

## Über die Einwirkung von Dimethyl- bzw. Diäthyl-sulfat auf Sinomenin-derivaten unter 100°<sup>(1)</sup>.

Von Kakūji GOTO, Tatsuo ARAI und Tatsuo ODERA.

(Eingegangen am 21. November 1942.)

Über die Einwirkung von Dimethyl-sulfat und Alkali auf Sinomenin bei verschiedener Temperatur haben wir schon vor 10 Jahren berichtet<sup>(2)</sup>. Jetzt wurde derselbe Versuch auf Sinomeninon, 1-Brom-sinomenin und 1-Brom-sinomeninon übertragen und zwar auch mit Diäthyl-sulfat und Alkali.

Die Versuchsanordnung war meistens folgende. Das Alkaloid wurde in 5–10 facher Menge Wasser suspendiert, der Erlenmeyersche Kolben im Wasserbad von 50–80° eingetaucht und mit 2–5 facher Menge Dimethyl-sulfat und der entsprechenden Menge 33 proc. Alkali behandelt. Die letzteren zwei Reagenzien wurden natürlich in kleiner Menge wechselzeitig zugegeben. Das gebildete Phenanthren scheidet sich meistens schon in dieser Operation. Nach der beendeten Reaktion, die etwa eine halbe Stunde in Anspruch nimmt, wurde eine doppelte Menge Kaliumjodid wie die des Alkaloides zugesetzt und die Flüssigkeit mit Äther geschüttelt. Beim Abdampfen des Äthers, gewinnt man noch eine Menge des Phenanthrens. Der wässrige Anteil wurde dann mit Chloroform extrahiert und

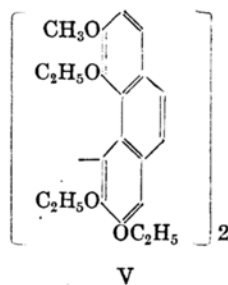
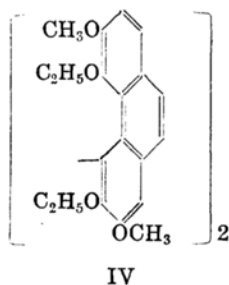
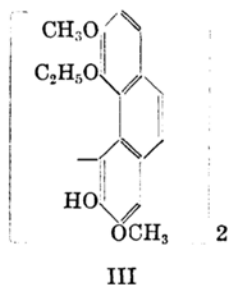
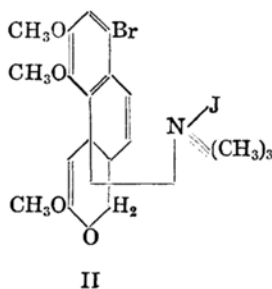
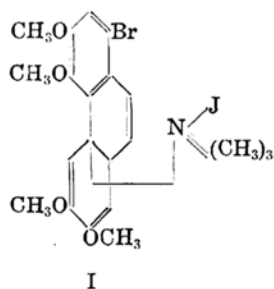
---

(1) LIV. Mitteilung über Sinomenin.

(2) K. Goto und K. Takubo, dieses Bulletin, 6(1931), 126.

der Rückstand des Chloroforms gab manchmal das Jodmethylat des N-haltigen Produktes. Das letztere wurde in manchen Fällen zur Zeit vernachlässigt, da dessen Ausbeute zu viel variiert nach den noch unbestimmten Bedingungen.

1-Brom-sinomenin und 1-Brom-sinomeninon verhalten sich viel beständiger als nicht bromierte Derivate bei dieser Behandlung und geben viele N-haltige Produkte von verschiedener Zersetzungsgrade. Darunter scheint ein Jodmethylat von Schmp. 147° aus 1-Brom-sinomeninon sehr interessant zu sein und macht ein Hauptprodukt (Rohausbeute etwa 50%). Da aber diese Substanz bisher gegen alle Abbaubersuche (Weitere Methylierung mit Dimethylsulfat, Hofmannscher Abbau, Kalischmelze, Acetolyse und Benzolyse) keine fassbare Substanz gibt, wurde deren Konstitutionsbestimmung in die Zukunft verschoben. Es liegt besonders aus Elementaranalyse, die Vermutung nahe dass in dieser Substanz das Jodmethylat von des-N-Methyl-1-brom-methyl-epi-sinomenin (II) vorliegt. Doch widerspricht mit dieser Auffassung die Tatsache, dass es bisher nicht weiter methyliert worden war.



Da Sinomeninon bzw. 1-Brom-sinomeninon mit Dimethyl-sulfat und Alkali Methyl-sinomenin- bzw. 1-Brom-methyl-sinomenin-methyl-methosulfat (isoliert als Jodmethylat) gibt, so wurde dadurch das originale Enolmethoxyl aus seinem durch Hydrolyse entstandenen Keton regeneriert.

Mit Diäthyl-sulfat und Alkali haben Sinomenin und Sinomeninon die Derivate vom angenommenen Bis-(5,5')-phenanthren gegeben. Die Verknüpfungsort (5,5') wurde zuerst gewählt auf Grund der Tatsache dass Tetramethyl- ebenso Tetra-äthyl-derivate von Bis-phenanthren dieser Reihe ganz verschieden von den entsprechenden Derivate von Disinomenol sind. Die Verknüpfungsort (1,1') in Disinomenol unterliegt keinem

Zweifel, da die Muttersubstanz, Disinomenin, durch gelinde Oxydation von Sinomenin entsteht und zeigt eine sehr schwache Diazoreaktion im Vergleich mit dem Sinomenin. Also bleibt dem Bis-phenanthren dieser Reihe nur ein Verknüpfungsort 5,5', welches der neu entstandenen Phenolgruppe ortho steht. Gegen diese Annahme kann man die Tatsache erheben, dass 1-Brom-sinomenin kein Bis-(5,5')-phenanthren gibt und man denke daher, dass die angenommene Bis-(5,5')-phenanthrene mit den Disinomenole identisch sein mögen. Doch haben wir neuerdings gefunden, dass Methylsinomenin-jodmethylat, beim alkalischen Abbau, auch Bis-5,5'-phenanthren gibt. Da in Methylsinomenin die Stellung 1 durch Methylierung der 4-ständigen Phenol-gruppe inaktiviert worden war, muss diese Tatsache ein indirekter Beweis dafür dass in Bisphenanthren dieser Reihe die Verknüpfung in 5,5' zustande gekommen sein muss. Dazu gibt es noch (ausser Schmelzpunkten) ein frappanter Unterschied zwischen diesen zwei Diphenanthren-reihen in ihrer Halochromie. 1,1'-Diphenanthren löst sich in konz. Schwefelsäure rein blaugrün und gibt einen schönen violetten Niederschlag beim Verdünnen mit Wasser, während Bis-5,5'-phenanthren wird von demselben Reagenz schmutzig gelbbraun aufgelöst und gibt einen grünen Niederschlag beim Verdünnen mit Wasser.<sup>(3)</sup>

### Versuche.

#### Mit Dimethyl-sulfat und Alkali.

1. Methylsinomenin-jodmethylat entsteht aus Sinomenin, Dimethylsulfat, Natronlauge und Kaliumjodid unter 50°. Äusserst zersetzlich gegen diesen Reagenzien. Zarten Prismen aus Wasser. Schmp. 225°. Ausbeute fast quantitativ. Gefunden:  $\text{CH}_3\text{O}$ , 19.22%.

Dasselbe Jodmethylat wurde auch aus Sinomeninon erhalten. Ausbeute aber schlechter. Schmp. 225°. Gefunden:  $\text{CH}_3\text{O}$ -, 19.78; J, 26.67% Berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{NJ}$  (485): 3  $\text{CH}_3\text{O}$ -, 19.18; J, 26.18%.

Das Jodmethylat, wenn es durch Vereinigen von Methylsinomenin und Methyljodid bereitet wird, ist viel schwieriger kristallisierbar und schmilzt bei 151°. <sup>(4)</sup> Wir beobachten auch einmal solch Schmelzpunkt, als wir das Jodmethylat aus 1. aus Wasser umkristallisierte.

Spezifische Drehung (10 ccm 20% Methanol; 1 dm-Rohr)

Methylsinomenin-jod-methylat	gr	t	$\alpha$	$[\alpha]_D$
1) aus Sinomenin .....	0.1112	21.5	-0.68°	-61.2°
2) aus Sinomeninon .....	0.1200	21.5	-0.70°	-58.3°
3) aus Methylsinomenin ...	0.0982	16	-0.64°	-65.2°

Durch Hofmannschen Abbau des Jodmethylates aus (1), gewinnt man 4,4'-Dimethyl-bis-5,5',sinomenol (Schmp. 310°) <sup>(5)</sup>.

2. Methylsinomenin-violeo-methin-jodmethylat. Schöne, derbe Prismen. Schmp. 186°. Ausbeute 0.3 gr aus 1 gr Sinomenin. Halochromie mit konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  schön blau.

(3) Monomolekulare Sinomenol-derivate lösen sich in konz. Schwefelsäure braun, aber fast entfärbt durch Wasser.

(4) Dieses Bulletin, 5(1930), 223.

(5) Dieses Bulletin, 6(1931), 130.

(Daneben wenig Dimethyl-sinomenol; Schmp. 122°; auch die Mischprobe). Gefunden:  $\text{CH}_3\text{O}$ , 19.43. Berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{NJ}$  (498): 3  $\text{CH}_3\text{O}$ , 18.67%. Spez. Drehung. Subst.=0.0363 g; 50% Methanol=10 ccm; 1 dm-Rohr;  $\alpha=+1.76^\circ$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{19.5}=+484.8^\circ$ .

Dieses Jodmethylat wurde auch durch Kaliumjodid aus Methylsinomenin-violeomethin-methyl-metho-sulfat<sup>(6)</sup> in einer theoretischen Ausbeute erhalten.

3. *des-N-Methyl-1-brom-dimethyl-sinomenin-jodmethylat* (I). Aus 1 g 1-Bromsinomenin hat man (i) 62 mg 1-Brom-dimethyl-sinomenol, (ii) 0.3 g *des-N-Methyl-dimethyl-1-brom-sinomenin-jodmethylat* (I) und (iii) wenig *des-N-Methyl-1-brom-methyl-sinomenin-jodmethylat* (Schmp. 241°) erhalten.

Das Jodmethylat (I) ist aus 20 facher Menge Wasser umkristallisierbar. Gelbe Prismen. Schmp. 223°. Halochromie mit konz. Schwefelsäure tief violett. Gefunden: C, 46.31; H, 5.27; N, 2.36;  $\text{CH}_3\text{O}$ , 20.43; J, 21.81. Berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{NBrJ}$  (592): C, 46.62; H, 5.24; N, 2.36;  $\text{CH}_3\text{O}$ , 20.95; J, 21.45%. Spec. Drehung. Subst.=0.0945 g; Methanol=2.5 ccm; 1 dm-Rohr;  $\alpha=-1.21^\circ$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{18.5}=-320.1^\circ$ .

Acetolyse. 2 g des Jodmethylates (I), welches vorher mit Äther von 1-Brom-dimethyl-sinomenol befreit worden war, wurden mit 20 g Essigsäure-anhydrid und 1 g Na-acetat 5 Stunden gekocht. Daraus wurde 0.3 g 1-Brom-dimethyl-sinomenol isoliert. Ausbeute 23%. Schmp. 145° (auch die Mischprobe).

Alkalyse. 0.2 g des Jodmethylates (I) wurde in 6 ccm 50 proc. Äthanol gelöst und unter Zusatz von 3 ccm 33 proc. Natronlauge 45 Min. in kochendem Wasserbad erhitzt. Daraus 60 mg (45% der Theorie) 1-Brom-dimethyl-sinomenol. Schmp. 145° (auch die Mischprobe).

4. Aus 3.7 g 1-Brom-sinomeninon wurden die folgenden fünf Zersetzungsprodukte erhalten: 300 mg 1-Brom-dimethyl-sinomenol und 460 mg *des-N-Methyl-1-brom-dimethyl-sinomenin* (I), daneben ein Jodmethylat von Schmp. 147° in einer Ausbeute mehr als 50 proc. der Theorie. In den günstigen Fällen, konnten wir auch *des-N-Methyl-1-brom-methyl-sinomenin-jodmethylat* (Schmp. 241°; auch die Mischprobe) und 1-Brom-methyl-sinomenin-jodmethylat isolieren. Das letztere war fast das einzige Produkt, wenn man Methylierung unter 10° ausführt. Schmp. 253° (Mischprobe mit dem Jodmethylat (Schmp. 257°) aus 1-Brom-methyl-sinomenin Schmolz bei 253°). Gefunden:  $\text{CH}_3\text{O}$ , 17.22. Berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{NBr}\cdot\text{JCH}_3$  (564):  $\text{CH}_3\text{O}$ , 16.49%.

Die Identität vom obigen *des-N-Methyl-1-brom-dimethylsinomenin-jodmethylates* mit demjenigen, welches man aus 1-Brom-sinomenin erhalten hat, wurde durch Acetolyse bestimmt. Dabei Ausbeute an 1-Brom-dimethyl-sinomenol war 38% der Theorie.

Über das Jodmethylat vom Schmp. 147° (Centimeterlange Nadeln aus Methanol), können wir, wie in dem theoretischen Teil gesagt worden war, noch nicht Näheres mitteilen. In konz. Schwefelsäure löst das Jodmethylat rot, aber die Farbe umschlägt blau nach 24 Stn. Gefunden: C, 45.55, 45.48; H, 5.40, 5.35; N, 2.58;  $\text{CH}_3\text{O}$ , 16.91. Berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{BrJ}$  (578): C, 45.67; H, 5.02; N, 2.42;  $\text{CH}_3\text{O}$ , 16.09%.

Spec. Drehung. Subst.=0.0907 g; Methanol=10 ccm; 1 dm-Rohr;  $\alpha=+1.69^\circ$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{33}=+186.3^\circ$ .

Dieses Jodmethylat wurde auch aus (–)-1-Brom-sinomeninon bereitet. Schmp. 147°. Spec. Drehung. Subst.=0.902 g; 10 ccm Methanol; 1 dm-Rohr;  $\alpha=-1.67^\circ$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{33}=-185.1^\circ$ .

d,l-Jodmethylat von Schmp. 147°. Die beiden obigen methanolischen Lösungen wurden vereinigt und abgedampft. Der Rückstand wurde aus wenig Wasser umgelöst. Schlanke Nadeln. Schmp. 141° (Sintern ab 130°).  $\alpha=\pm 0^\circ$ .

#### Mit Diäthylsulfat und Alkali.

5. *4,4'-Diäthyl-bis-(5,5')-sinomenol* (III). Sinomenin mit Diäthyl-sulfat und Alkali gab ein N-haltiges Produkt, dessen Jodmethylat mit Chloroform extrahierbar ist und bei 174° schmilzt (u.Z.).

Der wässrige Teil wurde dann mit Überschuss von 5 proc. Natronlauge 1.5 Stn.

(6) Dieses Bulletin, 6(1931), 129.

gekocht. Nach Ansäuern wurde die Lösung mit Äther tüchtig geschüttelt. Der Äther hat 50 mg Krystalle gegeben, die bei 280° schmelzen. Dies muss nach Analysen 4,4'-Diäthyl-bis-(5,5')-sinomenol (III) sein. Gefunden: C, 72.86; H, 5.80; CH<sub>3</sub>O, 20.88; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O, 15.13. Berechnet für C<sub>36</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub> (594): C, 72.73; H, 5.72; CH<sub>3</sub>O, 20.87; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O, 15.15%. Diese Substanz gibt die spezifische Reaktion für Bis-(5,5')-phenanthren gegen konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (s. theoretischen Teil).

6. 4,6,4',6'-Tetra-äthyl-bis-(5,5')-sinomenol (IV). Bei der Behandlung von rohem Sinomenin-achromethin bereitet aus 2 g Sinomeninjodmethylat, mit Diäthylsulfat und Alkali, schied sich eine geringe Menge N-freier Substanz aus, die z.Z. vernachlässigt wurde. Das davon filtrierte Lösung wurde mit 2 g Kaliumjodid versetzt und mit Chloroform extrahiert. Da der Chloroform-Rückstand nicht kristallisierend war, wurde es durch Kochen mit 10 ccm 10 proc. Natronlauge zersetzt. Der harzige Niederschlag wurde in Äther gelöst und der Äther, nach dem Waschen mit verdünnter Natronlauge, abgedampft. Die Ausbeute an 4,6,4',6'-Tetra-äthyl-bis-(5,5')-sinomenol (III) war sehr wenig. Schmp. 221°. Gefunden: C, 73.67; H, 6.56; CH<sub>3</sub>O, 18.94; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O, 27.43. Berechnet für C<sub>40</sub>H<sub>42</sub>O<sub>8</sub> (650): C, 73.85; H, 6.46; CH<sub>3</sub>O, 19.08; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O, 27.69%.

Dieses bis-Phenanthren ist besser bereitet durch eintägiges Stehenlassen bei Sommertemperatur von einem Gemisch von 1 g Sinomeninhydrochloriddihydrat, 5 ccm H<sub>2</sub>O, 5 ccm Diäthylsulfat, und 4 ccm 33 proc. Natronlauge. Ausbeute ist dann 70 mg (etwa 10% der Theorie).

7. 3-Methoxy-4,6,7-triäthoxy-phenanthren. Sinomeninon gab bei derselben Behandlung 3-Methoxy-4,6,7-triäthoxy-phenanthren vom Schmp. 117° (aus Eisessig). Dieses Phenanthren entsteht auch bei der katalytische Entbromung von 1-Brom-3-methoxy-4,6,7-triäthoxy-phenanthren, beschrieben in (10). Die unveränderte Mischprobe. Gefunden: C, 73.57; H, 6.55. Berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> (340): C, 74.12; H, 7.06%.

8. 3,3'-Dimethoxy-4,6,7,4',6',7'-hexa-äthoxy-bis-(5,5')-phenanthren (V).

Bei Zimmertemperatur-Zersetzung gab ein Gemisch: 1 g Sinomeninon, 5 ccm Wasser, 5 ccm Diäthylsulfat, und 4 ccm 33 proc. Natronlauge, indessen, 55 mg Phenanthren, vom Schmp. 199° (aus Eisessig). Dies muss nach Analyse 3,3'-Dimethoxy-4,6,7,4',6',7'-hexa-äthoxy-bis-(5,5')-phenanthren sein. Zeigt braune Halochromie in konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und gibt grünen Niederschlag beim Verdünnen. Gefunden: C, 73.94; H, 6.86; CH<sub>3</sub>O, 9.56; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O, 41.64. Berechnet für C<sub>42</sub>H<sub>46</sub>O<sub>8</sub> (678): C, 74.34; H, 6.78; CH<sub>3</sub>O, 9.14; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O, 39.82%.

9. 1-Brom-4,6-diäthyl-sinomenol. Schlanke Prismen. Schmp. 125° (aus Methanol). Ausbeute 100 mg (12% der Theorie). Entsteht aus dem Reaktionsgemisch: 1 g 1-Brom-sinomenin HCl·2H<sub>2</sub>O, 5 ccm H<sub>2</sub>O, 4 ccm Diäthylsulfat, 3 ccm 33 proc. Natronlauge unter 85°. Die Ausbeute am Phenanthren wird verdoppelt, wenn man das Gemisch nicht erwärmt, sondern bei Sommertemperatur zwei Tage stehen lässt. Gefunden: C, 59.47; H, 5.48; CH<sub>3</sub>O, 14.90; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O, 21.59. Berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>Br (405): C, 59.26; H, 5.19; CH<sub>3</sub>O, 15.31; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O, 22.22%.

10. 1-Brom-3-methoxy-4,6,7-triäthoxy-phenanthren. Zentimeterlange Nadeln aus Methanol. Schmp. 106–107°. Ausbeute 400 mg (12 proc. der Theorie) aus 2 g Bromsinomeninon. (Mengenverhältnis der Reagenzien fast wie oben). Gefunden: C, 60.11; H, 5.72; CH<sub>3</sub>O, 7.54; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O, 32.72%. Berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>Br (419): C, 60.14; H, 5.49; CH<sub>3</sub>O, 7.37; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O, 33.22%.

Das N-haltige Produkt, dessen Jodmethylat bei 142° schmilzt, wurde z.Z. vernachlässigt.

Kitasato Institut, Tokio.