

Hofmannscher Abbau von Domesticin-äthern.

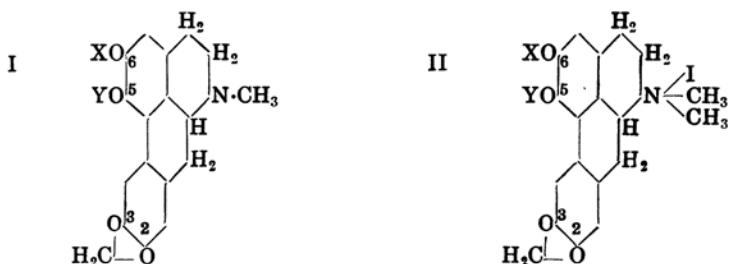
Von Hideo SHISHIDO.

(Eingegangen am 17. Dezember 1937.)

In den früheren Mitteilungen wurden bisher die Synthesen von Domesticin-methyläther⁽¹⁾ (I, a), -äthyläther⁽²⁾ (I, b) und einem Isomeren⁽³⁾ (I, c) ausgeführt, wodurch die Konstitution weitgehend gestützt wurde. Es ist uns aber wünschenswert, den Hofmannschen Abbau dieser Domesticin-äther auszuführen, um die Konstitution des natürlichen Domesticins endgültig beweisen zu können.

Hierzu wurde zunächst der Domesticin-äther (I) in Jodmethylat (II) und dann durch Einwirkung von Alkali in Methinbase (III) umgewandelt. Diese letztere wurde in deren Jodmethylat (IV) und dann durch Behandlung mit Silberchlorid in Chlormethylat, und dieses durch Kochen mit Alkali in Vinyl-Verbindung (V) übergeführt. Weiter wurde die so erhaltene Vinyl-Verbindung durch Oxydation mittels Kaliumpermanganats in Phenanthren-carbonsäure (VI) und dann durch Decarboxylierung in ein Phenanthren (VII) umgewandelt.

Die oben angegebene Methinbase (III, a und b), Vinyl-Verbindung (V, a und b), Phenanthren-carbonsäure (VI, a und b) bzw. Phenanthren (VII, a und b) aus synthetischem Domesticin-methyläther bzw. -äthyläther ist identisch mit der aus natürlichen Substanzen. Aus diesem Resultat wurde es jetzt bekräftigt, dass die Konstitutionen des natürlichen Domesticins und seines Methyläthers, welche schon in den früheren Mitteilungen angegeben wurden,⁽⁴⁾ ausser allem Zweifel feststehen.

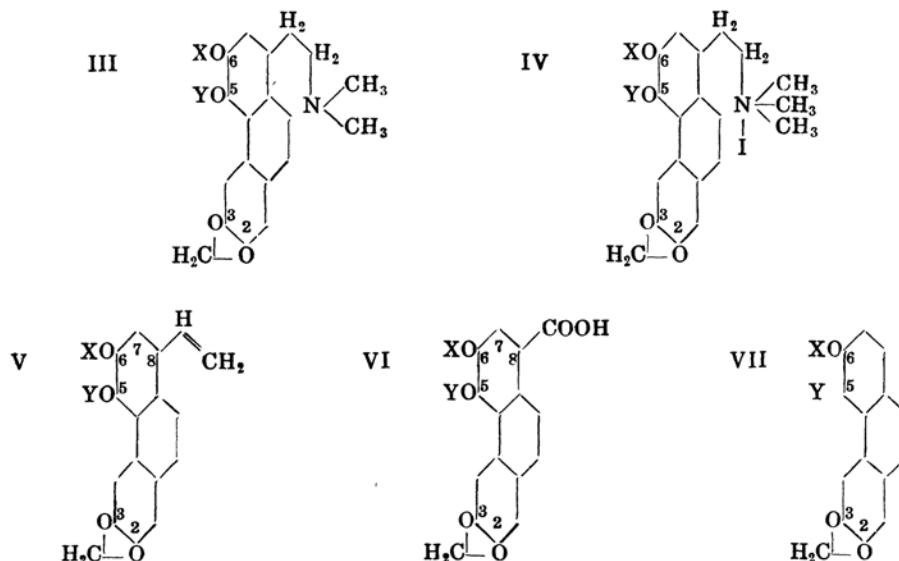


(1) Z. Kitasato und H. Shishido, *Ann.*, **527** (1937), 176.

(2) Dieses Bulletin, **12** (1937), 150.

(3) *Ibid.*, **12** (1937), 419.

(4) Z. Kitasato und H. Shishido, *Ann.*, **527** (1937), 176; *Acta Phytochim. (Japan)*, **9** (1937), 265.



I—VII, a: X = CH₃; Y = CH₃. (Domesticin-methyläther)

I—VII, b: X = CH₃; Y = C₂H₅. (Domesticin-äthyläther)

I—VII, c: X = C₂H₅; Y = CH₃. (iso-Domesticin-äthyläther)

Beschreibung der Versuche.

d-Domesticin-methyläther-jodmethylat (II, a). 1 g. natürlicher Domesticin-methyläther wird in 15 c.c. Methanol gelöst und mit 3 c.c. Methyljodid 2–3 Stunden auf dem Wasserbad gekocht und dann das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der Abdampfungsrückstand wird aus Wasser umkristallisiert und in Prismen erhalten, welche bei 105–107° schmelzen und zersetzen sich bei 117°. Diese Substanz ist in Methanol und Äthanol leicht und in Wasser schwerer löslich (Gef.: C, 52.16; H, 5.39. Ber. für C₂₁H₂₄NO₄I (481): C, 52.39; H, 4.99%).

Methinbase von Domesticin-methyläther (III, a). 1 g. obiges Jodmethylat wird in 100 c.c. Wasser gelöst und mit 10 g. festem Kaliumhydroxyd anderthalb Stunden gelinde gekocht. Gebildete Krystalle werden mit Äther dreimal ausgezogen, die ätherische Lösung wird mit Wasser gewaschen und abgedampft. Der Abdampfungs-rückstand wird aus Methanol umkristallisiert und es werden Prismen vom Schmp. 133–134° erhalten (Gef.: C, 71.29; H, 6.91; N, 3.95. Ber. für C₂₁H₂₃NO₄ (353): C, 71.39; H, 6.52; N, 3.97%).

Des-N-methyl-domesticin-methyläther-jodmethylat (IV, a). 1 g. der Methinbase wird in 10 c.c. Methanol gelöst und dazu 3 c.c. Methyljodid hinzugefügt, so scheidet sich das Jodmethylat in schönen Krystallen ab. Das Jodmethylat wird aus 90%-igem Äthanol umkristallisiert. Derbe Prismen vom Schmp. 292–294° unter Zers. (Gef.: C, 53.59; H, 5.32. Ber. für C₂₂H₂₆NO₄I (495): C, 53.33; H, 5.25%).

2,3-Methylendioxy-5,6-dimethoxy-8-vinyl-phenanthren (V, a). 0.5 g. obiges Jodmethyлат werden in 90%-igem Äthanol gelöst und mit einer genügenden Menge von frisch gefälltem Silberchlorid auf dem Wasserbad erwärmt. Dann wird das Reaktionsgemisch unter Zusatz von 150 c.c. Wasser bis zum vollständigen Verschwinden des Alkoholgeruchs erwärmt. Das Filtrat vom Silberjodid wird bis auf 100 c.c. eingeeengt und mit 10 g. festem Kaliumhydroxyd eine Stunde gelinde gekocht, so scheidet sich die Vinyl-Verbindung in Krystallen ab. Man extrahiert sie mit Äther, wäscht die Ätherlösung mit verdünnter Salzsäure und dann mit Wasser, und dampft nach dem Trocknen mit Natriumsulfat den Äther ab. Der Abdampfungsrückstand wird nach Umkrystallisieren aus Äthanol⁽⁶⁾ in langen Blättchen vom Schmp. 142–143° erhalten (Gef.: C, 74.14; H, 5.32. Ber. für $C_{18}H_{18}O_4$ (308): C, 74.03; H, 5.19%).

Das Trimethylamin, welches bei dieser Behandlung abgespalten wird, wird in 5%-iger Salzsäure aufgenommen und in das komplexe Chloraurat übergeführt. Blättchen vom Schmp. 246° (unter Zers.) (Gef.: Au, 49.45. Ber. für $(CH_3)_3N \cdot HCl \cdot AuCl_3$ (399.2): Au, 49.4%).

2,3-Methylendioxy-5,6-dimethoxy-phenanthren-8-carbonsäure (VI, a). 0.2 g. Vinyl-Verbindung werden in 30 c.c. Aceton gelöst und mit 0.6 g. Kaliumpermanganat, gelöst in einem Gemisch von je 10 c.c. Wasser und Aceton, bei 40–45° oxydiert. Nach übernächtigem Stehen wird Aceton abdestilliert und der Rückstand mit verdünnter Sodalösung gut ausgekocht und das Filtrat zweimal mit Äther ausgeschüttelt. Nun säuert man die Sodalösung mit Salzsäure an, extrahiert mit Äther und wäscht die ätherische Lösung dreimal mit Wasser. Der Abdampfungsrückstand des Äthers wird aus benzolhaltigem Äthanol umkrystallisiert, wobei sich gelbe Prismen vom Schmp. 252–253° bilden (Gef.: C, 66.13; H, 4.56. Ber. für $C_{18}H_{18}O_6$ (326): C, 66.26; H, 4.29%).

Methylester. 0.2 g. dieser Phenanthren-carbonsäure werden in üblicher Weise mit ätherischer Lösung von Diazomethan methyliert. Es krystallisiert aus Methanol in hellgelben Blättchen vom Schmp. 148–150° (Gef.: C, 67.36; H, 4.68; OCH_3 , 27.18. Ber. für $C_{19}H_{20}O_6$ (340): C, 67.06; H, 4.71; OCH_3 , 27.35%).

2,3-Methylendioxy-5,6-dimethoxy-phenanthren (VII, a). Zur Decarboxylierung⁽⁶⁾ werden 0.2 g. obiger Phenanthren-carbonsäure mit 10 c.c. Chinolin und 0.52 g. Naturkupfer C (Schering-Kahlbaum) bis zur Beendigung der Kohlensäure-Entwicklung auf 190–200° 10 Minuten erhitzt und dann noch 20 Minuten gelinde gekocht. Das Reaktionsgemisch wird mit Äther verdünnt, vom Kupfer abfiltriert, etwa 10 Male mit 10%-iger Salzsäure, dann 3 Male mit 5%-iger Kalilauge ausgewaschen und die ätherische Lösung abgedampft. Das Phenanthren krystallisiert aus Methanol in langen Prismen vom Schmp. 127–128° aus (Gef.: C, 72.33; H, 5.14. Ber. für $C_{17}H_{14}O_4$ (282): C, 72.34; H, 4.96%).

d,l-Domesticin-methyläther-jodmethyлат (II, a). 1 g. synthetischer d,l-Domesticin-methyläther⁽⁷⁾ wird mit Methyljodid in das Jodmethyлат übergeführt wie bei dem oben angegebenen natürlichen Domesticin-methyläther. Das abgeschiedene Jodmethyлат wird aus wasserhaltigem Methanol umgelöst und bildet dann dicke Prismen

(6) Die in Äthanol unlösliche Substanz schmilzt bei ca. 250–270° (unter Zers.) und scheint vielleicht ein polymerer Phenanthren-Körper sein.

(6) Vgl. E. Späth und K. Tharrer, *Ber.*, **66** (1933), 587.

(7) *Ann.*, **527** (1937), 176.

vom Schmp. 230–232° (Gef.: C, 52.33; H, 5.13. Ber. für $C_{21}H_{22}NO_4I$ (481): C, 52.39; H, 4.99%).

Überführung des d,l-Domesticin-methyläther-jodmethylats in Methinbase (III, a), Des-N-methyl-jodmethylat (IV, a), Vinyl-phenanthren (V, a), Phenanthren-carbonsäure (VI, a) und 2,3-Methylendioxy-5,6-dimethoxy-phenanthren (VII, a).

Die Überführung von diesen Substanzen in Methinbase wird genau wie bei natürlicher Substanz ausgeführt.

Die Methinbase krystallisiert aus Methanol in Prismen vom Schmp. 133–134° (Gef.: C, 71.37; H, 6.61; N, 3.96. Ber. für $C_{22}H_{23}NO_4$ (353): C, 71.39; H, 6.52; N, 3.97%). Die Mischprobe dieser Base mit derjenigen aus natürlicher Substanz zeigt keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

Das Des-N-methyl-domesticin-methyläther-jodmethylat wird aus 90%-igem Äthanol umkrystallisiert. Derben Prismen vom Schmp. 294–295° (unter Zers.) (Gef.: C, 53.40; H, 5.57. Ber. für $C_{22}H_{23}NO_4I$ (495): C, 53.33; H, 5.25%). Die Mischprobe mit demjenigen aus natürlicher Base gibt keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

Das 2,3-Methylendioxy-5,6-dimethoxy-8-vinyl-phenanthren krystallisiert aus Äthanol in langen Prismen vom Schmp. 141–142° (Gef.: C, 74.39; H, 5.30. Ber. für $C_{19}H_{18}O_4$ (308): C, 74.03; H, 5.19%). Es ist identisch mit demjenigen aus natürlicher Substanz (Mischprobe).

Die 2,3-Methylendioxy-5,6-dimethoxy-phenanthren-8-carbonsäure bildet aus benzolhaltigem Äthanol lange Prismen vom Schmp. 251–253° (Gef.: C, 66.49; H, 4.53. Ber. für $C_{18}H_{14}O_6$ (326): C, 66.26; H, 4.29%). Es ergibt keine Erniedrigung des Schmelzpunktes bei der Mischprobe mit demjenigen aus natürlicher Substanz.

Das 2,3-Methylendioxy-5,6-dimethoxy-phenanthren wird aus petrolätherhaltigem Methanol zu Prismen vom Schmp. 127–128.5° umkrystallisiert (Gef.: C, 72.51; H, 5.19. Ber. für $C_{17}H_{14}O_4$ (282): C, 72.34; H, 4.96%). Die Mischprobe mit demjenigen aus natürlicher Substanz ergibt keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

Darstellung von d,l-Domesticin-äthyläther-jodmethylat (II, b), Methinbase (III, b), Des-N-methyl-jodmethylat (IV, b), Vinyl-phenanthren (V, b), Phenanthren-carbonsäure (VI, b) und 2,3-Methylendioxy-5-äthoxy-6-methoxy-phenanthren (VII, b) aus synthetischem d,l-Domesticin-äthyläther.⁽⁸⁾

Diese Darstellung wird wie bei oben angegebenem Domesticin-methyläther ausgeführt.

Man stellt das d,l-Domesticin-äthyläther-jodmethylat mit Jodmethyl in Äthanol dar und krystallisiert aus Äthanol um. Es bildet Prismen vom Schmp. 225–227° (unter Zers.) (Gef.: C, 53.32; H, 5.46. Ber. für $C_{22}H_{23}NO_4I$ (495): C, 53.33; H, 5.25%).

Des-N-methyl-domesticin-äthyläther krystallisiert aus Äthanol in langen Prismen vom Schmp. 133–134.5° aus (Gef.: C, 71.62; H, 7.12; N, 3.97. Ber. für $C_{22}H_{25}NO_4$ (367): C, 71.93; H, 6.81; N, 3.81%). Mit demjenigen von natürlicher Herkunft gemischt (siehe unten), ergibt es keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

Des-N-methyl-domesticin-äthyläther-jodmethylat wird aus 90%-igem Äthanol umkrystallisiert. Derbe Prismen vom Schmp. 290–291° (unter Zers.) (Gef.: C, 54.18; H, 5.52. Ber. für $C_{22}H_{23}NO_4I$ (509): C, 54.22; H, 5.50%). Es ist identisch mit demjenigen aus natürlicher Substanz (siehe unten) (Mischprobe).

(8) Dieses Bulletin, 12 (1937), 153.

2,3-Methylendioxy-5-äthoxy-6-methoxy-8-vinyl-phenanthren krystallisiert aus Äthanol in langen Blättchen vom Schmp. 114–115.5° (Gef.: C, 74.73; H, 5.88. Ber. für $C_{20}H_{18}O_4$ (322): C, 74.53; H, 5.59%).⁽⁹⁾

2,3-Methylendioxy-5-äthoxy-6-methoxy-phenanthren-8-carbonsäure wird aus benzolhaltigem Äthanol umkrystallisiert. Prismen vom Schmp. 243–245° (Gef.: C, 67.10; H, 4.87. Ber. für $C_{18}H_{16}O_6$ (340): C, 67.06; H, 4.71%).

2,3-Methylendioxy-5-äthoxy-6-methoxy-phenanthren wird zweimal aus Methanol umkrystallisiert. Prismen vom Schmp. 134–135° (Gef.: C, 72.63; H, 5.62. Ber. für $C_{18}H_{16}O_4$ (296): C, 72.97; H, 5.41%).

Darstellung von Methinbase (III, b) und Des-N-methyl-domesticin-äthyläther-jodmethyлат (IV, b) aus natürlichem Domesticin-äthyläther.

Diese Methinbase wird wie bei obigem Fall dargestellt und aus Äthanol umkrystallisiert. Sie bildet Prismen vom Schmp. 132–133° (Gef.: C, 71.60; H, 6.97; N, 4.14. Ber. für $C_{22}H_{26}NO_4$ (367): C, 71.93; H, 6.81; N, 3.81%).

Des-N-methyl-domesticin-äthyläther-jodmethyлат krystallisiert aus 90%-igem Äthanol in derben Prismen vom Schmp. 290–291° (unter Zers.) (Gef.: C, 54.62; H, 5.89. Ber. für $C_{22}H_{26}NO_4I$ (509): C, 54.22; H, 5.50%). Das Jodmethyлат bzw. die Methinbase aus natürlicher Substanz ist identisch mit demjenigen aus synthetischer Substanz.

Darstellung von d,l-iso-Domesticin-äthyläther-jodmethyлат (II, c), Methinbase (III, c), Des-N-methyl-jodmethyлат (IV, c), Vinyl-phenanthren (V, c), Phenanthren-carbonsäure (VI, c) und 2,3-Methylendioxy-5-methoxy-6-äthoxy-phenanthren (VII, c) aus synthetischem iso-Domesticin-äthyläther.⁽¹⁰⁾

Die Darstellung dieser Derivate wird wie bei obigen Fällen ausgeführt: d,l-iso-Domesticin-äthyläther-jodmethyлат krystallisiert aus Äthanol in Prismen vom Schmp. 224–226° (unter Zers.) aus (Gef.: C, 53.17; H, 5.47. Ber. für $C_{22}H_{26}NO_4I$ (495): C, 53.33; H, 5.25%).

Da die Methinbase nicht leicht in krystallisierten Zustand zu bringen ist, wird sie auf folgende Weise gereinigt: 0.6 g. Jodmethyлат werden in 60 c.c. Wasser gelöst und mit 6 g. Kaliumhydroxyd anderthalb Stunden gekocht. Das schwimmende Öl wird dreimal mit Äther ausgezogen und der Abdampfungsrückstand des Äthers wird in 10 c.c. Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 0.175 g. Oxalsäure in 5 c.c. Äthanol hinzugefügt. Das so gebildete Oxalat krystallisiert aus 95%-igem Äthanol in Prismen vom Schmp. 195–197° (unter Zers.) aus (Gef.: C, 62.68; H, 6.33. Ber. für $C_{22}H_{27}NO_5$ (457): C, 63.02; H, 5.91%). Die Suspension dieses Oxalats in Natronlauge wird mit Äther ausgeschüttelt und der Abdampfungsrückstand des Äthers wird aus benzolhaltigem Petroläther zweimal umkrystallisiert. Die Methinbase bildet derbe Prismen vom Schmp. 117–118° (Gef.: C, 72.16; H, 7.07; N, 3.76. Ber. für $C_{22}H_{26}NO_4$ (367): C, 71.93; H, 6.81; N, 3.81%).

Des-N-methyl-iso-domesticin-äthyläther-jodmethyлат krystallisiert aus 65%-igem Äthanol in derben Prismen vom Schmp. 289–290° (unter Zers.) aus (Gef.: C, 54.16; H, 5.58. Ber. für $C_{22}H_{26}NO_4I$ (509): C, 54.22; H, 5.50%).

(9) Als ein Nebenprodukt gewinnt man eine polymere Substanz vom Schmp. 250–260° (unter Zers.). Das abgespaltene Trimethylamin in dieser Behandlung wird auf übliche Weise in das komplexe Chloraurat übergeführt. Prismen vom Schmp. 252° (unter Zers.) (Gef.: Au, 49.33. Ber. für $(CH_3)_3N \cdot HCl \cdot AuCl_3$ (399.2): Au, 49.40%).

(10) Dieses Bulletin, **12** (1937), 419.

2,3-Methylendioxy-5-methoxy-6-äthoxy-8-vinyl-phenanthren wird aus Äthanol umkrystallisiert in langen Prismen vom Schmp. 119–120.5° (Gef.: C, 74.68; H, 5.82. Ber. für $C_{20}H_{18}O_4$ (322): C, 74.53; H, 5.59%).⁽¹¹⁾

2,3-Methylendioxy-5-methoxy-6-äthoxy-phenanthren-8-carbonsäure krystallisiert aus Äthanol und dann aus benzolhaltigem Äthanol in Prismen vom Schmp. 235–236.5° aus (Gef.: C, 67.41; H, 5.00. Ber. für $C_{19}H_{16}O_6$ (340): C, 67.06; H, 4.71%).⁽¹²⁾

2,3-Methylendioxy-5-methoxy-6-äthoxy-phenanthren ställt nach dem Umlösen aus Methanol in derben Prismen vom Schmp. 126–128° (Gef.: C, 73.30; H, 5.63. Ber. für $C_{18}H_{16}O_4$ (296): C, 72.97; H, 5.41%).

Zum Schluss möchte ich Herrn Dr. Zenjiro Kitasato für seine freundliche Anregung und gütige Unterstützung meinen herzlichsten Dank aussprechen.

*Chemisches Laboratorium des
Kitasato-Institutes, Tokyo.*

(11) Das entwickelte Trimethylamin in dieser Reaktion wird als komplexe Chloraurat bestätigt. Ferner erhält man einen polymeren Körper vom Schmp. 240–250° (unter Zers.).

(12) Als ein Nebenprodukt werden neutrale gelbe Nadeln vom Schmp. 280–282° (unter Zers.) nach dem Umkristallisieren aus Äthanol.