

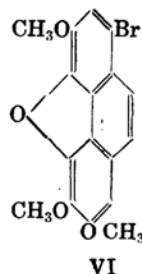
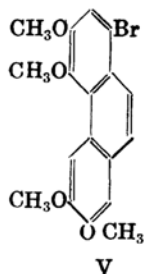
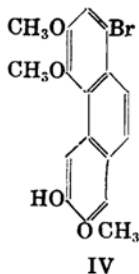
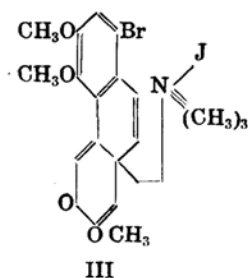
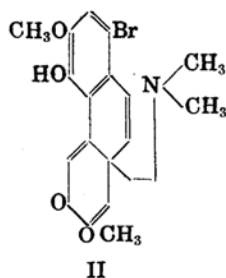
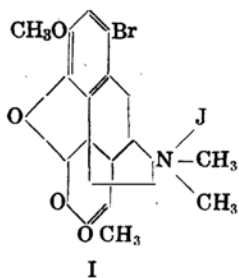
Abbau von 1-Brom-sinomenein-jodmethylat mit Alkali.⁽¹⁾

Von Kakuji GOTO, Tatsuo ARAI und Tatsuo ODERA.

(Eingegangen am 7. Juli 1942.)

Ueber den Abbau von 1-Brom-sinomenein-jodmethylat (I) mit Dimethylsulfat und Alkali haben wir schon in der XXXVII. Mitteilung berichtet⁽²⁾. Dort haben wir 1-Brom-3-methyl-6,7-dimethoxy-morphenol (VI) als Hauptprodukt und daneben 1-Brom-dimethyl-sinomenol (V) in geringer Ausbeute erhalten. Bei Wiederholung dieser Reaktion haben wir indessen gefunden, dass in manchen Fällen das letzt genannte Phenol das einzige Produkt darstellte und das gesuchte Morphenol gar nicht isoliert worden war. Dieser Umstand führte uns das Verhalten dieses Jodmethylates gegen Alkali genauer zu untersuchen.

Wenn das 1-Brom-sinomenein-jodmethylat bei Zimmertemperatur mit der berechneten Menge sehr verdünnter Natronlauge behandelt wird, so wird es zuerst ein brauner Niederschlag gebildet, der sich schnell darin wieder auflöst. Chloroform extrahiert daraus ein gelbes Produkt, welches aus Methanol in schönen langen Prismen umkristallisiert wird. Wir wollen diesem Produkt nach der Analyse und seinem Verhalten die Konstitution II erteilen und es als des-N-Methyl-1-brom-dehydro-meta-sinomenin bezeichnen⁽³⁾.



(1) LII. Mitteilung über Sinomenin. Alle Mischproben in dieser Arbeit wurden mit den entsprechenden Substanzen aus 1-Brom-4-methyl-sinomenin (LI. Mitteilung, dieses Bulletin, 17(1942), 304) ausgeführt.

(2) Dieses Bulletin, 8 (1933), 366.

(3) Für das Wort "meta" siehe Schöpf und Borkowsky, *Ann.*, 458(1927), 148.

Die Hauptgründe, welche beim Aufnahme der obigen Struktur in Betracht gezogen wurden, sind folgende.

(i) In dieser Substanz muss der originale Oxydring gespalten worden sein, da sie in verdünntem Alkali löslich ist und eine grüne Eisenchlorid-reaktion gibt. Bei der Methylierung mit Dimethylsulfat und Alkali nimmt sie nur einen Methyl auf. Der gebildete Monomethyl-äther wurde als Jodmethylat (III) isoliert.

(ii) Sie muss eine des-N-Base sein, weil sie sich in konz. Schwefelsäure in stark blauer Farbe löst und bei der Acetolyse 1-Brom-diacetyl-sinomenol in einer quantitativen Ausbeute gibt.

(iii) Die hydrolytische Spaltung des Oxydringes muss mit dem Verlust eines Molekules Wasser verknüpft worden sein. Dies ist durch Analyse klar gezeigt.

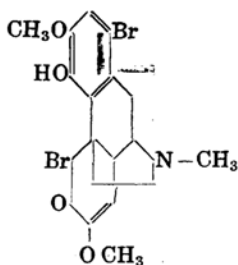
(iv) Sie muss sehr wahrscheinlich eine chinoide Struktur besitzen, da die freie Base gelb gefärbt ist und ein stark rotes Natriumsalz bildet. Dies bedingt die Eliminierung von Wasser aus C(5) und C(13) mit der Verschiebung von N-haltigen Seitenkette.

(v) Die Verschiebung muss nach C(14) geschehen, weil, sonst, die Seitenkette nicht so leicht bei der Acetolyse weggenommen werde.

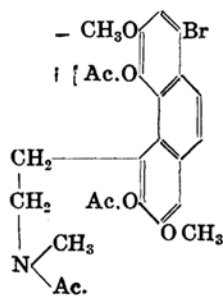
Es ist merkwürdig, dass eine solche verwickelte Umwandlung so schnell durch so verdünntes Alkali bei der Zimmertemperatur vollgezogen wird. Doch scheint es uns, dass dieses Verhalten des 1-Brom-sinomenein-jodmethylates die Ursache der äusserst unstabilen Natur des ähnlich gebauten Kodeinonjodmethylates, wie schon lange von Knorr⁽⁴⁾ bemerkt worden war, teilweise erklärt. Tatsächlich haben wir durch die ähnliche Behandlung von Kodeinonjodmethylat eine entsprechende des-N-Base (des-N-Methyl-dehydro-meta-thebainon) einmal erhalten. Aber, da diese letztere Reaktion trotz zahlreicher Wiederholung nie seither wieder glückt hat, wollen wir die Untersuchung in der Zukunft vorbehalten.

Da einmal die stark labile Natur des 1-Brom-sinomenein-jodmethylates erklärt worden war, ist die Gewinnung von 1-Brom-3-methyl-6,7-dimethoxymorphenol leichter geworden. Die Methylierung von der freien Base und das stärkere Erwärmen (bis 90°) sind die Hauptbedingungen (siehe Versuchsteil). Daraus ersieht man, dass in dieser Beziehung das Methyl-methosulfat viel beständiger als das Jodmethylat ist.

Schliesslich sei es erwähnt, dass 1,5-Dibrom-sinomenin (VII) bei der Acetolyse 1-Brom-triacetyl-sinomenenin (VIII) gibt. Diese Tatsache beweist klar, dass in der letzteren Substanz auch der Oxydring geöffnet worden ist.



VII



VIII

(4) Ach und Knorr, *Ber.*, **36** (1903), 3073.

Versuche

Des-N-methyl-1-brom-dehydro-meta-sinomenin (II). *Abbau von 1-Brom-sinomenin-jodmetholat (I).* I) *Mit sehr verdünntem Alkali.* 0.55 g (1 Mol) dieses Jodmetholates wurde in 30 ccm Wasser gelöst und bei 20°, mit 8 Tröpfchen (=ca. 2/5 ccm; 1 Mol) 10 proc. Natronlauge versetzt. Die Lösung trübt und färbt sich braun, aber in einigen Minuten wieder erklärt. Chloroform extrahiert daraus gelbe Nadeln, die, aus Methanol umkrystallisiert, bei 199–201° schmilzt.

Wenn man obige braune Lösung in einem Bad von 80° zehn Minuten erwärmt, so gewinnt man ohne weiteres die Krystalle von freier Base. Ausbeute 0.18 g d. h. 50%.

II) *Mit stärkerem Alkali.* 1 g des Jodmetholates wurde in einem Kolben mit 12 ccm 11 proc. Natronlauge in einem Wasserbad von 80° zehn Minuten eingetaucht. Das Jodmetholat wird zuerst gelöst, die Lösung nimmt braune Farbe an, und schliesslich wird das Ganze in einer dicken Krystallbrei umgewandelt. Das rote Phenolat wird auf Glasfilter gesammelt und mit 10 proc. Natronlauge wohl gewaschen. Aus dem Filtrat isoliert man noch etwa 1/3 der Gesamtausbeute, nachdem man es soda-alkalisch macht und mit Chloroform extrahiert. Befreien des Phenolates geschieht wie gewöhnlich. Ausbeute 0.55 g d.h. 70%. Schmp. 199–201°.

Diese Substanz zeigt eine grüne Eisenchlorid-Reaktion, löst sich in verdünntem Alkali mit roter Farbe, die sich aber beim Ansäuern gelb umschlägt. In konz. Schwefelsäure löst sich zuerst rot, dann braun und schliesslich violett (beständig). Gefunden: C, 57.08; H, 5.10. Berechnet für $C_{20}H_{22}BrO_4N$ (420): C, 57.14; H, 5.24%. Spez. Drehung. Subst. = 0.0421 g, Methanol = 10 ccm, 0.5 dm-Rohr, $\alpha = +0.38^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = +180.5^\circ$.

Chlorhydrat-krystallisiert in gelbe Nadeln. Schmp. 130°. Jodmetholat krystallisiert nicht. Oxim ist sehr schwer zu erhalten durch gewöhnliche Methode.

Alkalyse. Keine krystallisierende Substanz.

Acetolyse. Ausbeute an 1-Brom-diacetyl-sinomenol ist fast quantitativ.⁽⁵⁾

Des-N-methyl-1-brom-4-methyl-dehydro-meta-sinomeninjodmetholat (III). Des-N-methyl-1-brom-dehydro-meta-sinomenin (II) wird mit Dimethylsulfat und Alkali bei 68–80° methyliert. Bei dieser Temperatur wird das methylierte Methyl-methosulfat durch Zusatz von KJ als Jodmetholat niedergeschlagen. Centimeterlange Nadeln aus Wasser. Ausbeute 80%. Schmp. 182°–183° (zers.; sintern ab 175°). Keine Eisenchlorid-reaktion. Es färbt sich mit konz. Schwefelsäure zuerst braun, dann grün und nach einigen Minuten reinblau (beständig). Gefunden: C, 44.82; H, 4.83; N, 2.71; CH_3O , 16.00; J, 21.37. Berechnet für $C_{22}H_{27}NO_4BrJ$ (576): C, 45.83; H, 4.69; N, 2.60; CH_3O , 16.15; J, 22.05%.

Spec. Drehung. Subst. = 0.1102 g; Methanol = 10 ccm; $\alpha = +1.11^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = +100.7^\circ$.

(5) Dieses Bulletin, 8(1933), 368.

Alkalischer Abbau. 1 g dieses Jodmethyldates wurde mit 20 ccm 16 proc. Natronlauge eine halbe Stunde gelinde gekocht (starkes Aminogeruch). Nach Verdünnen mit 180 ccm Wasser, wurde das Filtrat angesäuert und mit Aether extrahiert. Der Aetherrückstand gab 120 mg schöne Krystalle, die sich aus Methanol umkristallisieren lassen. Schmp. 135° (auch die Mischprobe). Alle Eigenschaften sind identisch mit denen des 1-Brom-4-methyl-sinomenols (IV). Daneben bei dieser Alkalyse entsteht immer ein alkali-unlösliches Phenanthren, welches bei 156° schmilzt. Dies wurde nicht zur Zeit untersucht. Methylieren des obigen Phenanthrens (Schmp. 135°) mit Dimethylsulfat und Alkali hat 1-Brom-dimethyl-sinomenol (V; Schmp. 144.5°, auch die Mischprobe) gegeben. Acetylieren durch Kochen mit Essiganhydrid gab denselben 1-Br-3-methyl-6-acetyl-sinomenol, wie man bei Acetolyse von 1-Brom-4-methyl-sinomenin isoliert hat. Schmp. 168° (aus Methanol). Auch die Mischprobe.

Acetolyse. Durch Acetolyse von des-N-Methyl-1-brom-4-methyl-dehydro-meta-sinomenin (1 g; 20 ccm Anhydrid + 1 g Na-acetat; 7.5 Stdn.) gewinnt man 1-Brom-4-methyl-6-acetyl-sinomenol in 10 proc. Ausbeute. Anfangs schmolz es bei 159°. Durch wiederholtes Umkristallisieren aus Methanol, wurde der Schmp. zu 167° erhöht. Die Mischprobe blieb unverändert.

1-Brom-3-methyl-6,7-dimethoxy-morphenol (VI)⁽⁶⁾.

Die beste Arbeitsweise, dieses Phenol aus 1-Brom-sinomenin zu gewinnen, ist folgende:

0.5 g 1-Brom-sinomenin wird in 5 ccm sehr verdünnter Salzsäure gelöst und mit Alkali fein gefällt. Der Kolben wird in einem Bad von 60–70° eingetaucht und mit je 5 ccm Dimethylsulfat und 33 proc. Natronlauge methyliert (innere Temperatur bleibt etwa 50°). Schliesslich wird die Badtemperatur auf 90° zehn Minuten erhalten, um das Abspalten der Seitenkette zu vervollständigen. Das Brom-morphenol wird mit Aether ausgeschüttelt. Ausb. 120 mg. Umgelöst aus 15 g kochendem Methanol, stellt es lange, haarige Nadeln dar. Schmp. 139°. In konz. Schwefelsäure löst es sich rein orange mit grüner Fluorescenz.

Katalytische Reduktion. 200 mg dieses Morphenols wurden in Eisessig mit 1 g Pd-Kohle (=0.1 g Pd) in Wasserstoff geschüttelt. Die berechnete Menge von Wasserstoff wurde in 3 Stdn. verbraucht. Das entbromte Produkt, 3-Methyl-6,7-dimethoxy-morphenol, krystallisiert in rhombischen Prismen und schmilzt bei 94°. Beilstein-Reaktion negativ. Ausb. nur 35 mg. Gefunden: C, 71.40; H, 5.49. Berechnet für $C_{17}H_{14}O_4$ (=282); C, 72.34; H, 4.96%.

1-Brom-triacetyl-sinomenin (VIII).

4 g Sinomeninchlorhydrat (1 Mol) wurden mit 2 Mol Brom an seinen C(1) und C(5) bromiert. Nach vollständigem Verjagen der Essigsäure i.V., wurde der Rückstand mit 40 ccm Essiganhydrid und 8 g Na-acetat vier Stdn. gekocht. Das Anhydrid wurde i.V. abdestilliert, der Rückstand in wenig Methanol gelöst und in viel 3 proc. Essigsäure ein-

(6) Ann., 489(1931), 93. Der hier angegebene Schmp. 143° war zu hoch.

gegossen. Der unlösliche Teil wurde mit 7 g Aethanol umkrystallisiert. Prismen. Schmp. 135° (aus Methanol). Löst sich gelb in Eisessig, aber die Farbe nimmt langsam einen grünen Stich an. In konz. Schwefelsäure löst es sich braunrot, aber die Farbe umschlägt dick-grün nach zehn Min. Alle sonstigen Eigenschaften zeigten, dass hier dieselbe Substanz vorliegt, die in 37.Mitt. als 1-Brom-diacetyl-sinomenenin bezeichnet worden war. Die dort angegebene Analysenwerte⁽⁷⁾ an C, H, N und zwei hydrolysierbare Acetyls stimmt sehr gut mit der Formel $C_{25}H_{26}NO_7Br$ (532) überein. Die lang offen gelassene Frage, ob in dieser Substanz der Oxydring intakt bleibt, oder geöffnet worden ist, wurde durch diese Darstellungsweise zugunsten der letzteren entschieden. Der Wegnahme des Bromatoms aus C(5) benötigt natürlich Einführung von einer Doppelbindung in Kern III, welcher sich mit der Enolisierung des Ketons vollständig aromatisieren muss. Dies bedingt die Umlagerung der Seitenkette nach C(5) oder C(8). Wir ziehen nach Analogie mit Thebeninumlagerung C(5) vor. Wenn die Seitenkette nach C(8) umgelagert wird, dann wird ein Aporphinskelett gebildet, der natürlich zu der acetolytischen Spaltung von C-N-Verkettung einen Widerstand zeigen muss.

Kitasato Institut, Tokyo.

(7) Dieses Bulletin, 8(1933), 368.