknet.

2,769 mg Subst. gaben 351 mm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°, 738 mm)  
C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> Ber. N 14,14 Gef. N 14,15%

### b) Hofmann'scher Abbau der Säure (nach Pisovschi<sup>3)</sup>).

Rote lanzettförmige Nadeln des Amins, Smp. 74°, wurden mit 85% Ausbeute erhalten.

### c) 2-Nitro-3,4-dimethoxy-brombenzol<sup>4)</sup>.

Zu einer Mischung von 6 cm<sup>3</sup> konzentrierter Schwefelsäure und 40 cm<sup>3</sup> Wasser wurden 7 g Amin gegeben; die erhaltene Suspension des ziemlich schwer löslichen Aminsulfats wurde mit Eiswasser gekühlt und bei 5—10° mit 2,8 g Natriumnitrit in 5 cm<sup>3</sup> Wasser diazotiert. Die Reaktion (sichtbar durch die Auflösung des Aminsulfats) verlief sehr langsam und war erst nach zwei Stunden beendet. Nach dem Filtrieren wurde die Diazoniumlösung in die siedende Lösung von HBr—CuBr (bereitet aus 2,5 g krystallisiertem Kupfersulfat, 0,8 g Kupferpulver, 6 g Natriumbromid, 0,6 cm<sup>3</sup> konzentrierter H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und 40 cm<sup>3</sup> Wasser<sup>4)</sup> eingetropft. Nachdem die Lösung noch eine halbe Stunde gekocht worden war, wurde das Nitrobrombenzol durch Ätherextraktion und Hochvakuumdestillation isoliert.

Smp. 47°, Ausbeute 5,5 g (= 60% der Theorie).

## 3. Versuch zur Kondensation der beiden Komponenten.

Die Reaktion wurde mit Natrium in Diäthylcarbonat (entsprechend<sup>5)</sup>) durchgeführt. Es resultierte bei der Aufarbeitung ein grosser Teil des ursprünglichen Bromids, wenig Benzoylessigester und viel m-Methoxybenzoësäure (Smp. 107—108°).

<sup>1)</sup> Helv. **12**, 232 (1929); **16**, 349 (1933).

<sup>2)</sup> J. Nelles, B. **65**, 1345 (1932).

<sup>3)</sup> R. Pschorr und C. Sumuleanu, B. **32**, 3409 (1899); I. J. Pisovschi, B. **43**, 2140 (1910).

<sup>4)</sup> Vgl. die Vorschrift B. V. Samant, B. **75**, 1010 (1942).

<sup>5)</sup> V. H. Wallingford, M. A. Thorpe und A. H. Homeyer, Am. Soc. **64**, 580 (1942).

## B. Versuch zur Synthese des Isothebainmethyläthers.

### 1. Darstellung von 3, 4, 5-Trimethoxy-phenanthren-9-carbonsäure.

Es wurde die von *Pschorr*<sup>1)</sup> angegebene Methode mit geringen Abänderungen angewandt. Darnach erhielten wir aus 3-Methoxy-benzaldehyd mit Brom in Chloroform fast quantitativ den 3-Methoxy-6-brom-benzaldehyd. Dieser ergab mit Hippursäure und Natriumacetat in Acetanhydrid erwärmt das gelbe Azlacton (ca. 60% der Theorie), das durch alkalische Verseifung in eine Gemisch von Benzoësäure und 3-Methoxy-6-bromphenyl-brenztraubensäure überging.

*Pschorr* hatte zuerst die Phenylbrenztraubensäure zur Phenylessigsäure oxydiert und dann die beiden Säuren durch fraktionierte Destillation ihrer Äthylester getrennt. Dabei hatte er die entsprechende Phenylessigsäure in einer Ausbeute von 56% erhalten.

Entsprechend einer neueren Vorschrift von *Haworth, Perkin* und *Rankin*<sup>2)</sup> nahmen wir die Trennung direkt mit der Brenztraubensäure vor. Die alkalische Lösung der Azlacton-Hydrolyse wurde gekühlt, mit Salzsäure der größte Teil der Lauge neutralisiert und darauf bis zur Sättigung und sauren Reaktion SO<sub>2</sub> eingeleitet, wobei die Benzoësäure ausfiel und abfiltriert wurde. Das Filtrat, das die Bisulfitverbindung der Brenztraubensäure enthielt, wurde mit Salzsäure stark sauer gemacht und mehrere Stunden auf dem Wasserbad erwärmt, worauf beim Abkühlen die Brenztraubensäure beinahe rein auskrystallisierte. Sie wurde mit Wasserstoffperoxyd zur 3-Methoxy-6-brom-phenylessigsäure oxydiert (Ausbeute über 80% der Theorie).

$\alpha$ -[3-Methoxy-6-bromphenyl]-2-nitro-3, 4-dimethoxy-zimtsäure wurde durch Kondensation des Natriumsalzes der Phenylessigsäure mit 2-Nitro-3,4-dimethoxy-benzaldehyd<sup>3)</sup> in Acetanhydrid bei 100—105° erhalten (Ausbeute ca. 60% der Theorie). Sie wurde mit Eisen(II)-sulfat in ammoniakalischer Lösung zur entsprechenden Aminozimtsäure reduziert (Ausbeute ca. 75% der Theorie). Es wurde dann in schwefelsaurer Lösung deren Diazoniumverbindung durch Schütteln mit Kupferpulver in die 3, 4, 5-Trimethoxy-8-brom-phenanthren-9-carbonsäure übergeführt (Ausbeute 35%, in einem Fall bis 50% der Theorie). Diese Säure liess sich mit verkupfertem Zinkstaub<sup>4)</sup> in wässrig-alkoholischer Natronlauge gut zur 3, 4, 5-Trimethoxy-phenanthren-9-carbonsäure entbromieren (Ausbeute 75% der Theorie). Der Schmelzpunkt dieser Säure (nach *Pschorr* 234°, unkor.) wurde von uns zu 239,5° bestimmt.

Es wurde festgestellt, dass die Gesamtausbeute über alle Stufen auf nahezu 10% der Theorie (bezogen auf 3-Methoxybenzaldehyd) erhöht werden konnte, wenn die wässrigen Lösungen mit Kochsalz gesättigt wurden.

### 2. 3, 4, 5-Trimethoxy-phenanthren-9-amin durch *Curtius*-Abbau.

Es wurde im wesentlichen die Methode von *Pschorr* für den Abbau der Phenanthren-9-carbonsäure<sup>5)</sup> und der 3,4-Dimethoxy-phenanthren-8-carbonsäure<sup>6)</sup> benutzt.

#### a) 3, 4, 5-Trimethoxy-phenanthren-9-carbonsäuremethylester.

Der Ester wurde durch Zugabe eines Überschusses von ätherischer Diazomethanlösung zur festen Säure fast quantitativ erhalten. Einige Tropfen Methanol beschleunigen die Reaktion. Er bildet aus Äthanol-Wasser farblose Nadeln vom Smp. 125,5°.

<sup>1)</sup> *R. Pschorr*, A. **391**, 40 (1912).

<sup>2)</sup> *R. D. Haworth, W. H. Perkin* und *J. Rankin*, Soc. **125**, 1693 (1924); *G. Barger, J. Eisenbrand, L. Eisenbrand* und *E. Schlittler*, B. **66**, 453 (1933).

<sup>3)</sup> *R. Pschorr* und *C. Sumuleanu*, B. **32**, 3405 (1899).

<sup>4)</sup> Nach *A. Wohl*, DRP. 84891, Frdl. IV, 46.

<sup>5)</sup> *R. Pschorr* und *J. Schröter*, B. **35**, 2726 (1902).

<sup>6)</sup> *R. Pschorr, H. Einbeck* und *O. Spangenberg*, B. **40**, 1998 (1907).

## b) Hydrazid.

2,1 g Methylester wurden mit 3,5 cm<sup>3</sup> Äthanol und 5 cm<sup>3</sup> Hydrazinhydrat zwei Stunden im Ölbad von 130—140° am Rückfluss gekocht. Aus der fast farblosen Lösung kry stallisierte beim Abkühlen das Hydrazid in farblosen Nadeln. Ausbeute 1,90 g (= 90% der Theorie). Smp. 198—199°, aus Äthanol.

Zur Analyse wurde 2 Stunden bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

3,10 mg Subst. gaben 236 mm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 745 mm)  
 $C_{18}H_{18}O_4N_2$  Ber. N 8,58 Gef. 8,60%

c) Azid nach <sup>1)</sup>.

Es wurde in die durch rasches Abkühlen einer Lösung von 1,90 g Hydrazid in 6 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Äthanol erhaltene Suspension kurze Zeit gasförmige Salzsäure eingeleitet und dann unter Kühlung und Röhren langsam 1,4 cm<sup>3</sup> Amylnitrit zugegeben. Dabei trat zu erst Lösung und nach kurzer Zeit (beim Anreiben) die Abscheidung des gelblich gefärbten Azids ein. Dieses musste hier isoliert werden, da das Urethan nicht aus dem rohen Reaktionsgemisch krystallisierte. Ausbeute 1,75 g (= 89% der Theorie). Es beginnt bei 74° unter Gasentwicklung zu schmelzen.

## d) 3, 4, 5-Trimethoxy-phenanthren-9-urethan.

1,75 g Azid wurden in 9 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Äthanol eine Stunde auf dem Wasserbad erhitzt, dann mit wenig Tierkohle geklärt und heiß filtriert. Aus der erkalteten Lösung wurde nach Zugabe von 4 cm<sup>3</sup> Wasser das Urethan in farblosen, isometrischen Krystallen oder Nadeln abgeschieden. Ausbeute 1,60 g (87% der Theorie). Smp. 70—71°, aus Äthanol-Wasser.

Zur Analyse wurde 5 Stunden bei 40° im Hochvakuum getrocknet.

3,835 mg Subst. gaben 9,39 mg CO<sub>2</sub> und 2,18 mg H<sub>2</sub>O  
 3,39 mg Subst. gaben 117 mm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 742 mm)  
 $C_{20}H_{21}O_5N$  Ber. C 67,59 H 5,96 N 3,94%  
 Gef. „, 67,44 „, 6,36 „, 3,90%

## e) 3, 4, 5-Trimethoxy-phenanthren-9-amin-hydrochlorid.

1,60 g Urethan wurden in 25 cm<sup>3</sup> 80-proz. Äthanol, das bei 0° mit Ammoniak gesättigt worden war, während 4 Stunden im Bombenrohr unter gelegentlichem Schütteln auf 180° erhitzt. Nach der Entfernung des Äthanols wurde in 500 cm<sup>3</sup> Äther aufgenommen, mit verdünnter Natronlauge und mit Wasser je zweimal durchgeschüttelt und zuletzt die Base mit möglichst wenig 2-n. Salzsäure (10+5+5 cm<sup>3</sup>) ausgezogen. Aus dieser Lösung krystallisierte nach kurzer Zeit das Hydrochlorid in farblosen Nadeln aus. Ausbeute 0,92 g (= 72% der Theorie). Smp. 200—205° (Zersetzung). Das Pikrat der Base bildet aus Äthanol gelbe Nadeln, die bei 156—158° schmelzen.

## f) Acetylamin.

100 mg Hydrochlorid wurden in 0,5 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin und 0,5 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid im Rohr (unter Wasserausschluss) während zwei Stunden auf 100° erhitzt. Nach der üblichen Entfernung der Lösungsmittel wurde in Benzol aufgenommen und durch Aluminiumoxyd filtriert. Die Substanz bildet farblose, rhombenförmige Plättchen vom Smp. 157—158° (aus Äther-Petroläther). Sie muss zur Analyse sehr vorsichtig getrocknet werden, da sie sich im Hochvakuum schon weit unterhalb des Schmelzpunktes zersetzt.

<sup>1)</sup> R. Pschorr, H. Einbeck und O. Spangenberg, B. 40, 1998 (1907).

Zur Analyse wurde zwei Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

\*) vier Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,571 mg Subst. gaben 9,06 mg CO<sub>2</sub> und 1,75 mg H<sub>2</sub>O

4,04 mg Subst. gaben 150 mm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 733 mm)

C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>N Ber. C 70,17 H 5,85 N 4,31%

Gef. „ 69,23 „ 5,48 „ 4,13%

\*) „ 68,47 „ 6,13%

### 3. Darstellung des 3,4,5-Trimethoxy-9,10-dihydro-phenanthren-9-amins.

#### a) 3,4,5-Trimethoxy-9,10-dihydro-phenanthren-9-carbonsäure.

16,0 g Trimethoxy-phenanthrencarbonsäure, gelöst in einem Gemisch von 500 cm<sup>3</sup> Wasser und 50 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge, wurden im Langhalskolben mit 300 g 4-proz. Natriumamalgam geschüttelt. Dabei wurde anfänglich in kurzen, später in längeren Intervallen 2-n. Salzsäure in kleinen Portionen zugegeben, so dass immer noch einige Flocken ungelöster Carbonsäure im Reaktionsgemisch vorhanden waren. Zu Beginn war darauf zu achten, dass die Temperatur 40° nicht überschritt. Als alles Amalgam verbraucht war, wurden alle Flocken mit verdünnter Natronlauge in Lösung gebracht, filtriert und die Carbonsäure durch langsame Zugabe von Salzsäure kristallin ausgefällt. Ausbeute 15,4 g (96% der Theorie). Aus Äthanol-Wasser erhält man die Säure in farblosen Nadeln, die bei 92—94° in Plättchen vom Smp. 170° übergehen.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 140° sublimiert.

3,732 mg Subst. gaben 9,38 mg CO<sub>2</sub> und 1,87 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 68,78 H 5,77%

Gef. „ 68,59 „ 5,61%

Der Curtius-Abbau zum Amin wurde ausser der Azidstufe nach den Vorschriften 2a bis 2e durchgeführt. Alle in 9,10-Stellung hydrierten Produkte zeigen eine wesentlich bessere Löslichkeit als ihre aromatischen Analoga.

#### b) Methylester.

15,0 g Säure ergaben 14,5 g Ester (= 93% der Theorie) als derbe Nadeln vom Smp. 103°, aus Äthanol-Wasser.

#### c) Hydrazid.

14,5 g Methylester ergaben 13,4 g Hydrazid (= 92% der Theorie) als farblose, isometrische Polyeder vom Smp. 180—181°, aus Äthanol-Wasser.

Zur Analyse wurde zwei Stunden bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

3,020 mg Subst. gaben 7,29 mg CO<sub>2</sub> und 1,71 mg H<sub>2</sub>O

2,04 mg Subst. gaben 162 mm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°, 736 mm)

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 65,84 H 6,14 N 8,53%

Gef. „ 65,88 „ 6,34 „ 8,90%

#### d) Azid-hydrochlorid<sup>1)</sup>.

Infolge der besseren Löslichkeit war die Methode nach Pschorr<sup>2)3)</sup> hier nicht anwendbar.

13,4 g fein zerriebenes Hydrazid wurden in 470 cm<sup>3</sup> 0,2-n. Salzsäure in der Wärme gelöst und dann durch Einstellen in Eiswasser gekühlt. Dann wurden unter gutem Rühren in kleinen Portionen insgesamt 43 cm<sup>3</sup> vorgekühlte n-Natriumnitritlösung zugegeben, wo-

<sup>1)</sup> Vgl. F. Troxler, Helv. **30**, 165 (1947) und A. Hofmann, Helv. **30**, 46 (1947).

<sup>2)</sup> R. Pschorr und J. Schröter, B. **35**, 2726 (1902).

<sup>3)</sup> R. Pschorr, H. Einbeck und O. Spangenberg, B. **40**, 1998 (1907).

bei sofort ein dicker Krystallbrei von farblosen Nadelchen ausgeschieden wurde. Nach einstündigem Stehenlassen bei 0° wurde abgenutscht. Ausbeute 13,2 g (nach dreistündigem Trocknen im Vakuum über Calciumchlorid). Das Hydrochlorid zersetzt sich unter Gasentwicklung bei 50—55°.

e) Urethan<sup>1)</sup>.

Das Azid-hydrochlorid wurde in möglichst wenig Wasser gelöst. Durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat wurde das Azid freigemacht und in 700 cm<sup>3</sup> Benzol aufgenommen. Zur Überführung in das Isocyanat wurde die eine halbe Stunde über Natriumsulfat getrocknete Benzollösung rasch zum Sieden erhitzt, wobei Stickstoffentwicklung einsetzte. Sie war beendet als ca. 100 cm<sup>3</sup> des Benzols (bei Normaldruck) durch einen absteigenden Kühler abdestilliert waren. Nach Entfernung des restlichen Lösungsmittels unter reduziertem Druck kochte man das Isocyanat 10 Minuten in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Äthanol und erhielt durch Zugabe von Wasser zur gekühlten Lösung das Urethan als farblose Platten oder derbe Nadeln. Ausbeute 10,3 g (72% bezogen auf Hydrazid). Smp. 104—105°, aus Äthanol-Wasser.

Zur Analyse wurde zwei Stunden bei 65° im Hochvakuum getrocknet.

3,921 mg Subst. gaben 9,72 mg CO<sub>2</sub> und 2,20 mg H<sub>2</sub>O

3,59 mg Subst. gaben 130 mm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°, 745 mm)

C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>N Ber. C 67,21 H 6,49 N 3,92%

Gef. „ 67,65 „ 6,26 „ 4,12%

f) 3,4,5-Trimethoxy-9,10-dihydro-phenanthren-9-amin-hydrochlorid.

6,90 g Urethan in 100 cm<sup>3</sup> 80-proz. alkoholischer Ammoniaklösung während 7 Stunden auf 180—190° erhitzt, ergaben 4,65 g Aminhydrochlorid (= 75% der Theorie). Das Salz bildet farblose Nadeln und schmilzt bei 252—254° unter Rekristallisation zu rhombenförmigen Platten, die dann bei 260—263° zerfliessen.

Pikrat der Base: gelbe Nadeln vom Smp. 238—239°, aus Äthanol.

Die Totalausbeute über alle Stufen 3a bis 3f beträgt ca. 45% der Theorie.

g) Acetylamin.

Bildet Rosetten von feinen Nadelchen. Smp. 146—147°, aus Äther-Petroläther.

Zur Analyse wurde eine Stunde bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

2,835 mg Subst. gaben 99 mm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°, 745 mm)

C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>N Ber. N 4,27 Gef. N 3,99%

4. Ringschlussversuch zum Isochinolinderivat XI.

a) Schiff'sche Base X aus dem Amin IX (3f) und Glyoxal-semiacetal.

3,57 g Amin (farbloser Sirup aus 4,02 g Hydrochlorid) und 2,4 g Glyoxal-semiacetal wurden in 20 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Toluol (mit 6 Tropfen Piperidin als Katalysator) 3 Stunden im Ölbad von 115—120° am Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von weiteren 0,4 g Acetal wurde die Temperatur langsam erhöht und bei 125—130° Badtemperatur durch den entleerten Kühler einige cm<sup>3</sup> Toluol und damit alles gebildete Wasser abdestilliert. Die Weiterverarbeitung geschah in zwei Hälften und wurde direkt im Einsatz des Molekulardestillationskolbens durchgeführt.

1. Entfernung des Toluols und des überschüssigen Glyoxal-semiacetals bei 100° und 12 mm.

2. Entfernung von evtl. noch vorhandenem Amin bei 120° und 0,02 mm.

3. Destillation der Schiff'schen Base, Hauptfraktion 160—170° und 0,01 mm.

<sup>1)</sup> Vgl. F. Troxler, Helv. **30**, 165 (1947) und A. Hofmann, Helv. **30**, 46 (1947).

Bei der zweiten Destillation wurde ein farbloser Sirup vom Sdp. 140—150° und 0,05 mm erhalten, der sich beim Ablösen vom Kühlzapfen mit Äther und anschliessendem Abdampfen des Lösungsmittels schwach gelb färbte. Ausbeute 4,34 g (= 86% ; enthielt aber wahrscheinlich noch etwas Lösungsmittel eingeschlossen).

Zur Analyse wurde im Hochvakuum destilliert.

3,666 mg Subst. gaben 9,20 mg CO<sub>2</sub> und 2,40 mg H<sub>2</sub>O

6,18 mg Subst. gaben 187 mm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 750 mm)

C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>O<sub>5</sub>N Ber. C 69,15 H 7,32 N 3,51%

Gef. „ 68,48 „ , 7,32 „ , 3,45%

### b) Ringschluss.

820 mg Schiff'sche Base wurden in 15 cm<sup>3</sup> 76-proz. Schwefelsäure (in 72-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Sättigung mit Salzsäuregas wurden die gleichen Resultate erhalten) fünf Tage bei —10° stehen gelassen und darauf 24 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt. Dann wurde die schwarzgrüne Lösung in Eiswasser auf 50 cm<sup>3</sup> verdünnt, 6 Stunden bei 30° gehalten und von den abgeschiedenen braunen Flocken (250 mg) durch Filtration gereinigt. Restliche Neutralstoffe wurden durch Ausäthern entfernt. Die saure Lösung wurde mit festem Natriumcarbonat neutralisiert, wobei die freigesetzte Base direkt in den überschichteten Äther (total 900 cm<sup>3</sup>) aufgenommen wurde. Beim Durchschütteln der intensiv gelben Ätherlösung mit 2-n. und später mit 5-n. Natronlauge färbte sich die wässrig-alkalische Phase schwarz bis schwarzgrün und wurde erst heller, nachdem wiederholt mit Claisen-Lauge<sup>1)</sup> ausgeschüttelt worden war. Da die Claisen-Lauge auch bei 20 bis 30-facher Wiederholung der Operation gelb gefärbt blieb, wurde die Ätherlösung mit Wasser neutral gewaschen und mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Das nach Entfernung des Äthers erhaltene Rohbasengemisch wurde in wenig warmem Äthanol aufgenommen und einige Stunden in der Kälte stehen gelassen. Dabei hatten sich 31 mg blassgelbe Krystalle abgeschieden, die sich bei 220° dunkel färbten und gegen 228° zu schwarzen Tropfen zusammenschmolzen. Die Mutterlauge wurde eingeeigt und der Rückstand, 125 mg dunkelbraune Schmiede an 2,5 g Aluminiumoxyd (standardisiert nach Brockmann) chromatographiert. Das Rohbasengemisch wurde in Benzol-Petroläther (3:1) -Gemisch gelöst und auf die Säule gebracht. Bei der Eluierung mit dem gleichen Gemisch konnte eine gelbe und eine orangefarbene, langsam nach unten wandernde Zone beobachtet werden. Der Verlauf der Chromatographie ergab zusammengefasst folgendes Bild:

Zone	Fraktionen	Eluierungsgemisch	Base „228“	Pikrat der Base „176“
gelbe	2—5	Benzol-Petroläther 3:1	20 mg	—
orangerote	6—10	Benzol-Petroläther 3:1	3 mg	19 mg
orangerote	11, 12	Benzol-Chloroform 9:1	—	24 mg

Wie ersichtlich, konnte die Base „228“ direkt krystallisiert werden. Die leichter lösliche und luftempfindlichere Base „176“ wurde aus den Mutterlaugen durch Fällung mit Pikrinsäure in Essigester isoliert. Ausbeute: Base „228“ 54 mg (entsprechend 7% bezogen auf XI); Base „176“ 12 mg (entsprechend 2% bezogen auf XI).

Bei einem nachfolgenden grösseren Ansatz wurde nur die Base „228“ eluiert und darauf die Säule herausgestossen, in die gleichgefärbten Abschnitte zerschnitten und diese direkt mit Methanol extrahiert. Durch dieses abgekürzte Verfahren war es möglich, die doppelte Ausbeute an Base „176“ durch direkte Krystallisation zu erhalten. In der obersten Zone der Säule war eine erhebliche Menge nicht krystallisierbarer brauner Schmiede zurückgehalten worden.

<sup>1)</sup> L. Claisen, A. 418, 96 (1918).

Die Base „228“ bildet blassgelbe, kurze, rhombische Prismen oder Bipyramiden, die in einzelnen Fällen als Durchkreuzungszwillinge auftraten, sich bei 220° dunkel färben, bei 225° weich werden und bei 228° zu schwarzen Tropfen zerfließen.

Zur Analyse wurde wiederholt aus Chloroform-Äthanol umkristallisiert und 1½ Stunden bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

2,181 mg Subst. gaben 5,75 mg CO<sub>2</sub> und 1,05 mg H<sub>2</sub>O

4,250 mg Subst. gaben 207 mm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (32°, 740 mm)

2,155 mg Subst. verbr. 13,28 cm<sup>3</sup> Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (f = 0,0517)

C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>N (XI) Ber. C 74,25 H 5,58 N 4,56 OCH<sub>3</sub> 30,29%

Base „228“ Gef. „ 71,95 „ 5,39 „ 5,15 „ 31,90%

Die Base „176“ kann aus Äthanol umkristallisiert werden und ist auch in Äther bedeutend leichter löslich. Sie bildet goldgelbe Nadeln vom Smp. 175—176° (unzersetzt). Sie löst sich langsam in viel Claisen-Lauge. Das Pikrat bildet rotbraune, derbe Nadeln, die bei 200—203° unter Zersetzung schmelzen.

Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert und eine Stunde bei 75° im Hochvakuum getrocknet.

2,840 mg Subst. gaben 7,36 mg CO<sub>2</sub> und 1,23 mg H<sub>2</sub>O

1,507 mg Subst. gaben 78 mm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (25°, 736 mm)

Für eine teilweise entmethylierte Base XI lassen sich folgende Werte berechnen:

C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>N Ber. C 73,71 H 5,17 N 4,78%

C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>N Ber. „ 73,10 „ 4,69 „ 5,02%

C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>N Ber. „ 72,43 „ 4,18 „ 5,28%

Base „176“ Gef. „ 71,60 „ 4,91 „ 5,74%

### C. Isolierung und Abbau des Isothebains, Konstitutionsbeweis.

#### Extraktion der getrockneten Wurzeln von Papaver orientale.

Das Verfahren von Gadamer und Klee<sup>1)</sup> wurde etwas modifiziert. 3 kg getrocknete und gemahlene Wurzeln von Papaver orientale (entspricht ca. 15 kg frischen Wurzeln) wurden dreimal mit 10 Liter Äthanol ausgerüttelt und der alkoholische Extrakt im Vakuum auf ca. 1 Liter eingedampft. Der dunkelbraune Extrakt wurde mit 2 Liter Wasser und 25 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt und über Nacht im Eisschrank stehen gelassen. Am folgenden Morgen wurde von einem grünlich-braunen Öl abzentrifugiert, im Vakuum auf 1 Liter eingedampft und nochmals filtriert. Die Hälfte des Extraktes (ca. 500 cm<sup>3</sup>) wurde einmal sauer mit Äther ausgeschüttelt, dann mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> alkalisiert und einmal mit 500 cm<sup>3</sup>, zweimal mit je 250 cm<sup>3</sup> und 6—8mal mit je 100 cm<sup>3</sup> Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherlösungen wurden dann in drei Malen mit total 50 cm<sup>3</sup> n. NaOH ausgezogen. Die Natronlauge ist tief braunrot gefärbt, enthält aber keine wesentlichen Mengen von Isothebain. Der Äther wurde dann mit Wasser gewaschen und mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet. Dann wurde die Lösung auf ca. 150 cm<sup>3</sup> eingeengt, wobei sich nochmals etwas braunrote, amorphe Verunreinigung abschied. Davon wurde abfiltriert und die fast farblose Lösung auf 40 cm<sup>3</sup> eingedampft, wobei nun plötzlich intensive Krystallisation des Isothebains eintrat. Es wurde über Nacht im Eisschrank stehen gelassen, dann filtriert, mit Äther gewaschen und getrocknet. Ausbeute 3,29 g eines noch schwach gelblich gefärbten Produktes.

Das Isothebain kann über das Hydrochlorid oder durch Umkristallisieren der Base aus Äthanol gereinigt werden. Es gibt die sehr charakteristische, intensive Violettfärbung mit Salpetersäure, hingegen nicht die für das Thebain typische Rotfärbung in konzentrierter Schwefelsäure.

Zur Analyse wurde das Isothebain zweimal aus absolutem Äthanol umkristallisiert (Smp. 202—204°) und 12 Stunden bei 50° im Hochvakuum getrocknet.

<sup>1)</sup> J. Gadamer und W. Klee, Arch. Pharm. 252, 211 (1914).

3,551; 3,780 mg Subst. gaben 9,55; 10,15 mg CO <sub>2</sub> und 2,20; 2,32 mg H <sub>2</sub> O
5,952; 8,892 mg Subst. gaben 233; 362 mm <sup>3</sup> N <sub>2</sub> (22°, 743 mm; 24°, 739 mm)
C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> O <sub>3</sub> N Ber. C 73,29 H 6,80 N 4,50%
Gef. „ 73,39 „ 6,93 „ 4,43%
„ 73,28 „ 6,87 „ 4,55%

### Hofmann'scher Abbau des Isothebains.

Der Hofmann'sche Abbau wurde in der von *Gadamer* und *Klee*<sup>1)</sup> angegebenen Weise über folgende Stufen durchgeführt: Isothebain → Isothebainmethyläther-methylsulfat → Isothebainmethin-methyläther → 3,4,5-Trimethoxy-8-vinyl-phenanthren → (oxydiert) → 3,4,5-Trimethoxy-phenanthren-8-carbonsäure, deren Schmelzpunkt von 170—171° bestätigt wurde. Der von obigen Autoren beschriebene, gelbe Begleitstoff konnte auch durch chromatographische Reinigung des Methylesters (Smp. 116—117°) nicht vollständig bestätigt werden.

### 3,4,5-Trimethoxyphenanthren; Mischproben.

Die Decarboxylierung der durch den Abbau erhaltenen 8-Carbonsäure XII und der synthetischen 9-Carbonsäure VIII erfolgte in gleicher Weise. 370 mg Carbonsäure wurden in 8 cm<sup>3</sup> Chinolin mit einer Spatelspitze Kupferpulver im Luftbad 1 Stunde am Rückfluss gekocht, das erkaltete Gemisch in Äther aufgenommen, das Chinolin mit Säure ausgezogen und zur Entfernung von unzersetzter Carbonsäure mit 2-n. Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt. Das beim Eindampfen erhaltene, braune Produkt wurde in viel Benzol-Petroläther (1:10)-Gemisch gelöst und durch Aluminiumoxyd filtriert. Dann wurde mit alkoholischer Pikrinsäure das Pikrat gefällt, das schöne, rostrote Nadeln bildet.

Zur Darstellung des freien Kohlenwasserstoffs wurde das Pikrat fein zerrieben und mit der 50fachen Menge Äther-2-n. Natronlauge (1:1) 12 Stunden geschüttelt. Zur letzten Reinigung wurde der Kohlenwasserstoff bei 70—80° und 0,02 mm destilliert und dann aus Äther-Petroläther als farblose Nadeln krystallisiert.

Dargestellt aus:	Ausbeute	Pikrat		Kohlenwasserstoff	
		Smp.	Mischsmp.	Smp.	Mischsmp.
Phen.-8-carbonsäure . .	57%	159°		78,5°	
Phen.-9-carbonsäure . .	73%	159°	159°	78,5°	78,5°

Die Analysen wurden zum grössten Teil im mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft* ausgeführt.

### Zusammenfassung.

Die von *Gadamer* und *Klee* für das Isothebain aufgestellte Konstitutionsformel wird durch Hofmann'schen Abbau bestätigt. Anschliessend wurde dann versucht, den Isothebainmethyläther aus einem entsprechend substituierten Dihydrophenanthrenamin nach der modifizierten Synthese von *Pomeranz-Fritsch* aufzubauen. Keiner der zahlreichen Versuche führte zum Ziel.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

<sup>1)</sup> Arch. Pharm. 252, 247 (1914).