

Über die Acetolyse von 1-Brom-sinomenein-keton.⁽¹⁾

Von Kakuji GOTO, Ryozo MORI* und Tatsuo ARAI.

(Eingegangen am 31. Juli 1942.)

Wir haben vor einigen Jahren über die Acetolyse von 1-Bromsinomenein-keton⁽¹⁾ berichtet⁽²⁾. Die äusserst schlechte Ausbeute an Phenanthren-körper (1-Brom-3-methoxy-4,6,7-triacetoxy-phenanthren) hat uns veranlasste schon dabei unsere Achtung auf dem stickstoff-haltigen Produkt zu richten.

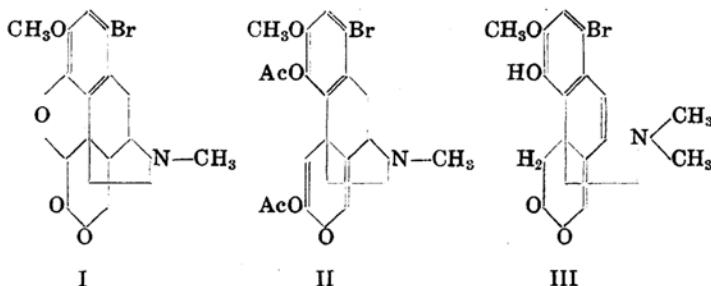
Um das letztere zu isolieren, wurde das Acetolysat, nach Verjagen des Anhydrides, in Methanol gelöst und in 3 proc. Essigsäure eingegossen. Das klare, gelbe Filtrat wurde dann mit Soda alkalisiert und schnell in Aether aufgenommen. Der Aether-Rückstand wollte sich nicht krystallisieren, aber beim Zusatz von Methyljodid wurde er sofort in ein wohl

(1) LIII. Mitteilung über Sinomenin.

* Herr Ryozo Mori hat kurz vorher durch einen Unfall sein Leben zum Vaterland geopfert. Wir bedauern seinen Tod, aber sein lieber Charakter wird in dem Gedächtnis von seinen Freunden ewig fortleben.

(2) Diese Bulletin, 8(1938), 369.

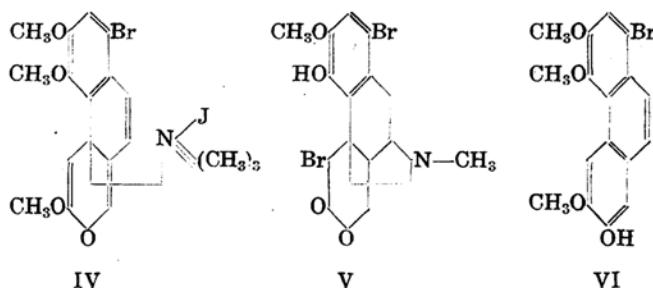
krystallisierendes, gelbes Jodmethylat von einer Base (II) umgewandelt, die wir aus folgenden Gründen als Diacetyl-1-brom-dehydro-sinomeninon bezeichnen wollen.



Das Jodmethylat schmilzt bei 203° und besitzt die Bruttoformel $C_{23}H_{25}NO_6BrJ$, enthält das originale Methoxyl, zwei leicht hydrolysierbare Acetoxyde und zeigt nur fade braune Farbe mit konz. Schwefelsäure.

Behandelt man dieses Jodmethylat mit Dimethylsulfat und Alkali, so werden die zwei Acetyle gegen zwei Methyle getauscht, geöffnet an seiner C-N-Bindung und es entsteht eine des-N-Base. Die letztere wurde als Jodmethylat in schönen Krystallen erhalten, besitzt die Molekularformel $C_{22}H_{29}NO_4BrJ$, schmilzt bei 201.5° und gibt mit konz. Schwefelsäure sofort eine schöne blaue Farbe. Die zugrunde liegende freie Base ist als des-N-Methyl-dimethyl-1-brom-dehydro-sinomeninon (IV) zu bezeichnen.

Die Frage, ob in Diacetyl-1-brom-dehydro-sinomeninon der Oxydring geöffnet worden ist, wurde durch die Acetolyse von 1,5-Dibrom-sinomeninon (V) in bejahender Weise beantwortet. Dabei haben wir dieselbe Diacetyl-1-brom-dehydro-sinomeninon erhalten, wie aus 1-Brom-sinomeninketon. Der Mischschmelzpunkt der Jodmethylate aus beiden Quellen bleibt auch unverändert.

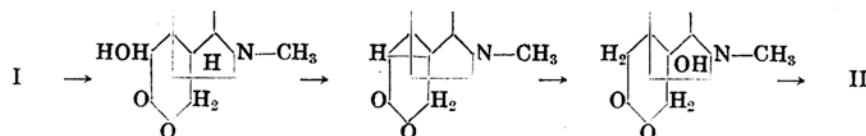


des-N-Methyl-dimethyl-1-brom-dehydro-sinomeninon-jodmethylat (IV) gibt beim Kochen mit 16.5 proc. Natronlauge zwei Phenanthrenkörper, davon einer ist alkali-löslich und der andere nicht. Der erstere ist besonders das Hauptprodukt, wenn man den Abbau in wässrigalkoholischem Alkali ausführt. Dieses Phenanthren enthält drei Methoxyle und ein Hydroxyl. Das Bromatom bleibt intakt. Die Stellung von diesen vier sauerstoffhaltigen Substituenten muss ganz gleich wie in Sinomenol selber

sein, weil dieses 1-Brom-oxy-trimethoxy-phenanthren sich sehr leicht zu 1-Brom-dimethyl-sinomenol methylieren lässt.

Acetylierung von diesem Brom-oxy-phenanthren führte, aber zu einem Acetyl-derivat, das ganz verschieden von dem 1-Brom-3,4,7-trimethoxy-6-acetoxy-phenanthren ist, welches man durch Acetolyse von 1-Brom-4-methylsinomenin gewonnen hat⁽³⁾. Dieser Unterschied lässt sich auch in den entbromten, benzoilierten Derivaten beider Phenanthrene feststellen. Da die durch Oeffnen von Oxydring entstandene, 4-ständige Phenolgruppe erfahrungsgemäss leicht methylierbar sein muss, suchen wir die Ursache des Unterschiedes dieser zwei Brom-phenanthrene in der umgekehrten Stellung von 6-Acetoxy- und 7-Methoxygruppen. Wenn diese Annahme richtig ist, dann muss das in Frage kommende Produkt 1-Brom-7-oxy-3,4,6-trimethoxy-phenanthren (VI) sein.

Diese Deutung passt wohl die angenommene chinoide Formel (II) von Diacetyl-1-brom-dehydro-sinomeninon. Eine der Keton-gruppen in dieser Substanz ist in der Stellung (7), wo die Enolisierung vollständig verhindert ist. Alkalyse von einer Substanz von der Konstitution IV wird natürlich zu dem Phenanthren (VI) führen. Das Zustandekommen der chinoide Substanz II aus 1-Brom-sinomenein-keton (I) ist leicht verständlich wenn man annimmt dass beim Oeffnen des Oxydringes, ein dreigliedriger Ring unter C(5), C(13) und C(14) oder ein vier-gliedriger Ring unter diesen drei und C(8) gebildet und dann dieser drei-oder vier-gliedriger Ring wieder hydrolyticch geöffnet wird, eine Doppelbindung in 8~14 Stellung hinterlassend, wie etwa in den folgenden Formelbildern gezeigt wird.



Eine Stütze für die chinoide Struktur dieser Diacetyl-base (II) ist die Tatsache dass sie eine tief rote Farbe zeigt, wenn sie mit kaustischem Alkali desacetyliert. Die Farbe schlägt beim Ansäuern gelb um. Die des-N-Methyl-dimethyl-base (IV) hat kein salz-bildendes Ort und zeigt natürlich diese Farbenänderung nicht.

Versuche. *(-)-Diacetyl-1-brom-dehydro-sinomeninon-jodmethylyat (II).* (a) Durch Acetolyse von 1-Brom-sinomenein-keton. 30 g 1-Brom-sinomenein wurden durch einstündiges Erhitzen mit 50 ccm konz. HCl + 100 ccm Wasser bei 100° ins Diketon (I) umgewandelt. Die Lösung wurde zuerst allein und dann dreimal mit Methanol i. V. abgedampft. Der Rückstand wurde mit 200 ccm Essigsäure-anhydrid und 10 g Na-acetat vier Stunden gelinde gekocht. Nach dem Verjagen des Anhydrides i. V., wurde der Rückstand in Methanol gelöst und in 600 ccm 3 proc. Essigsäure eingegossen. Das Filtrat wurde, nach Alkalisieren mit Natrium-carbonat, schnell mit Aether geschüttelt und der Aether mit Natrium-sulfat getrocknet. Der Aether-rückstand wollte sich nicht krystallisieren, aber

(3) LI. Mitteilung, dieses Bulletin, 17 (1942), 306.

verwandelte sich beim Zusatz von Jodmethyl unter Erwärmung ins Kry stallbrei. Rohe Ausbeute 33 g, d.h. 66% d.T. Dieses Jodmethylat lässt sich aus Methanol umlösen. Dann stellt es wohl gebildete Nadeln oder kurze Prismen dar. Schmp. 203°. In konz. Schwefelsäure löst es sich fade rosa.

(b) Durch Acetolyse von 1,5-Dibrom-sinomeninon (V). 3.2 g Sinomeninon wurden, in 60 ccm Eisessig gelöst, mit 3.2 g (=2 Mol.) Brom, verdünnt ebenso mit 60 ccm Eisessig, an seinem C(1) und C(5) bromiert. Nach Abdampfen des Eisessigs, wurde der Rückstand ganz in der Weise wie unter (a) angegeben, behandelt. Das Jodmethylat wog ca. 2 g d.h. 50% d.T. Aus Methanol krystallisiert es in achteckigen Plättchen und schmilzt bei 198° (auch die Mischprobe). Gefunden: C, 44.05; H, 4.35; N, 2.30; Br, 13.18; J, 19.98; CH_3O , 5.18. Berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{BrJ}$ (618) : C, 44.66; H, 4.05; N, 2.27; Br, 12.92; J, 20.71; CH_3O , 5.02%.

Acetyl-bestimmung. 0.3000 g Jodmethylat, gelöst in 30 ccm Methanol und versetzt mit 10 ccm N/5-NaOH. Nach Erwärmen bei 100° fünf Minuten, wurde mit destilliertem Wasser stark verdünnt und mit N/5- H_2SO_4 titriert, Lackmus und Phenolphthalein als Indikator. Verbraucht wurden 5.4 ccm N/5- H_2SO_4 , also $(10-5.4) \times 41 \div 5000 = 0.03772$ g Acetyl. Ber. 13.27%, Gef. 12.57%. Spec. Drehung. Subst.=0.0942 g; 50% Methanol=10 ccm; 1 dm-Rohr; $\alpha = -0.21^\circ$; $[\alpha]_{D}^{18} = -22.3^\circ$.

(+)-Diacetyl-1-brom-dehydro-sinomeninon-jodmethylat (II). 1 g (-)-1-Brom-sinomeninon (aus (-)-Dihydro-thebainon) wurde mit 1 Mol Brom bromiert und dann wie in (b) acetolysiert und behandelt. Ausbeute 0.3 g. Schmp. 203° (aus Methanol). Alle anderen Eigenschaften sind gleich mit dem (-)-Jodmethylat aus Sinomenin, ausgenommen der spec. Drehung. Spec. Drehung. Subst.=0.0958 g; 50% Methanol=10 ccm; 1 dm-Rohr; $\alpha = +0.21^\circ$; $[\alpha]_{D}^{19} = +21.9^\circ$.

d,l-Diacetyl-1-brom-dehydro-sinomeninon-jodmethylat. Durch Ver einigen und Abdampfen der obigen beiden Lösungen. Flache Prismen aus Methanol. Schmp. 193°, $\alpha = \pm 0^\circ$.

Der N-freie Anteil ist, wie schon berichtet, 1-Brom-3-methoxy-5,6,7, triacetoxy-phenanthren. Dieses Phenanthren wird durch Acetolyse dieses Diacetyl-jodmethylates (II) in 80 proc. Ausbeute erhalten.

1-Brom-dehydro-sinomeninon-chlorhydrat. (ableitet von II). 9.2 g des Aether-rückstandes, beschrieben in (2), wurden mit 17 ccm 10 proc. Salzsäure über Nacht stehen gelassen. Dann wandelte die ganze Lösung in Krystallbrei von desacetyliertem Chlorhydrat um. Zersp. 203° (wasserfrei; Sintern ab 190°). Eisenchlorid-Reaktion rotbraun. Gelbrote Farbe mit konc. Schwefelsäure. Gefunden: C, 50.56; H, 4.70; Cl, 8.46. Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{NBr} \cdot \text{HCl}$ (429.5) : C, 50.29; H, 4.42; Cl, 8.29%. Spec. Drehung. Subst.=0.1180 gr; Wasser=10 ccm; 1 dm-Rohr. $\alpha = -0.06$; $[\alpha]_{D}^{8} = -5.10^\circ$.

des-N-Methyl-1-brom-dehydro-sinomeninon (III). 1.5 g Diacetyl-1-Brom-dehydro-sinomeninon-jodmethylat (II) wurden in 40 ccm Wasser gelöst (eventuell filtriert) und nach Zusatz von 5 ccm 33 proc. NaOH eine Stunde bei 50~60° erwärmt. Die Lösung färbt sich stark gelbbräun. Nachdem das freie Alkali mit CO_2 fixiert wurde, versetzte man 40 ccm Methanol und mit Chloroform wiederholt geschüttelt. Der Chloroform-

Rückstand krystallisierte beim Zusatz von Methanol. Gelbe Prismen, die an der Luft verröten. Schmp. 184–187°. Jodfrei. Eisenchloridreaktion zuerst rot (Diketon), nach einigen Tagen grün. Stark blaue Halochromie in konz. Schwefelsäure (des-N-Methyl-base). Gefunden: C, 55.63; H, 5.15; N, 3.31. Berechnet für $C_{19}H_{20}NO_4Br$ (406): C, 56.15; H, 4.92; N, 3.45%. Spec. Drehung. Subst.=0.0937 g; 2% HCl=10 ccm; 0.5 dm-Rohr; $\alpha=+1.33^\circ$; $[\alpha]_D^{12}=+283.9^\circ$.

Durch Acetolyse gibt diese Substanz (III) das 1-Brom-3-Methoxy-4,6,7-triacetoxy-phenanthren in einer guten Ausbeute.

(–)-*des-N-Methyl-dimethyl-1-brom-dehydro-sinomeninon-jodmethyлат* (IV). 4 g Diacetyl-1-brom-dehydro-sinomeninon-jodmethyлат (II) wurden in 35 ccm Wasser gelöst und mit wechselseitigem Zusatz von 10 ccm 33 proc. Natronlauge und 10 ccm Dimethyl-sulfat methyliert. Die Temperatur muss am Ende bei 70~75° gehalten werden. Durch Zusatz von 4 g Kaliumjodid zu der noch warmen Lösung wird das Jodmethyлат dieser des-N-Methyl-dimethyl-base zur Krystallisation gebracht. Umgelöst aus zehnfacher Menge Wasser, stellt es gelbe Prismen dar, die bei 201.5° unter Zers. schmelzen. Ausbeute 2 g. Blaue Halochromie in konz. Schwefelsäure (des-N-Methylbase). Gefunden: C, 45.21; H, 5.24; N, 2.31; Br, 13.65; J, 22.80; CH_3O , 15.72. Berechnet für $C_{22}H_{29}NBrJO_4$ (578): C, 45.69; H, 5.02; N, 2.42; Br, 13.84; J, 21.97; $3CH_3O$, 16.09%. Spez. Drehung. Subst.=0.0684 gr. Methanol=10 ccm; 1 dm-Rohr. $\alpha=-1.16^\circ$; $[\alpha]_D^{22.5}=-169.6^\circ$.

(+)-*des-N-Methyl-dimethyl-1-brom-dehydro-sinomeninon-jodmethyлат* (IV). Darstellung aus (+)-Diacetyl-jodmethyлат (II; S. oben) in der ganz ähnlichen Weise wie bei (–)-Substanz. Schmp. 199°. Ausbeute ca 50%. Spec. Drehung. Subst.=0.0675 g; Methanol=10 ccm; 1 dm-Rohr. $\alpha=+1.17^\circ$; $[\alpha]_D^{22.5}=+170.4^\circ$.

d,l-Substanz. Die beiden Lösungen, die man bei der optischen Messung gebraucht hat, wurden vereinigt und verdampft. Kurze, hexagonale Prismen (ebenso aus Wasser). Schmp. 224°. $\alpha=\pm 0$.

Hofmannscher Abbau von des-N-Methyl-dimethyl-1-brom-dehydro-sinomeninon-jodmethyлат.

4 g dieses Jodmethylates (IV) wurden mit 30 ccm 11 proc. Natronlauge 15 Minuten und dann, nach Zusatz von 30 ccm 5 proc. Natronlauge, noch eine halbe Stunde gelinde gekocht. Aus der mit Wasser verdünnten alkalischen Lösung gewann man mittelst Chloroform ein Phenanthren von Schmp. 178° (umgelöst aus Aethanol; Ausbeute 0.3 g), welches, aber, zur Zeit nicht untersucht wurde. Die Alkali-lösung wurde dann mit Kohlensäure gesättigt und wieder mit Chloroform extrahiert. Das alkali-lösliche Phenanthren krystallisiert dann in Prismen von Schmp. 161° (auch aus Aether). Ausbeute 1 g. Leicht löslich in org. Lösungsmitteln. Eisenchlorid-Reaktion grün. Gefunden: C, 56.01; H, 4.24. Berechnet für $C_{17}H_{15}O_4Br$ (363): C, 56.19; H, 4.13%.

Methylieren. Durch Methylieren dieses Phenanthrens mit Dimethylsulfat und Alkali wurde 1-Brom-dimethyl-sinomenol (Schmp. 114.5°; auch Mischprobe) gewonnen. Dies beweist klar dass die Umlagerung der O-haltigen Gruppen nicht stattgefunden hat.

Acetylieren. 0.4 g des Phenanthrens + 0.1 g Na-Acetat + 10 ccm Essiganhydrid wurden eine Stunde gekocht. Das 1-Brom-3,4,6-trimethoxy-7-acetoxyphenanthren schmilzt bei 132° (aus Eisessig). Ausbeute 0.3 g. Gefunden: C, 56.29; H, 4.24. Berechnet für $C_{19}H_{17}O_5Br$ (405) : C, 56.29; H, 4.19%.

Dasselbe Acetyl-phenanthren wurde auch durch Acetolyse von des-N-Methyl-dimethyl-1-brom-dehydro-sinomeninon-jodmethyle (IV) erhalten. Schmp. 129°; Ausbeute 30%. Dieses Produkt wurde desacetyliert und mit Dimethyl-sulfat und Alkali methyliert. Das entstandene 1-Bromdimethyl-sinomenol schmilzt bei 143° (auch die Mischprobe).

Benzoylieren. Das Phenathren (VI) wurde in 4 proc. Natronlauge gelöst (Ausscheidung von Phenolat), und nach Schotten-Baumann mit Benzoylchlorid benzoyliert. Das 1-Brom-3,4,6-methoxy-7-benzoyloxy-phenanthren krystallisiert in Nadeln aus Methanol. Schmp. 177°. Gefunden: C, 61.75; H, 4.07. Berechnet für $C_{24}H_{19}BrO_5$ (467) : C, 61.67; H, 4.07%.

3,4,6-Trimethoxy-7-benzoyloxy-phenanthren. Das Brom-phenanthren (VI) wurde katalytisch entbromt. Weder das bromfreie Phenol noch dessen acetylierte Produkt war krystallin. Das nach Schotten-Baumann benzoylierte Oxy-phenanthren war, indessen, wohl krystallisierend. Schmp. 141.5°. Gefunden: C, 73.82; H, 5.25. Berechnet für $C_{24}H_{20}O_5$ (388) : C, 74.22; H, 5.15%.

Benzoyl-Bestimmung. Hydrolyse mit 0.25 N alkoholischem Kali und Rücktitrieren mit 0.2 N Schwefelsäure. Ber. 27.01%. Gef. 29.91%.

3,4,7-Trimethoxy-6-benzoyloxy-phenanthren. Zum Vergleich, wurde das letztere Phenanthren durch Kalischmelze von Methyl-sinomenin und darauffolgende Benzoylieren des auch nicht krystallisierenden Oxy-phenanthrens dargestellt. Schmp. 139°. Gefunden: C, 73.71; H, 5.39%.

Die Mischprobe der beiden Trimethoxy-benzoyloxy-phenanthrene schmolz aber, bei 134° (mit vorherigem Sintern ab 120°).

Kitasato Institut, Tokio.