

SINOMENIN UND DISINOMENIN. XXIII.⁽¹⁾
UEBER DIE IDENTITAET VON β -TETRAHYDROODESOXY-
CODEIN UND DIHYDRO-THEBAKODIN.

Von Kakuji GOTO und Shingo MITSUI.

Eingegangen am 9. Januar 1931. Ausgegeben am 28. Februar 1931.

Kondo und Ochiai⁽²⁾ haben zuerst das Sinomenin (I) der Clemmensen-schen Reducierung unterworfen und berichtet dass dabei Desoxy-tetrahydro-sinomenin (III), die *d*-Form von Dihydro-thebakodin, entstanden war. Als Beweise dafür dass die Phenolgruppe in 4 fortreduziert war, führten sie die Tatsachen an, dass die neue Base alkaliunlöslich war und keine Eisen-chloridreaktion mehr zeigte. Als Beweis des Vorhandenseins einer sekundären Alkoholgruppe, ersetzten sie die letztere durch Chlor, obgleich das Chlorgehalt dieses Chlorids viel niedriger als das berechnete war.

Diese Angabe war etwas erstaunlich, weil nach Ihnen das Sinomenin durch Zn-Amalgam schon seinen Phenolhydroxyl einbüsstet, während seine Ketongruppe nur zum Alkohol reduziert wurde. Dieses Verhältnis veranlasste den Einen der Autoren⁽³⁾ diese Reduktion zu wiederholen und er hat gefunden dass dabei nicht *d*-Dihydrothebakodin, sondern Desoxo-demethoxy-dihydro-sinomenin (II), d.h. die *d*-Form von β -Tetrahydrodesoxy-codein gebildet wurde. Das Vorhandensein des Phenolhydroxyls in dieser Desoxo-demethoxybase wird durch die unveränderte Diazoreaktion verraten. Die Tatsache, dass in dieser Verbindung die Ketongruppe zum Methylen reduziert wurde, geht aber auch aus ihrer anderen Darstellungsweise aus Demethoxydihydrosinomenin durch Phosphorpentachlorid und nachfolgende Reduktion hervor (siehe Versuchsteil).

Dann wendeten Kondo und Ochiai⁽⁴⁾ einer neuen Auffassung zu, d.h. Dihydrothebakodin und β -Tetrahydrodesoxycodein eine und dieselbe Substanz sein müssen. Die Ähnlichkeit dieser zwei Substanzen ist sehr auffallend und man kann bloss aus den äusseren Eigenschaften, wie Krystall-form, Schmelzpunkt, Drehungsvermögen u. s. w. nichts Sicheres beschließen. Doch jederman, der die Originale⁽⁵⁾ von Speyer und Siebert liest, kann nicht die Selbständigkeit von Dihydrothebakodin bezweifeln. Der Ersatz

(1) Kitazato u. Goto, Die Sulfonierung der Alkaloide ist als XXII Mitteilung zu betrachten.

(2) Ann., **470** (1929), 227; Ber., **63** (1930), 646.

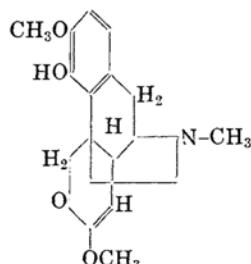
(3) Dieses Bulletin, **4** (1929), 244.

(4) Ber., **63** (1930), 646.

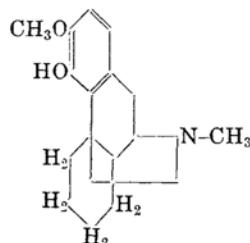
(5) Ber., **54** (1921), 1526.

von dem Hydroxyl mit Chlor mittelst Phosphorpentachlorids könnte nicht so leicht ausgeführt werden, wenn er einen Phenolhydroxyl darstellte. Der Schluss, zu dem Kondo und Ochiai gelangt haben, verlangt natürlich einen weiteren Stütz.

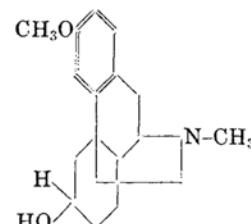
Wir versuchten das Problem aus einer anderen Seite auzugreifen. Glücklicherweise haben wir Demethoxy-dihydrosinomenin (V) und Desoxo-demethoxy-dihydrosinomenin (II) in einer genügenden Menge in Hand gehabt. Wenn wir diese zwei Substanzen der Tafelschen Elektro-reduktion unterwerfen, um zu sehen, ob dadurch der Phenolhydroxyl fortreduziert wird, so können wir darüber einen sicheren Schluss ziehen.



I.



II.



III.

IV.⁽¹⁾ Dihydrosinomenin—CH₂-CO-C(OCH₃)H-CH₂—

V.⁽²⁾ Desmethoxy-dihydro-sinomenin (*d*-Dihydrothebainon)
—CH₂-CO-CH₂-CH₂—

VI.⁽³⁾ Demethoxy-dihydro-sinomeninol—CH₂-CHOH-CH₂-CH₂—

VII.⁽⁴⁾ Sinomeninol—CH₂-C(OH)H-C(OCH₃)=CH—

VIII.⁽⁴⁾ Dihydrosinomeninol—CH₂-C(OH)H-C(OCH₃)H-CH₂—

IX.⁽⁵⁾ Sinomeninhydrat—CH₂-CO-C(OCH₃)(OH)-CH₂—

X.⁽⁵⁾ α -und β -Demethoxy-sinomeninhydrat—CH₂-CO-CH(OH)-CH₂—

Die Resultate dieser Reduktion werden in der folgenden Tabelle 1 zusammengefasst.

(1) Dieses Bulletin, 5 (1930), 282.

(2) Dieses Bulletin, 4 (1929), 244.

(3) Dieses Bulletin, 5 (1930), 282.

(4) Ibid.

(5) Dieses Bulletin, 4 (1929), 271.

Tabelle 1.

Substanz	Angewandte Menge (gr.)	Katholyt (25% H ₂ SO ₄)	Zeitdauer (Stunden)	Stromkonz. per 100 c.c. (Amp.)	Ausbeute
[V]+[VI]*	8	160	3	9~9.5	[II] 1.2 gr. [VI] 2.7 gr.
[II]	6.8	140	3.5	10	[II] 60%
[VIII]	7.3	160	5	9.2	[VIII] 70%
[VII]	4.0	80	5	9~12	[VII] 75%
[IV]	10	150	4.5	10	[IV] 90% [VIII] sehr wenig
[I]	10	150	4	10.7	[IV] 3.4 gr.

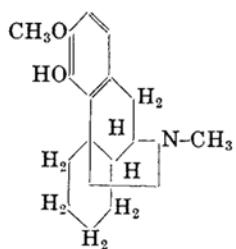
* Dass dieses Gemisch aus fast gleicher Menge von Demethoxy-dihydro-sinomenin und Demethoxy-dihydro-sinomeninol bestand, wurde durch Isolierung von Jodmethylat und Semicarbazone von dem ersten quantitativ nachgewiesen [Dieses Bulletin, 5 (1930), 288]. Es ist klar, daher, dass 2.7.gr. von [VI] nicht durch die Reduktion von [V] gebildet wurden, sondern die unverändert zurückgewonnenen Substanz darstellten.

Die Ausbeuten, die in Prozentgehalt ausgedrückt wurden, bezeichnen die Mengen der unverändert zurückgewonnenen Substanzen.

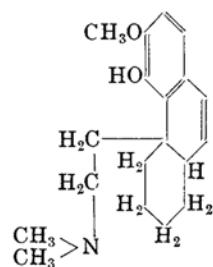
In diesen acht Versuchen, haben wir in keinem Fall die Alkoholbase isoliert, welche dem Dihydrothebakodin von Speyer und Siebert entspricht. Diazo-reaktion wurde sogar am jeden einzelnen krystallisierten Anteil geprüft, aber wir beobachteten keine Verminderung. Wir sind daher auch geneigt zu denken, dass Dihydro-thebakodin eine und dieselbe Substanz mit β -Tetrahydrodesoxykodein darstelle.

Natürlich ist die Reduktionsfähigkeit in der elektrolytischen Methode stark von der Natur von den Elektroden, vom elektrischen Strom, Temperatur u.s.w. abhängig und wir dürfen nicht einen voreiligen Schluss ziehen. Die Möglichkeit dass in Speyer und Siebertschem Fall, der Phenol-hydroxyl tatsächlich fortreduziert worden war, ist nicht ausgeschlossen. Doch wird unserer Schluss auch dadurch unterstützt dass die des-N-Methyl-base von Desoxo - demethoxy - dihydro - sinomenin schmilzt bei demselben Grad wie die des-N-Methyl-base von Dihydrothebakodin und dass der stickstofffreie Körper von dem ersten fast denselben Schmelzpunkt wie der des letzteren besitzt. Diese frappante Übereinstimmung von Schmelzpunkt finden wir auch bei den des-N-Methyl-basen von Demethoxy-dihydrosinomenin und von Dihydrothebainon, welche beide ein optisches Paar⁽¹⁾ zueinander sind.

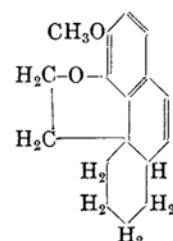
(1) Dieses Bulletin, 4 (1929), 271.



XI.



XII.



XIII.

Die Schwerreduzierbarkeit von dem sekundären Alkohol auf dem elektrolytischen Weg führte uns zu prüfen, ob dasselbe Verhältnis in der Clemmenseschen Reduktion besteht. Schon lange hat Clemmensen⁽¹⁾ gezeigt dass der Hydroxyl nur dann fortreduziert wird, wenn er vicinal zu einem Keton steht und dass der Hydroxyl, der etwas entfernt davon liegt, wie bei ω -Aceto-propylalkohol, unberührt bleibt. Die Resultate unserer Versuche sind mit den obigen gut vereinbar und in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2.

Substanz	Ausbeute	Unveränderte Subst. zurückgewonnen.
1. Sinomenin.	25%	—
2. Dihydro-sinomenin.	30%	—
3. Demethoxy-dihydro-sinomenin.	30%	—
4. Sinomenin-hydrat	30%	—
5. α -Demethoxy-sinomenin-hydrat	50%	—
6. β -Demethoxy-sinomenin-hydrat	30% (Schmp. 141°)	—
7. Sinomeninol	—	60%
8. Dihydrosinomeninol	—	60%

Die Tatsache, dass α -Demethoxysinomeninhydrat auch zu Desoxo-demethoxy-dihydrosinomenin reduziert wurde, zeigt dass in dieser Substanze die Hydroxylgruppe mit dem Keton benachbart sein muss. Folglich wurde dadurch die Auffassung seiner Muttersubstanz, Sinomeninhydrats, als ein Semiacetal wieder auch einigermassen bestätigt.

(1) Ber., 52 (1914), 681.

In ihren Abhandlung, haben Kondo und Ochiai die Bezeichnung Dihydrothebainan⁽¹⁾ für die β -Tetrahydrodesoxycodin und Dihydrothebakodin vorgeschlagen. Doch denken wir dass der Name etwas ungepasst sei. Der Name Thebainon ist schon lange in der Literatur eingebürgert, und man versteht jetzt allgemein dass in Thebainon die Methyl-amino-äthyl-seitenkette in einem anderen Ort als beim Dihydrothebainon angehängt ist, wie es C. Schöff sehr wahrscheinlich gemacht hat. Wir mögen hier den Name Dihydro-eu-thebainan vorschlagen, weil die Tatsache dass die genannte Seitenkette in Thebain und Dihydrothebainon in demselben Punkt C(13) verknüpft ist jetzt allgemein anerkannt.

Beschreibung der Versuche.

I. Tafelsche Reduktion von Sinomenin und Seiner Derivaten. Die Resultate sind in der Tabelle 1 zusammengefaszt. Als Beispiele, sei die Reduzierung von Demethoxy-dihydrosinomenin (V) hier angeführt werden. Wegen der Ersparnis des Materials, wurde das Gemisch⁽²⁾ von der Ketonbase (V) und der Alkoholbase (VI) ohne Trennung angewendet. Die Bleikathode wurde nach Tafel⁽³⁾ sorgfältig präpariert. 8 gr. des Basengemisches, gelöst in 160 c.c. 25% Schwefelsäure, erfüllte das Kathodenraum, und die Anodenflüssigkeit bestand aus 900 c.c. 10% H₂SO₄. Stromskonzentration 9-9.5 amp./100 c.c. Dauer 3 Stunden.

Die Kathodenflüssigkeit wurde dann mit 160 c.c. 20% NaOH alkalisiert. Der Niederschlag wurde in wenig Salzsäure gelöst und wieder mit Natronlauge gefällt. Die Fällung wurde mit viel Wasser gewaschen und dann aus Aceton unkristallisiert. Ausbeute 1.2 gr. Schmp. 149° (Keine Erniederung in der Mischprobe mit der Substanz, gewonnen in II). Diazoreaktion noch erkennbar in 1 : 2,000,000 Verdünnung.

Das Jodmethylat schmolz bei 267° (aus Wasser), ebenso die Mischprobe mit demjenigen, gewonnen durch Clemmenseschen Methode.

Aus dem alkalilöslichen Teil, wurden 2.2 gr. reiner Demethoxydihydrosinomeninol (VI) zurückgewonnen, nebst 0.5 gr. Kristalle von dem Gemisch von den beiden Basen. Gesamte Ausbeute 3.9 gr. d.h. etwa 50%.

Da die Alkoholbase, wie man aus der Tabelle 1 ersehen kann, sehr schwer nach Tafel reduzierbar ist, muss zweifellos die gesammte Ausbeute an Desoxo-demethoxy-dihydrosinomenin aus der Ketonbase entstanden haben.

(1) Ber., **63** (1930), 646.

(2) Siehe die Bemerkung zu Tabelle 1.

(3) Ber., **33** (1900), 2226.

Bei der Prüfung der Diazoreaktion an einzelnen Krystallisationen ergab sich dass es nie eine Fraktion gab, in der die Reaktion abgeschwächt ist.

II. Ueberführung von Demethoxy-dihydrosinomenin (V; d-Dihydro-thebainon) ins Desoxo-demethoxy-dihydro-sinomenin (II; d- β -Tetra-hydro-desoxycodein). Diese Umwandlung geschah ganz in derselben Weise wie M. Freund⁽¹⁾ in der Bereitung von β -Tetrahydro-desoxy-codein aus Codein angegeben haben. 10 gr. wohl getrockneter Demethoxy-dihydro-sinomenin wurden portionsweise in das eisgekühlte Gemisch von 11 gr. Phosphor-pentachlorid und 60 c.c. Chloroform eingetragen. Nach dem Stehenlassen übernachts, wurde das Hydrochlorid der Base mit viel Aether als öliger Niederschlag gefällt. Der letztere wurde mit viel (150 c.c.) gesättigter Sodalösung auf dem Wasserbad digeriert. Das Dichlorid wurde dabei krystallinisch, aber nie rein genug zur Analyse.

Das Dichlorid wurde, daher, ohne weitere Reinigung, der katalytischen Reduktion mit kolloidalem Palladium (aus 0.5 gr. $PdCl_2$ + wenig Gummi arabicum) in essigsaurer Lösung unterworfen. Die Aufnahme von Wasserstoff betrug auf etwa 1,000 c.c. in anderthalb Stunden. Die in der üblichen Weise daraus isolierte Base bildete vier=oder sechs=eckige Tafeln, schmolz bei 147–148° und zeigte alle dieselben Eigenschaften mit der, die durch Clemmensesche Reduktion gewonnen worden war. Ausbeute etwa 25%.

Anal. Subst.=7.092; CO_2 =19.544; H_2O =5.551 mg. Subst.=7.437 mg.; N_2 =0.319 c.c. (15°, 760 mm.) Gef.: C=75.16; H=8.63; N=4.91%. Ber. für $C_{18}H_{25}NO_2$ (287): C=75.26; H=8.71; N=4.88%.

Das Jodmethylat schmolz scharf bei 267–268° (aus Methanol).

III. Des-N-Methyl-desoxo-demethoxy-dihydro-sinomenin. Fünf gramm des Jodmethylates der Base (II) (Schmp. 267° aus Wasser) wurden in 20 c.c. Wasser heiss gelöst und unter Zusatz von 20 c.c. 50% KOH eine halbe Stunde im Glycerin-bad gekocht. Beim Sättigen der abgekühlten und mit Wasser verdünnten Lösung mit Kohlensäure, schied sich ein flockiger Präcipitat, welcher in Alkohol aufgenommen und dann in viel Aether eingegossen wurde. Beim Abdampfen des Aethers blieb ein Syrup, der sich durch Rühren mit Aether krystallisierten liess. Aus Methanol umkrystallisiert, bildete es lange Prismen die beim 147–148° scharf schmolzen. Ausbeute 0.4 gr. d.h. etwa 15% der Theorie. (Formel XII).

Anal. Subst.=4.52; CO_2 =12.587; H_2O =3.742 mg. Subst.=5.286 mg.; N_2 =0.218 c.c. (15°, 760 mm.) Gef.: C=75.95; H=9.19; N=4.72%. Ber. für $C_{17}H_{27}O_2N$ (301): C=75.75; H=8.97; N=4.65%.

(1) *J. prakt. Chem.*, **101** (1921), 21.

Der stickstofffreie Körper. Da das Jodmethylat der des-Base keine Neigung zur Krystallisation zeigte, wurde es sofort mit Kalilauge abgebaut. Das Jodmethylat, bereitet aus 0.9 gr. der des-Base und 0.8 gr. Jodmethyl, wurde mit 10 c.c. 25% Kalilauge 20 Minuten gelinde gekocht. Das beim Abkühlen erstarrende Öl wurde mit Wasser gewaschen und in Aether aufgenommen. Der gewaschene und getrocknete Aether liess eine krystallinische Masse hinter, die sich aus Methanol in langen, schönen Prismen krystallisieren lassen hat. Schmp. $107 \sim 108^\circ$ (vorheriges Sintern bei $97 \sim 98^\circ$). Ausbeute mehr als 50% der Theorie. (Formel XIII).

Anal. Subst. = 5.444; $\ell O_2 = 15.945$; $H_2O = 3.797$ mg. Gef.: C = 79.88; H = 7.75%. Ber. für $C_{17}H_{29}O_2$ (256): C = 79.69; H = 7.81%. 0.0191 gr. Subst. in 0.1848 gr. Campher. Erniedrigung 16.4° . Mol. Gew. Gef. 252.

IV. Clemmensesche Reduktion von Sinomenin und seinen Derivaten. Zinc-amalgam wurde nach Clemmensen bereitet. Je 1 gr. der Substanz wurde mit Ueberschuss von diesem Amalgam und 10 c.c. Salzsäure (1 : 1) ein oder zwei Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Ende der Reduktion, wurde die salzaure Lösung von dem Amalgam abgegossen und mit Wasser sorgfältig verdünnt, dabei fällt das $ZnCl_2$ -Doppelsalz (?) der reduzierten Base in syrupöser Form.

Das leltere wurde in wenig Aceton gelöst und in viel Chloroform eingegossen. Wenn dabei zu viel ungelöste Substanz bleibt, wird die Operation einigermais wiederholt. Die Aceton-Chloroformlösung wurde dann mit verdünntem Ammoniak gründlich geschüttelt und mit Wasser gewaschen. Beim Abdampfen der getrockneten Chloroformlösung bleibt ein Syrup zurück, welcher sich aus Aceton in vier- oder sechseckigen Tafeln krystallisieren lässt. Schmp. 148° . Ausbeute gewöhnlich etwas 30% der Theorie.

Aus der salzaure Lösung gewinnt man natürlich etwas mehr von dieser Substanz, aber durch die obige Arbeitsweise bekommt man schnell das reinste Examplar.

Die Resultate dieser Reduktion mit verschiedenen Derivaten des Sinomenins sind in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Chemisches Laboratorium der
Kitasato Institut, Tokyo.