

231. Zur Kenntnis des β -Dihydro-thebains

von H. Schmid und P. Karrer.

(11. VIII. 51.)

In einer kürzlich erschienenen Mitteilung¹⁾ schreibt *G. Stork* dem phenolischen Dihydro-thebain, welches aus Thebain (I) durch Reduktion mit Natrium und Alkohol²⁾³⁾ oder flüssigem Ammoniak⁴⁾ entsteht, auf Grund des UV.-Spektrums ($\lambda_{\max} = 282 \text{ m}\mu$; $\lg \epsilon = 3,3$) und hauptsächlich auf Grund des IR.-Spektrums die Strukturformel II zu, während *L. Small & G. L. Browning*³⁾ früher hierfür die Formel III aufstellten. Bei der Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid auf I bildete sich β -Dihydro-thebain, für das wir, basierend auf der *Small'schen* Formel III für das phenolische Dihydro-thebain, die Struktur IV mit unnatürlicher Konfiguration am C-14 vorschlugen⁵⁾. Im Hinblick auf die neue Formel für das phenolische Dihydro-thebain bedurfte auch diejenige für β -Dihydro-thebain einer Überprüfung. *G. Stork*¹⁾ nimmt für das letztere nun die Strukturformel III an, die sich durch einen Vergleich der IR.-Spektren von β -Dihydro-thebain und Thebain (I) stützen liess.

Ein strenger Entscheid zwischen III und IV lässt sich am einfachsten durch eine relative Konfigurationsbestimmung des C-14 im Dihydro-thebainol-6-methyläther (V) treffen, der bei der katalytischen Hydrierung von β -Dihydro-thebain⁵⁾ und Thebain (I)³⁾ entsteht. Im Hinblick auf Befunde von *Cl. Schöpf & L. Winterhalder*⁶⁾ ist die unnatürliche Konfiguration am C-14 nicht von vornehmlich auszuschliessen.

Wir haben daher die Hydrierung von Thebainon-methyl-enolat VI, dessen Konstitution (natürliche Konfiguration am C-14) festzustehen scheint³⁾, näher studiert. Für das nach den Angaben von *L. Small & G. L. Browning*³⁾ dargestellte Präparat finden wir aber eine etwas niedrigere Drehung ($[\alpha]_D = +1-2^\circ$, gegenüber $+9^\circ$), und im UV. ein $\lambda_{\max} = 281 \text{ m}\mu$; $\lg \epsilon = 3,54$. Bei der Hydrierung in Eisessig mit PtO_2 wurden raseh 2 Mole Wasserstoff aufgenommen, es entstand aber nicht V, sondern über das Hydrolysenprodukt IX das *Skita'sche* Dihydro-thebainol (VII)⁷⁾ vom Smp. 167° . Es wurde durch das bei

¹⁾ Am. Soc. **73**, 504 (1951).

²⁾ *M. Freund & C. Holthof*, B. **32**, 168 (1899).

³⁾ *L. Small & G. L. Browning*, J. Org. Chem. **3**, 618 (1938/39).

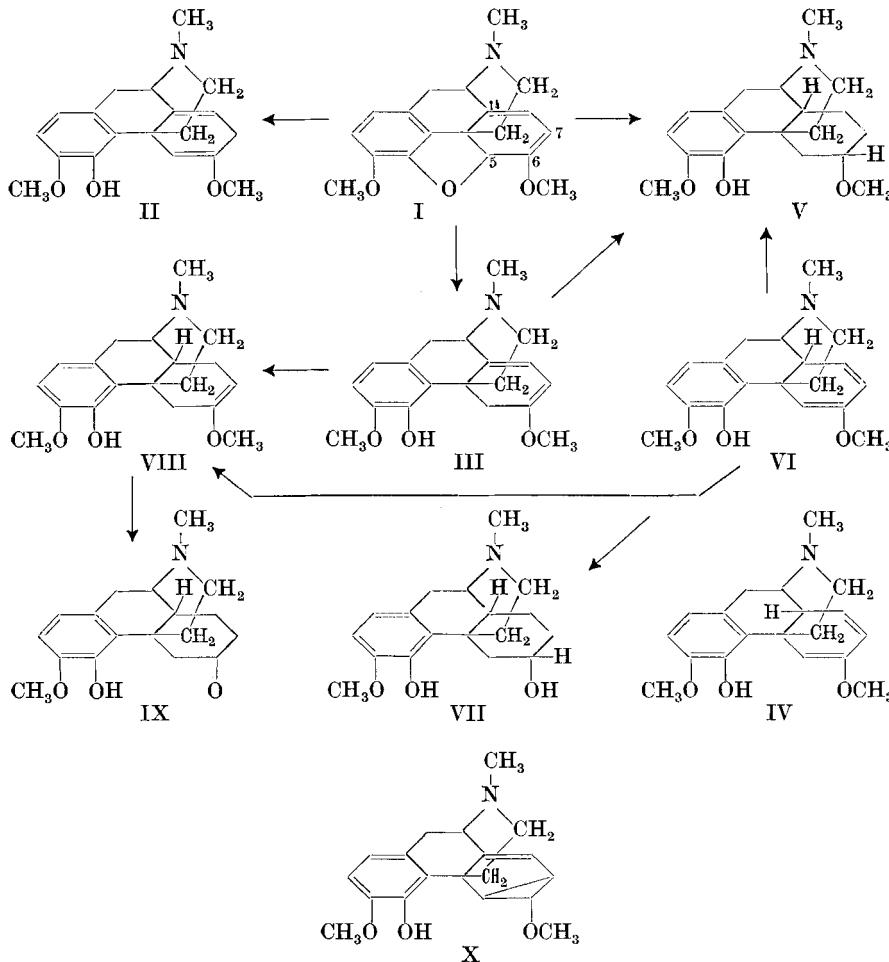
⁴⁾ *K. W. Bentley & R. Robinson*, Exper. **6**, 353 (1950).

⁵⁾ *Helv.* **33**, 863 (1950).

⁶⁾ A. **452**, 232 (1927).

⁷⁾ B. **54**, 1560 (1921).

275–276° schmelzende Jodmethylat charakterisiert. Nach *L. Small & G. L. Browning*¹⁾ nimmt VI mit PtO_2 in Alkohol 1 Mol Wasserstoff unter Bildung von *Δ*^{6,7}-Dihydro-thebainon-methyl-enolat²⁾ (VIII) (VIII)



auf. Wir fanden hingegen, dass unter diesen Bedingungen 1,3–1,4 Mol Wasserstoff absorbiert werden. Durch Chromatographie an Aluminiumoxyd liess sich Dihydro-thebainol-methyläther (V) abtrennen und durch die Mischprobe mit dem Tetrahydro- β -dihydro-thebain identifizieren. Die Formel IV für β -Dihydro-thebain ist damit ausgeschlossen. Als Hauptprodukt der Hydrierung von VI entstand VIII, für das wir den konstanten Smp. 137,5–138,5° fanden, während *L. Small & G. L. Browning*¹⁾ den Smp. 165–166° angeben. Da die spez.

¹⁾ *L. Small & G. L. Browning*, *J. Org. Chem.* **3**, 618 (1938/39).

²⁾ Zur Lage der Doppelbindung vgl. *G. Stork*, *Am. Soc.* **73**, 504 (1951).

Drehungen beider Präparate ungefähr übereinstimmen und aus dem bei 137,5–138,5° schmelzenden Stoff mit 1-n. HCl rasch Methanol unter Bildung von Dihydro-thebainon (IX) abgespalten wird, dürfte es sich um Dimorphie handeln. VIII wird übrigens aus VI am besten durch Hydrierung mit einem Pd-Norit-Katalysator hergestellt; die Wasserstoffaufnahme kommt nach 1 Mol fast zum Stehen. Unter gleichen Bedingungen nahm auch β -Dihydro-thebain nur 1,1 Mol H₂ auf, wobei man VIII (Smp. 137,5–138,5°) in etwa 60-proz. Ausbeute isolierte. Dieser Befund schliesst, zusammen mit der hohen Extinktion des Maximums bei 284 m μ ($\lg \epsilon = 4,5$) eine alternative Formel X für das β -Dihydro-thebain aus. Auffallend ist die im Vergleich zu II ($[\alpha]_D = + 26^\circ$) hohe Rechtsdrehung $[\alpha]_D = + 307^\circ$ von III, was vielleicht mit der hohen Extinktion bei 284 m μ zusammenhängt.

Die Beobachtung, dass Thebainon-methylenolat (VI) teilweise bis zum Dihydro-thebainolmethyläther (V) weiterhydriert werden kann, dürfte schliesslich auch die Erklärung für das Auftreten des letzteren (in 18 % Ausbeute) bei der katalytischen Reduktion von Thebain (I) bieten¹⁾.

Experimenteller Teil²⁾.

Thebainon-methylenolat (VI) wurde nach den Angaben von L. Small & G. L. Browning²⁾ dargestellt. Smp 162–164° (Vakuumröhren).

C₁₉H₂₃O₃N (313,20) Ber. C 72,80 H 7,40% Gef. C 72,44 H 7,38%

$[\alpha]_D^{20} = + 2,6^\circ \pm 0,7^\circ$ (c = 1,50; absoluter Alkohol)

$[\alpha]_D^{21} = + 1,2^\circ \pm 0,9^\circ$ (c = 1,12; absoluter Alkohol)

$\lambda_{\text{max}} = 281 \text{ m}\mu$; $\lg \epsilon = 3,54$ (Alkohol)

$\lambda_{\text{min}} = 256 \text{ m}\mu$; $\lg \epsilon = 3,27$ (Alkohol)

Small & Browning¹⁾ fanden ein $[\alpha]_D^{22} = + 9,6^\circ$ (c = 0,57; 95-proz. Alkohol).

Hydrierungen von Thebainon-methyl-enolat (VI). a) *Mit PtO₂ in Eisessig*: 393,0 mg Substanz wurden mit 280 mg vorhydriertem PtO₂ in 5 cm³ Eisessig bei 711 mm Druck und 18° mit Wasserstoff geschüttelt. Innerhalb 1 1/2 Stunden wurden 64,90 cm³ Wasserstoff, entsprechend 2,02 Mol. aufgenommen. Vom Katalysator wurde abfiltriert, gründlich mit verd. Essigsäure nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Man nahm in wenig Wasser auf und füllte die Base unter Kühlung mit Ammoniak aus. Das getrocknete Rohprodukt wurde an Aluminiumoxyd (Brockmann) (1,7 × 11 cm) chromatographiert. Benzol, sowie Benzol-Äther-Gemische 20:1, 5:1 und 3:1 eluierten nur Spuren Substanz. Benzol-Äther 1:3, sowie 200 cm³ Äther eluierten ein Öl, aus dem aber durch Umlösen aus Äther-Petroläther und Aceton-Wasser keine einheitliche Verbindung erhalten werden konnte. Mit Chloroform-Methanol 100:1 wurde zusammen mit der obersten roten Zone die Hauptmenge der Substanz eluiert. Nach dem Umlösen aus Chloroform-Äther, Methanol-Wasser und Aceton-Wasser erhielt man farblose Nadeln vom Smp. 166,5–167,5° (167 mg). (Blau)-grüne Eisen(III)-chlorid-Reaktion in Alkohol.

C₁₈H₂₅O₃N Ber. C 71,24 H 8,31 1 OCH₃ 10,24%

(303,21) Gef. ,, 71,58 ,, 8,12 ,, 10,64%

$[\alpha]_D^{17} = - 41^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,849; Chloroform)

$[\alpha]_D^{21} = - 34,5^\circ \pm 1,5^\circ$ (c = 1,588; absoluter Alkohol)

¹⁾ L. Small & G. L. Browning, J. Org. Chem. 3, 618 (1938/39).

²⁾ Die Schmelzpunkte wurden, wo nicht anders angegeben, auf dem Kofler-Block, die Drehungen im 1-dm-Rohr bestimmt.

Das in üblicher Weise bereitete Jodmethylethanol schmolz nach dem Umlösen aus Methanol-Äther und absolutem Äthanol bei 275–276° unter Aufschäumen (Vakuumröhren).

$C_{19}H_{28}O_3NJ$ Ber. C 51,22 H 6,34 N 3,15%
(445,15) Gef. „, 51,09 „, 6,39 „, 3,44%

Das von *A. Skita*¹⁾ durch katalytische Reduktion von Dihydro-thebainon bereitete Dihydro-thebainol schmilzt bei 165°, besitzt $[\alpha]_D = -36,5^\circ$ (Alkohol); für das Jodmethylethanol wird der Smp. 273° angegeben. Es handelt sich daher bei dem oben beschriebenen Reduktionsprodukt um das *Skita*'sche Dihydro-thebainol.

b) *Mit PtO₂ in Alkohol*: 185,1 mg Thebainon-methyl-enolat wurden mit 150 mg vorhydriertem PtO₂ in 5 cm³ absolutem Alkohol bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme geschüttelt, wobei bei 21,4° unter 675 mm Wasserstoffdruck innerhalb 8 Minuten 21,55 cm³, d.s. 1,34 Mol. aufgenommen wurden. Man hat vom Katalysator abfiltriert, im Vakuum eingedampft und das ölige Produkt in Benzol-Petroläther-Lösung (1:1) an 18 g Aluminiumoxyd (Brockmann) adsorbiert. 50 cm³ Benzol-Petroläther-Mischung (2:1), sowie 20 cm³ Benzol eluierten nur Spuren Substanz. Dann wurde wie folgt weitereluiert:

Fraktionen	6–8	Benzol + 5% Äther	25 cm ³	Spuren
	9	Benzol + 5% Äther	10 cm ³	Kristalle
	10–13	Benzol + 10% Äther	25 cm ³	Kristalle
	14–16	Benzol + 10% Äther	15 cm ³	schmierig
	17–19	Benzol + 10% Äther	45 cm ³	Öl, später kristallisierend
	20–23	Benzol + 50% Äther	55 cm ³	Öl, später kristallisierend
	24–25	Äther	20 cm ³	Öl, später kristallisierend

Eine anschliessende Elution mit Äther isolierte nur wenig einer ölichen Substanz.

Die Fraktionen 9–13 wurden vereinigt (69 mg) und mehrmals aus Äther-Petroläther und Alkohol-Wasser umgelöst. Smp. 142,5°. Keine Erniedrigung der Mischprobe mit Tetrahydro-β-dihydro-thebain vom Smp. 143–144°. Auch die Farbreaktionen mit Eisen(III)-chlorid und mit dem *Gibb*'schen Reagens waren gleich.

$C_{19}H_{27}O_3N$ Ber. C 71,87 H 8,58 2 OCH₃ 19,57%
(317,23) Gef. „, 72,16 „, 8,59 „, 18,99%
 $[\alpha]_D^{20} = -23^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,71; absoluter Alkohol)
 $[\alpha]_D^{20} = -56,4^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,834; Chloroform)

Die vereinigten Fraktionen 17–25 wurden bei 160–170° (Luftbadtemperatur) unter 0,02 mm Druck als farbloses Öl destilliert. Nach dem Anreiben mit Äther liess man die Substanz kristallisieren, kochte sie öfters mit wenig Petroläther aus und löste sie aus Aceton-Petroläther und aus Äther-Petroläther unter Druck um. Es handelte sich um VIII. Smp. 137,5–138,5°. $[\alpha]_D^{20} = -124,8^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,841; absoluter Alkohol). *L. Small & G. L. Browning*²⁾ fanden den Smp. 166° und $[\alpha]_D = -118,4^\circ$ (Alkohol). Keine Schmelzpunktserniedrigung der Mischprobe mit dem Dihydro-β-dihydro-thebain vom Smp. 137,5–138,5°. 15,81 mg Substanz wurden zwecks Hydrolyse in 1,50 cm³ 1-n. HCl gelöst, und es wurde nach 3 Minuten die Drehung bestimmt: $[\alpha]_D^{20} = -57,4^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,054). Diese Drehung erfuhr nach längerem Aufbewahren keine Änderung. Dihydro-thebainon-hydrochlorid besitzt $[\alpha]_D^{15} = -58,4^\circ$ ²⁾.

Bei der präparativen Ausführung wurde die mit Salzsäure hydrolysierte Lösung unter Kühlung mit Ammoniak versetzt, das kristalline Reaktionsprodukt abgesaugt und aus verd. Alkohol und Aceton-Petroläther umgelöst. Die farblosen Kristalle schmolzen nach dem Trocknen im Hochvakuum bei 50° unter dem Mikroskop bei 116–119° unter Bildung glasartiger Tropfen; in diesen bildeten sich teilweise Kristalle, die beim weiteren Erhitzen auf 148° allmählich verschwanden. Es handelt sich um Dihydro-thebainon (IX).

$[\alpha]_D^{24} = -76^\circ \pm 4^\circ$ (c = 0,552; Alkohol)

¹⁾ *B. 54*, 1560 (1921).

²⁾ *L. Small & G. L. Browning*, *J. Org. Chem.* **3**, 618 (1938/39).

Das Oxim schmolz nach dem Umlösen aus Alkohol bei 245—247° unter Zersetzung.

$C_{24}H_{24}O_3N_2$ (316,39) Ber. N 8,86% Gef. N 8,99%

Dihydro-thebainon schmilzt nach *Cl. Schöpf & L. Winterhalder*¹⁾ unscharf bei 138—143° und besitzt $[\alpha]_D^{18} = -72,5^\circ$ (Alkohol). *A. Skita*²⁾ gibt —80,1° an. Das Oxim schmilzt bei 249°.

Bei einem zweiten Versuch nahmen 144,7 mg Thebainon-methyl-enolat mit 45 mg PtO_2 in 5 cm³ 95-proz. Alkohol bei 20,5° unter 676 mm Wasserstoffdruck innerhalb 14 Minuten 17,1 cm³ Wasserstoff, d.s. 1,37 Mol., auf. Auch aus diesem Ansatz konnten nach chromatographischer Trennung an Aluminiumoxyd Dihydro-thebainol-6-methyl-äther(V) (Tetrahydro- β -dihydro-thebain) vom Smp. 142—143° und Dihydro-thebainon- Δ -6,7-methyl-enolat (VIII) gewonnen werden.

c) *Mit Pd-Katalysator*: 225,05 mg Thebainon-methyl-enolat wurden in 6 cm³ absolutem Alkohol mit 40 mg Pd-Norit bei 27° unter 655 mm Wasserstoffdruck hydriert. Die Hydrierung kam nach 97 Minuten, nach der Aufnahme von 21,65 cm³ Wasserstoff, d.s. 1,05 Mol., fast zum Stillstand. Die Hydrierung wurde dann abgebrochen und aufgearbeitet. Aus Aceton-Petroläther erhielt man 143 mg (63% der Theorie) Dihydro-thebainon- Δ -6,7-methyl-enolat (VIII). Nach nochmaligem Umlösen schmolzen die farblosen Nadeln bei 135—137°. Die Mischprobe mit Dihydro- β -dihydro-thebain (Smp. 137—138°) zeigte keine Erniedrigung.

Hydrierung von β -Dihydro-thebain (III). 294,6 mg Substanz nahmen mit 71 mg vorhydriertem Pd-Norit-Katalysator in 6 cm³ absolutem Alkohol bei 28° unter 652 mm Wasserstoffdruck innerhalb 150 Minuten 30,15 cm³, d.s. 1,11 Mol. Wasserstoff, auf. Die Hydrierung kam dann zum Stillstand. Das ölige Rohprodukt wurde in 5 cm³ Benzol + 2,5 cm³ Petroläther gelöst und an 17 g Aluminiumoxyd (*Brockmann*) adsorbiert und wie folgt eluiert:

Fraktion 1	Benzol-Petroläther 2:1	20 cm ³	Spuren Öl
Fraktion 2—6	Benzol	50 cm ³	Öl und wenig Kristalle
Fraktion 7—14	Benzol + 5% Äther	40 cm ³	Kristalle
Fraktion 15—18	Benzol + 10—20% Äther	40 cm ³	Kristalle
Fraktion 19—21	Äther	20 cm ³	wenig Kristalle
Fraktion 22—27	Äther	140 cm ³	Öl

Die Fraktionen 7—21 wurden vereinigt und mit Petroläther (Sdp. < 40°) ausgekocht (173 mg). Nach dem Umlösen aus Essigester-Petroläther, Alkohol-Wasser, Hochvakuumdestillation bei 150—160° (Luftbadtemperatur) unter 0,01 mm und Umkristallieren aus Äther-Petroläther unter Druck schmolz das Hydrierungsprodukt konstant bei 137,5—138,5° (129 mg Prismen). Keine Schmelzpunktserniedrigung im Gemisch mit Dihydro-thebainon- Δ 6,7-methyl-enolat (VIII). Auch in der Eisen(III)-chlorid-Reaktion konnte kein Unterschied festgestellt werden. Das Gemisch mit Tetrahydro- β -dihydro-thebain begann ab 120° zu schmelzen.

$C_{19}H_{25}O_3N$ Ber. C 72,33 H 8,00 2 OCH₃ 19,65%

(315,33) Gef. , , 72,23 , , 8,05 , , 19,96%

$[\alpha]_D^{22} = -124,6^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,124; absoluter Alkohol)

Die Fraktionen 2—6 wurden vereinigt und nochmals an 4 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Benzol-Petroläther-Gemische, sowie die ersten Benzolfraktionen eluierten ein Öl, das sich bei der Hochvakuumdestillation zersetzte. Die späteren Benzoleluate lieferten noch 28 mg des oben erwähnten kristallinen Hydrierungsproduktes.

Bei einem anderen Versuch nahmen 46,95 mg β -Dihydro-thebain in 5 cm³ Alkohol mit 20 mg Pd-Norit in 100 Minuten bei 20° und 674 mm Wasserstoffdruck 4,50 cm³, d.s.

¹⁾ A 452, 247 (1927).

²⁾ B. 54, 1560 (1921).

1,11 Mol. Wasserstoff, auf. Durch Chromatographie isolierte man 14 mg Dihydrobase VIII vom Schmelz- und Mischschmelzpunkt 137—138°.

$C_{19}H_{25}O_3N$	Ber. C 72,33	H 8,00	2 OCH ₃ 19,65%
(315,23)	Gef. ,, 72,02	,, 7,94	,, 19,23%

Säurespaltung: 63 mg des Dihydroproduktes vom Smp. 137,5—138,5° wurden in 1 cm³ 1-n. HCl gelöst. Nach 7 Minuten wurde unter Kühlung ammoniakalisch gemacht, mit Äther-Essigester extrahiert und wie üblich weiterverarbeitet. Aus Essigester-Äther erhielt man Kristalle, die bei 115—118° zu viskosen glasartigen Tropfen schmolzen; in den Tropfen beobachtete man wenig gut ausgebildete Kristalle, die beim weiteren Erhitzen bis 148° allmählich schmolzen. Das Präparat wurde daher in 3 cm³ eines Gemisches von Benzol und reinstem Essigester (2:1) gelöst und an 3 g Aluminiumoxyd (Brockmann) adsorbiert; 15 cm³ Benzol-Essigester-Gemisch (4:1) eluierten nur Spuren. Die Verbindung wurde mit Benzol-Essigester-Mischung (2:1) eluiert. Alle 8 Fraktionen zeigten aber (nach dem Trocknen bei 20° im Hochvakuum) bei der Schmelzpunktsbestimmung dasselbe Verhalten, wie es oben schon beschrieben wurde. Auch nach dem Umlösen aus verd. Alkohol änderte sich daran nichts: Smp. 116—118°; einzelne Kristalle bis 148°. Die Mischprobe mit Dihydro-thebainon (IX) (aus Thebainon-methyl-enolat) verhielt sich gleich. Eine Analyse zeigte, dass das Präparat noch Lösungsmittel enthielt. Zur Analyse wurde daher bei 140—150° (Luftbadtemperatur) unter 0,01 mm Druck destilliert. Das Destillat erstarrte zu einem farblosen Glas.

$C_{18}H_{23}O_3N$	Ber. C 71,71	H 7,70	1 OCH ₃ 10,30%
(301,19)	Gef. ,, 71,39	,, 7,66	,, 10,20%
$[\alpha]_D = -77^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,94; Alkohol)			

Nach dem Umlösen aus Alkohol schmolzen die farblosen Kristalle bei 116—119°; die Kristalle in der viskosen Schmelze verschwanden erst beim Erhitzen auf 148—149° vollständig. Im evakuierten Röhrchen lag der Schmelzpunkt nach vorgängigem Sintern bei 140—145° unter Blasenbildung.

Zum Vergleich wurde Dihydro-thebainon nach den Angaben von *Cl. Schöpf & L. Winterhalder*¹⁾ durch Hydrieren von Thebain in 0,5-n. Essigsäure bereitet (Ausbeute 66%). Smp. nach dreimaligem Umlösen aus Alkohol 116—119° (letzter Rest 148—149°) (Kofler-Block) bzw. 140—145° (nach vorgängigem Sintern; evakuiertes Röhrchen). Die Mischprobe mit Dihydro-thebainon aus β -Dihydro-thebain verhielt sich in beiden Fällen genau gleich. Auch in der grünen Eisen(III)-chlorid- und der blauen *Gibb'schen* Farbreaktion war kein Unterschied zu erkennen.

Zusammenfassung.

Thebainon-methyl-enolat und β -Dihydro-thebain geben bei der katalytischen Hydrierung dieselben Di- und Tetrahydroprodukte. Die von *G. Stork* für β -Dihydro-thebain neuerdings vorgeschlagene Formel III ist dadurch unter der Voraussetzung bestätigt, dass das *Small'sche* Thebainon-methyl-enolat (VI) am C-Atom 14 die natürliche Konfiguration besitzt.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ A. 452, 232 (1927).