

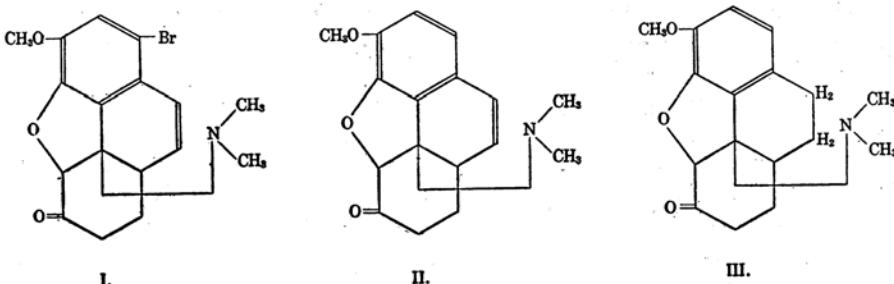
**UNTERSUCHUNGEN ÜBER SINOMENIN.**  
**XLIII. MITTEILUNG.<sup>(1)</sup>**

Von Kakuji GOTO und Hideo SHISHIDO.

Eingegangen am 11. September, 1935. Ausgegeben am 28. Dezember, 1935.

**I. Hofmannscher Abbau von Demethoxy-dihydro-sinomenin.**

1-Brom-demethoxy-dihydro-sinomenein<sup>(2)</sup> und sein bromfreies Derivat<sup>(2)</sup> wurden in die zugehörige Des-N-methyl-basen umgewandelt und mit den entsprechenden Des-N-methyl-basen aus Dihydro-thebain racemisiert. Dabei wurden auch die Dihydro-des-N-methyl-basen (III) aus den beiden Quellen bereitet und racemisiert. Im Übergang von (+)- bzw. (-)-Dihydrokodeinon in die Des-N-methyl-base, hat der Drehungssinn nicht umgekehrt,<sup>(3)</sup> sondern das Drehungsvermögen stark abmindert. Ob dies von dem Oxyd-ring zwischen C<sub>4</sub> und C<sub>5</sub>, oder von dem Drehungssinn von C<sub>5</sub><sup>(4)</sup> abhängt, ist zur Zeit nicht bekannt. Beim weiteren Abbau von Des-N-methyl-base, können wir noch nicht ein krystallisierender, N-freier Körper erhalten.<sup>(5)</sup>



**Des-N-methyl-1-brom-demethoxy-dihydro-sinomenein (I).** 1 g. 1-Brom-demethoxy-dihydro-sinomeneinjodmethylat wurde mit 10 c.c. 2% Natronlauge 5 Min. lang gekocht. Das gebildete Öl wird aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 130°. Ausbeute 0.3 g. (Gef.: C, 58.00; H, 5.65; Br, 20.19; N, 3.56. Ber. für C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>Br (392): C, 58.16; H, 5.61; Br, 20.41; N, 3.57%). Spez. Drehung: 0.1 g. Subst. in 10 c.c. Methanol, 1 dm. Rohr,  $\alpha = +0.07^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{11} = +7.00^\circ$ . Diese Substanz bildet ein schön krystallisierendes Jodmethylat (Schmp. 278–279°), aber dessen Abbau noch nicht gelungen ist.

(1) XLII. Mitteilung, Dieses Bulletin, **10** (1935), 481.

(2) Ann., **489** (1931), 95.

(3) Thebenon-ringschluss lässt den Drehungssinn umkehren, Goto, Ann., **485** (1931), 252.

(4) Im Morphin ist C<sub>5</sub> als linksdrehend angenommen, Emde, Helvetica Chimica Acta, **13** (1930), 1035.

(5) Vgl. M. Freund und E. Speyer, Ber., **53** (1920), 2250.

**Des-N-methyl-1-brom-dihydro-kodeinon (I).** Darstellung wie oben. Schmp. 132°. (Gef.: N, 3.59. Ber. für  $C_{19}H_{22}O_3NBr$  (392): N, 3.57%). Spez. Drehung: 0.1 g. Subst. in 10 c.c. Methanol, 1 dm. Rohr,  $\alpha = -0.08^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{11} = -8.00^\circ$ .

**d, L-Des-N-methyl-1-brom-dihydro-kodeinon.** Racemisiert wie gewöhnlich. Schmp. 148°;  $\alpha = \pm 0$ .

**Des-N-methyl-demethoxy-dihydro-sinomenein (II).** Diese Des-N-methyl-base wurde aus Demethoxy-dihydro-sinomenein<sup>(6)</sup> ganz wie ihr optischer Antipod aus Dihydro-kodeinon<sup>(7)</sup> dargestellt. Prismen, Schmp. 120°. (Gef.: N, 4.42. Ber. für  $C_{19}H_{23}NO_3$  (313): N, 4.46%). Spez. Drehung: 0.1 g. Subst. in 10 c.c. Methanol, 1 dm. Rohr,  $\alpha = +0.04^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{11} = +4.00^\circ$ .

**Des-N-methyl-dihydro-kodeinon.** Spez. Drehung: 0.1 g. Subst. in 10 c.c. Methanol, 1 dm. Rohr,  $\alpha = -0.04$ ;  $[\alpha]_D^{11} = -4.00^\circ$ .

**d, L-Des-N-methyl-dihydro-kodeinon.** Bedingung der Racemisierung wie üblich. Schmp. 114–116°;  $\alpha = \pm 0$ .

**Dihydro-des-N-methyl-demethoxy-dihydro-sinomenein (III).** 0.7 g. Des-N-methyl-1-brom-demethoxy-dihydro-sinomenein wird in 100 c.c. 0.3% Salzsäure gelöst und mit 0.1 g. Palladiumchlorür und 0.2 g. palladiniertem  $BaSO_4$  im Wasserstoff geschüttelt. Aufnahme des Wasserstoffes 90 c.c. in einer Stunde. Die befreite Base wird aus Äthanol-Äther umkristallisiert. Schlanke Prismen, Schmp. 93–97°. Ausbeute 0.5 g. Keine Eisenchlorid- und Beilstein-reaktion. Löst sich in konz. Schwefelsäure farblos. (Gef.: C, 72.52; H, 8.15; N, 4.40. Ber. für  $C_{19}H_{25}NO_3$  (315): C, 72.38; H, 7.94; N, 4.44%). Spez. Drehung: 0.2000 g. Subst. in 10 c.c. Äthanol, 1 dm. Rohr,  $\alpha = +1.00^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{11} = +50.00^\circ$ .

**Dihydro-des-N-methyl-dihydro-kodeinon (III).** 0.8 g. Des-N-methyl-dihydro-kodeinon wird in 100 c.c. 2% Salzsäure gelöst und mit 0.2 g.  $PdCl_2$  und 2 g. Kohle in Wasserdampf atmosphäre geschüttelt. Aufnahme des Wasserstoffes kommt zum Stillstand in 20 Min. (75 c.c.). Die Dihydro-des-N-base wird aus Äthanol-Äther-gemisch umkristallisiert. Schlanke Prismen, Schmp. 95–98°C. Eigenschaften wie in der (+)-Substanz. (Gef.: C, 72.66; H, 8.08; N, 4.53. Ber. für  $C_{19}H_{25}NO_3$ : C, 72.38; H, 7.94; N, 4.44%). Spez. Drehung: 0.2000 g. Subst. in 10 c.c. Äthanol, 1 dm. Rohr,  $\alpha = -1.01^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{11} = -50.5^\circ$ .

**d, L-Dihydro-des-N-methyl-dihydro-kodeinon.** Die racemische Substanz wurde dadurch bereitet dass man je 0.2 g. (+)- und (-)-Substanz, in Äthanol gelöst, vereinigte. Beim Einengen des Äthanols und Zusatz von Äther, kristallisierte die racemische Substanz in Rosetten. Ausbeute 0.3 g. Schmp. 118–116°C.;  $\alpha = \pm 0$ .

## II. Katalytische Hydrierung von Thebain.

Bei der Bereitung von Dihydro-thebain nach Wieland und Kotake,<sup>(8)</sup> haben wir den Fall begegnet, in dem die Reduzierung eine sehr lange Zeit in Anspruch nahm und die resultierende Substanz hauptsächlich aus Dihydro-kodeinon bestand. So haben wir einige Versuche über den Einfluss von Salzsäure-konzentration auf die katalytische Reduktion von Thebain gestellt,

(6) Dieses Bulletin, 5 (1930), 96.

(7) M. Freund und E. Speyer, *Ber.*, 53 (1920), 2250.

(8) *Ann.*, 444 (1925), 88.

obgleich es schon darüber eine ausführliche Arbeit von Schöpf<sup>(9)</sup> gibt. Sogar hat Cahn<sup>(10)</sup> durch katalytische Reduzierung von roter Lösung von Thebain in rauchender Salzsäure Meta-thebainon in 81% Ausbeute erhalten. Unsere Resultate werden kurz in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

	Konzentration von HCl	Thebain (g.)	Zeit-dauer	H <sub>2</sub> (c.c.)	Ausbeute
1	10 c.c. rauch. HCl 10 c.c. H <sub>2</sub> O (Die Lösung war nur fade gelb gefärbt.)	2	8 St.	135	Meta-thebainon (Schmp. 120–122°) 1.4 g. (75%)
2	20 c.c. ca. 2.5 N HCl	2	6 St.	150	Meta-thebainon (Schmp. 122–123°) 0.1 g. Dihydro-kodeinon (Schmp. 192–194°) 0.55 g. Dihydro-thebainon (Schmp. 153°) 0.15 g.
3	24 c.c. N HCl 5 c.c. H <sub>2</sub> O	5	einige Tage	375	Dihydro-thebain 1.7 g. Dihydro-thebainon 0.2 g.

Aus dieser Tabelle ersieht man leicht dass eine stärkere Salzsäure (z.B. 2.5 N) das zuerst gebildete Dihydrothebain in der Kälte verseifen kann. Tatsächlich wurde Dihydro-thebain beim Stehenlassen über Nacht mit 2 N Salzsäure quantitativ ins Dihydro-kodeinon umgewandelt. Thebain selbst bleibt bei derselben Behandlung fast unangegriffen. Jedenfalls scheint die Reduzierung von Thebain in konz. Salzsäure eine bequeme Darstellungs-methode von Meta-thebainon zu sein.

### . III. Isolierung von Demethoxy-dihydro-sinomenin über Bromhydrat.

In der XIX. Mitteilung<sup>(11)</sup> haben wir über die Mischkrystalle von Demethoxy-dihydro-sinomenin [ (+)-Dihydro-thebainon ] und Demethoxy-dihydro-sinomeninol [ (+)-Dihydro-thebainol ] berichtet, welche durch blosse Umkrystallisierung nicht voneinander getrennt werden können. Nun werde es gefunden dass die Trennung sehr leicht durch HBr oder HCl erzielt werden kann. Demethoxy-dihydro-sinomenin-bromhydrat krystallisiert sofort beim Lösen der Base in Bromwasserstoffsäure aus. Dicke Prismen, Schmp. 291° (Zers.). (Gef.: Br, 20.58. Ber. für C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>Br (382): Br, 20.94%). Das

(9) Schöpf, *Ann.*, **452** (1927), 244.

(10) R. S. Cahn, *J. Chem. Soc.*, **1933**, 1038.

(11) Dieses Bulletin, **5** (1930), 288.

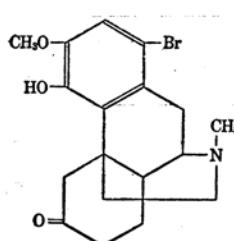
Chlorhydrat ist etwas löslicher. Schlanke Prismen, Schmp. 293° (Zers.). (Gef.: Cl, 10.60. Ber. für C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>Cl (337.5): Cl, 10.52%).

(-) -Dihydro-thebainon bildet auch Bromhydrat und Chlorhydrat, die bei 291° bzw. 293° schmelzen. Diese Eigenschaft kann vorteilhaft benutzt werden, in der Darstellung von Dihydro-thebainon aus Thebain.<sup>(12)</sup>

(+)- und (-)-Dihydro-thebain, aus ihren Salzen befreit, schmelzen bei 152-153°<sup>(13)</sup> scharf und bilden das Oxim-chlorhydrat von Schmp. 317°.

#### IV. d, l-1-Brom-dihydro-thebainon.

C. Schöpf<sup>(14)</sup> gibt dem (-)-1-Brom-dihydro-thebainon (IV) den endgültigen Schmelzpunkt 167° an. Wir haben den Schmelzpunkt von 1-Brom-demethoxy-dihydro-sinomenin als 119° angegeben.<sup>(15)</sup> Da, aber, nach unseren Erfahrungen die entsprechenden (-)- und (+)-Derivate von Thebain und Sinomenin fast immer einen gleichen Schmp. zeigen, haben wir 1-Brom-



IV.

demethoxy-dihydro-sinomenin vom Schmp. 167° darzustellen versucht. Und einmal haben wir die Substanz (5 g.) von Schmp. 167° bekommen, aber beim Umkristallisieren aus Aceton kehrte der Schmp. zu 127° (mit Meniskusbildung bei 167°) zurück.<sup>(16)</sup> Dieses Verhalten erinnert uns an den zweierlei Schmp. von Sinomenin (159° bzw. 182°). Die Substanz von höherem Schmp. gewinnt man gelegentlich bei der schnellen Befreiung<sup>(17)</sup> der Base aus dem Chlorhydrat, z.B. Erhitzen auf 100°C. von dem Chlorhydrat mit NaHCO<sub>3</sub> in Wasser.

Dieses Verfahren glückt, indessen, nicht immer.

Spez. Drehung von 1-Brom-dihydro-thebainon : 0.1500 g. Subst. in 10 c.c. Methanol + Chloroform,  $\alpha = -1.16^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{17} = -77.33^\circ$ .

Spez. Drehung von 1-Brom-demethoxy-dihydro-sinomenin<sup>(18)</sup> : 0.1500 g. Subst. in 10 c.c. Methanol + Chloroform,  $\alpha = +1.18^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{17} = +78.67^\circ$ .

Je 0.15 g. (-)- und (+)-1-Brom-dihydro-thebainon wurden in Methanol gelöst und vereinigt. Die racemische Substanz scheidet sich in sechsseitigen Tafeln aus, Schmp. 190-193°;  $\alpha = \pm 0$ .

(12) Freund und Speyer, *Ber.*, **53** (1920), 2261.

(13) Skita's Angabe (Schmp. 187-188°), *Ber.*, **54** (1921), 1561, scheint zu niedrig zu sein.

(14) C. Schöpf und T. Pfeifer, *Ann.*, **483** (1930), 157.

(15) Dieses Bulletin, **5** (1930), 96.

(16) Das Oxim von 1-Brom-demethoxy-dihydro-sinomenin schmilzt bei 177-178° (Gef.: N, 6.77. Ber. für C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>Br : N, 7.01%). Der Schmp. 263° [Dieses Bulletin, **5** (1930), 96] war leider derselbe vom Oximchlorhydrat.

(17) H. Kondo und E. Ochiai empfahlen die Befreiung mit konz. Ammoniak.

(18) Neu gemessen. Frühere Angabe war zu niedrig.