

264. Die Synthese von Dihydro-Sphingosin

von C. A. Grob und E. F. Jenny¹⁾.

(27. VIII. 52.)

Wir beschrieben kürzlich die Synthese eines der beiden racemischen 2-Amino-1,3-dioxy-octadecane (I) vom Smp. 99,5—100,5²⁾. Wie dort kurz erwähnt wurde, lieferten das bei 68° schmelzende Triacetyl-Derivat dieser Verbindung und das natürliche Triacetyl-dihydro-sphingosin identische Infrarotspektren, was darauf hinzies, dass es sich beim synthetischen Produkt um das dem natürlichen Dihydro-sphingosin entsprechende Racemat handelte. In Fig. A sind diese Infrarotspektren, welche in CS₂ aufgenommen wurden, abgebildet.

Die Zerlegung des synthetischen Racemats in die optisch aktiven Komponenten hat nun diesen Hinweis bestätigt. Diese Spaltung gelang äusserst glatt mit L-Glutaminsäure in 50-proz. Äthanol, wobei das eine diastereomere Salz praktisch quantitativ auskristallisierte, während das zweite, (—)-Dihydro-sphingosin enthaltende Salz, vollständig in Lösung blieb. Die Zerlegung des letzteren lieferte reines, gut kristallisierendes Dihydro-sphingosin vom Smp. 109° und der spezifischen Drehung —14,1° in Chloroform. Diese Werte sowie die Löslichkeitseigenschaften stimmen ausgezeichnet mit jenen des natürlichen Dihydro-sphingosins von Seydel³⁾ überein. So gibt Seydel einen Smp. von 107,5—109° und ein [α]_D²⁵ von —13,5° (Chloroform) an. Auch das Infrarotspektrum der synthetischen Verbindung ist mit demjenigen des Produktes von Seydel, welches nicht vollenommen rein sein dürfte, nahezu identisch⁴⁾ (Fig. B, Kurven 1 und 2). Soweit wir feststellen konnten, sind sonst in der Literatur keine Angaben über das *freie* natürliche Dihydro-sphingosin gemacht worden, sondern lediglich solche über seine Salze und Derivate.

1) Vgl. Diss. E. F. Jenny.

2) C. A. Grob, E. F. Jenny & H. Utzinger, Helv. **34**, 2249 (1951).

3) P. V. Seydel, Diss. ETH., Zürich 1941. Diese Arbeit, welche in der Literatur leider nicht referiert ist, wurde im Laboratorium von Prof. Dr. L. Ruzicka unter der Leitung von P.-D. Dr. M. W. Goldberg ausgeführt. Wir möchten bei dieser Gelegenheit darauf hinweisen, dass in dieser Arbeit zum ersten Male die Vermutung ausgesprochen worden ist, dass es sich beim Sphingosin um eine 2-Amino-1,3-dioxy-, und nicht um eine 3-Amino-1,2-dioxy-Verbindung handelt, wie ursprünglich von Klenk postuliert wurde.

4) Das Fehlen der zwei kleinen Absorptionsbanden vor und nach 1290 cm⁻¹ in Kurve 2 gegenüber Kurve 1 ist darauf zurückzuführen, dass Kurve 1 mit einem Apparat grösseren Auflösungsvermögens aufgenommen wurde. Zudem war das synthetische Produkt reiner als das Naturprodukt. Auch wurden die Spektren bei verschiedenen Konzentrationen aufgenommen.

Wir glauben auf Grund dieser guten Übereinstimmung der physikalischen Eigenschaften annehmen zu dürfen, dass unsere synthetische Verbindung mit dem Naturprodukt von *Seydel* identisch ist. Es wäre wünschenswert, an Hand von Derivaten weitere Vergleiche anzustellen, was erst möglich sein wird, wenn hochgereinigtes natürliches Dihydro-sphingosin in genügender Menge zur Verfügung steht.

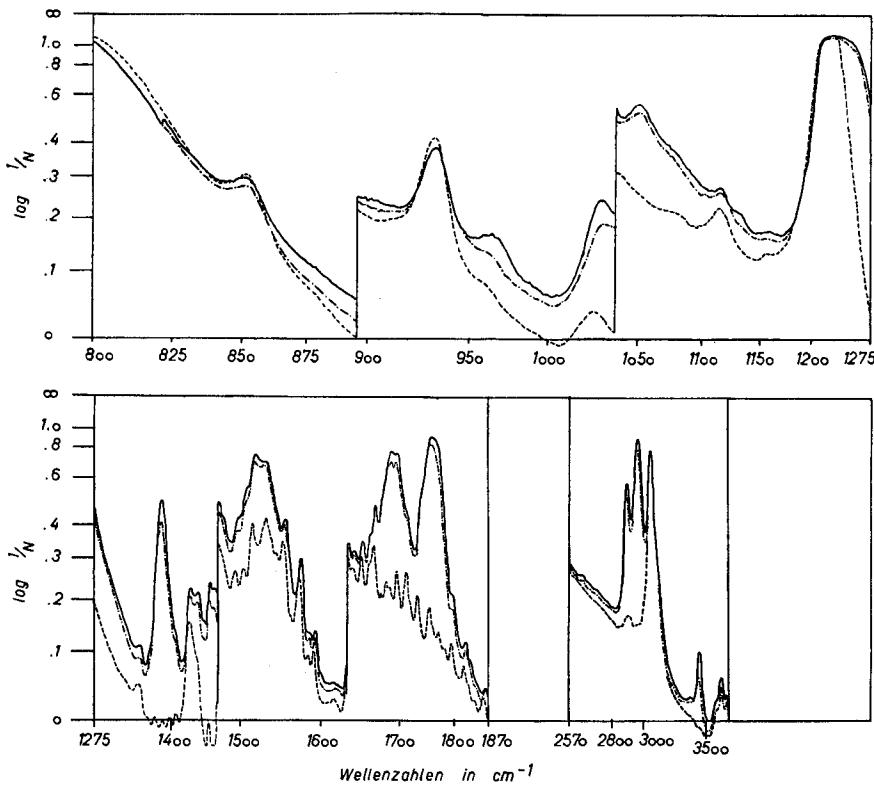
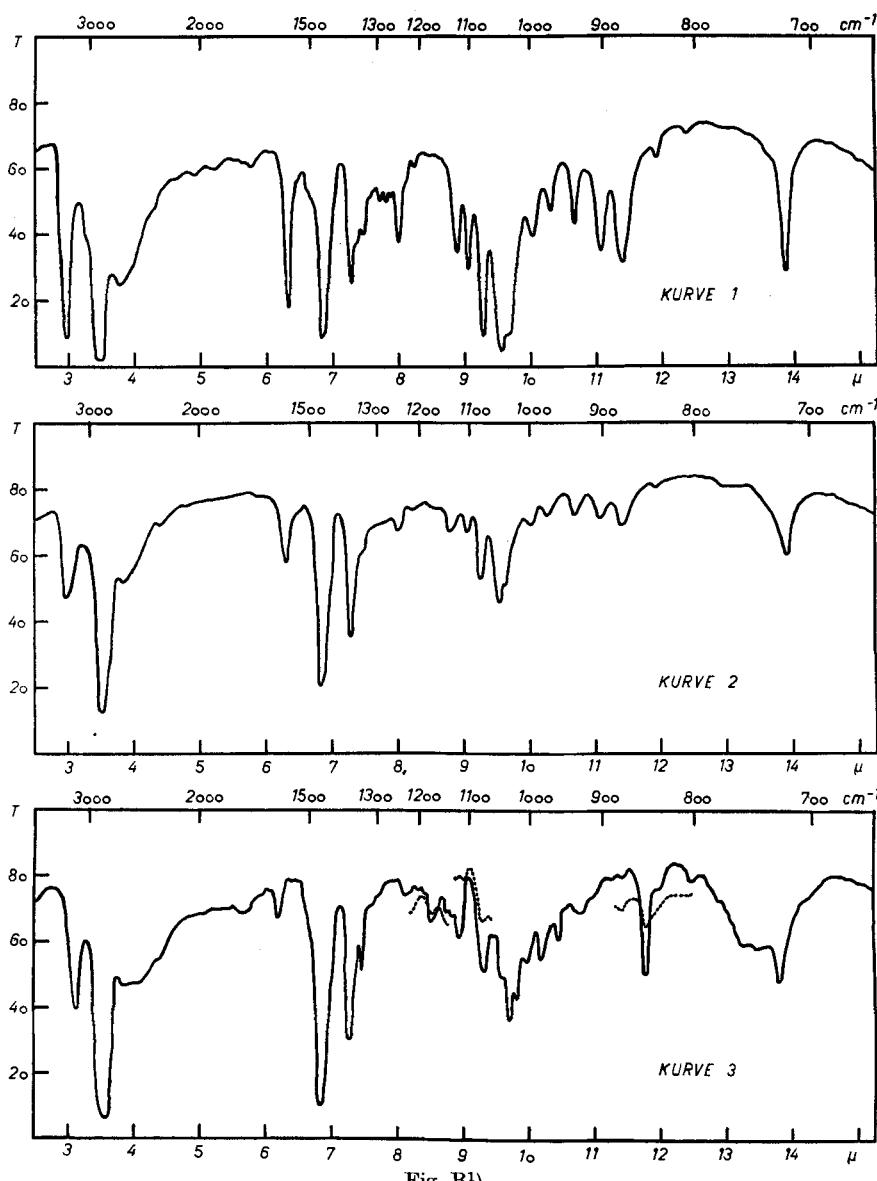


Fig. A¹).

- Synthetisches, racem. Triacetyl-dihydro-sphingosin.
- · — Natürliche Triacetyl-dihydro-sphingosin.
- - - Lösungsmittelkurve (CS_2).

Seydel isolierte zwei natürliche Dihydro-sphingosine, nämlich eines vom Smp. 102–104° und eines vom Smp. 107,5–109°. Erstes besass ein $[\alpha]_D = +0,6^\circ$, während das zweite, offenbar reinere, eine Drehung von $-13,5^\circ$ aufwies. Es ist nun anzunehmen, worauf schon *Seydel* hinweist, dass ersteres Produkt durch die ziemlich drastische

¹⁾ Für die Aufnahme dieser Spektren danken wir Herrn Prof. Dr. Hs. H. Günthard. Sie wurden mit einem *Perkin-Elmer-IR.-Spektrophotometer*, single beam mit NaCl-Prisma, aufgenommen.

Fig. B¹).

Kurve 1: Synthetisches, optisch aktives Dihydro-sphingosin.

Kurve 2: Natürliches, optisch aktives Dihydro-sphingosin.

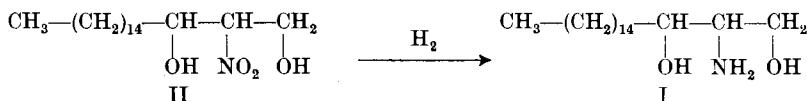
Kurve 3: Synthetisches, racemisches Dihydro-sphingosin (—). Natürliches, teilweise racemisierte Dihydro-sphingosin (- - - -).

¹⁾ Diese drei Spektren wurden in Nujol aufgenommen. Kurve 1 (*Perkin-Elmer-IR.-Spektrophotometer, double beam mit NaCl-Prisma*) verdanken wir der *CIBA Aktiengesellschaft, Basel*. Kurven 2 und 3 (*Baird-IR.-Spektrophotometer, double beam mit NaCl-Prisma*) sowie die Interpretation sämtlicher IR.-Spektren Herrn Prof. Dr. Hs. H. Günthard (ETH., Zürich).

Säurebehandlung bei der Aufarbeitung teilweise racemisiert wurde. Diese Annahme wird durch die Infrarotspektren in Nujol gestützt, indem im Spektrum des bei 102–104° schmelzenden Produktes sowie in unserem racemischen Dihydro-sphingosin (Fig. B, Kurve 3) gewisse Banden auftreten (bei 850 und 1178 cm⁻¹), welche im optisch aktiven Produkt fehlen. Anderseits fehlt in den IR.-Spektren obiger Substanzen die Bande bei 1100 cm⁻¹, welche im Spektrum der reinen, optisch aktiven Verbindung auftritt.

Die Zerlegung des bei der Racematspaltung erhaltenen unlöslichen glutaminsauren Salzes lieferte den Antipoden des Dihydro-sphingosins mit einem $[\alpha]_D$ von +13,5° in Chloroform.

Die früher beschriebene¹⁾ Hydrierung des 1,3-Dioxy-2-nitro-octadecans (II) zum Aminodiol I liess sich wesentlich verbessern, indem mit gewöhnlichem Raney-Nickel unter Einhaltung gewisser Bedingungen (s. exp. Teil) wiederholt Ausbeuten von ca. 90% erhalten wurden.



Wir möchten bei dieser Gelegenheit zu zwei kürzlich erschienenen Arbeiten von *Malkin et al.*^{2,3)} über die Synthese eines Gemisches racemischer 2-Amino-1,3-dioxy-octadecane Stellung nehmen.

Nach einem von dem unsrigen abweichenden Verfahren wurde das Hydrochlorid einer nicht weiter charakterisierten Base, welche der Zusammensetzung eines 2-Amino-1,3-dioxy-octadecans entsprach²⁾, erhalten. Diese Verbindung lieferte ein Triacetyl-Derivat vom Smp. 98–100°. Es kann sich somit nicht um racemisches Triacetyl-dihydro-sphingosin handeln, da letzteres, wie wir gezeigt haben, bei 67–68° schmilzt.

In der zweiten Arbeit³⁾ beschreiben die englischen Autoren die Synthese von 2-Amino-1,3-dioxy-octadecanen nach einer Modifikation des von uns beschriebenen Verfahrens, welche eine Verbesserung darstellen soll. Tatsächlich wird eine verbesserte Vorschrift zur Herstellung des als Ausgangsmaterial dienenden Palmitinaldehyds gegeben. Obige Autoren kondensierten diesen Aldehyd mit Nitroäthanol in Gegenwart von Natriumäthylat und erhielten 78% eines Natriumsalzes von fragwürdiger Reinheit, welches direkt zu einem noch undefinierten Gemisch isomerer 2-Amino-1,3-dioxy-octadecane vom Smp. 82–85° hydriert wurde. Wir legen Wert darauf, festzustellen, dass nach unserem Verfahren das dem racemischen Dihydro-sphingosin entsprechende 1,3-Dioxy-2-nitro-octadecan (II) in grosser Reinheit abgetrennt werden kann. Das daneben in grösserer Menge entstehende zweite diastereomere Nitrodiol wurde, da es nicht die Konfiguration des Dihydro-sphingosins besitzt, nicht weiter bearbeitet.

Das bei 82–85° schmelzende Gemisch racemischer Aminodiole von *Malkin* und Mitarbeitern³⁾ lieferte ein Triacetyl-Derivat vom Smp. 94–96°. Da racemisches Dihydro-sphingosin bei 99,5–100,5° und dessen hochgereinigtes Triacetyl-Derivat bei 68° schmelzen, ist es wiederum fraglich, ob ihre Triacetyl-Verbindung nennenswerte Mengen des richtigen Isomeren enthielt.

¹⁾ C. A. Grob, E. F. Jenny & H. Utzinger, Helv. **34**, 2249 (1951).

²⁾ G. I. Gregory & T. Malkin, Soc. **1951**, 2453.

³⁾ M. J. Egerton, G. I. Gregory & T. Malkin, Soc. **1952**, 2272.

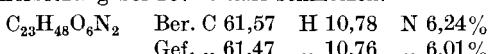
Neuerdings beschreibt *N. Fisher*¹⁾ in einer kurzen Notiz das Tribenzoyl-Derivat eines racemischen 2-Amino-1,3-dioxy-octadecans vom Smp. 146—148°. Dieser Wert stimmt mit dem von uns beim racem. Tribenzoyl-dihydro-sphingosin gefundenen überein²⁾, was dieser Autor offenbar übersehen hat. Es besteht somit die Möglichkeit, dass es sich um dieselbe Verbindung handelt.

Experimenteller Teil.

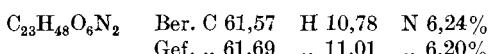
Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze bis 200° ca. ± 3°, darüber ca. ± 4°.

Racem. Dihydro-sphingosin. Die in unserer ersten Mitteilung²⁾ beschriebene Reduktion von Nitrodiol A wurde wie folgt verbessert: 1,00 g Nitrodiol A wurden in 80 cm³ Alkohol gelöst und auf 0° gekühlt. Dazu wurde eine eiskalte Aufschämmung von *Raney*-Nickel³⁾ in Alkohol gegeben und bei 10° und Atmosphärendruck hydriert. Nach 2½ Std. war die theoretische Wasserstoffmenge aufgenommen, und die Hydrierung hörte auf. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde im Vakuum bei 40° eingeengt, worauf das racemische Dihydro-sphingosin in farblosen Blättchen vom Smp. 98—100° auskristallisierte. Ausbeute 0,82 g (90%). Wenn pro Ansatz nicht mehr als 1,00 g Nitrodiol A (das jahrelang haltbar ist) reduziert wird und die Temperatur zu Beginn der Hydrierung 5° nicht übersteigt, so sind die Hydrierdauer und die Ausbeute jederzeit reproduzierbar.

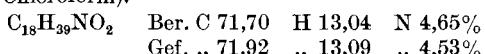
Salz des (+)-Dihydro-sphingosins mit L-Glutaminsäure. 52,3 mg L-Glutaminsäure (*Merck*) wurden in 6 cm³ 50-proz. Äthanol heiß gelöst und mit einer heißen Lösung von 106,5 mg racem. Dihydro-sphingosin (Smp. 97—100°) in 3 cm³ 95-proz. Äthanol versetzt. Die leicht trübe Lösung wurde bei Zimmertemperatur stehen gelassen, wobei sich nach 5 Min. schöne, drusenförmige Kristalle abzuscheiden begannen. Nach 30 Min. war die Kristallisation beendet. Das Salz wurde abgenutscht (78,6 mg = 50%) und lieferte nach der Kristallisation aus viel Äthanol zusammengewachsene Blättchen, welche unter Zersetzung bei 167° scharf schmolzen.



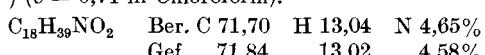
Salz des (-)-Dihydro-sphingosins mit L-Glutaminsäure. Die Mutterlauge des obigen Versuches wurde bei Zimmertemperatur im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Das Salz kristallisierte in kleinen Rosetten vom Smp. 146° (Zers.).



(+)-Dihydro-sphingosin. Das bei 167° schmelzende Salz wurde mit 2-n. Soda lösung und Chloroform geschüttelt. Die mit 2-n. Soda lösung gewaschenen Chloroformteile wurden über Pottasche getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt, worauf das (+)-Dihydro-sphingosin in langen, breiten Nadeln auskristallisierte. Smp. 108—109°. Zur Analyse wurde nochmals aus Chloroform umkristallisiert. Smp. 109°, $[\alpha]_D^{28} = +13,5^\circ$ ($\pm 2^\circ$) ($c = 0,74$ in Chloroform).



(-)-Dihydro-sphingosin. Das bei 146° schmelzende Salz wurde nach obiger Vorschrift zerlegt. Das eigentliche (-)-Dihydro-sphingosin zeigte einen Smp. von 109°; $[\alpha]_D^{27} = -14,1^\circ$ ($\pm 2^\circ$) ($c = 0,74$ in Chloroform).



¹⁾ *N. Fisher*, Chem. and Ind. 1952, 130.

²⁾ *C. A. Grob, E. F. Jenny & H. Utzinger*, Helv. 34, 2249 (1951).

³⁾ Bei 100° hergestellt und neutral gewaschen.

Bei 22° lösen sich 7,5 mg dieser Substanz in Chloroform. *Seydel* gibt für sein Naturprodukt eine Löslichkeit von 8,0 mg an.

Äquivalente Mengen der (+)- und (-)-drehenden Verbindungen wurden in Methanol gelöst und vereinigt. Das aus dieser Lösung kristallisierte Produkt zeigte einen Smp. von $99\text{--}101^{\circ}$ und ergab mit racem. Dihydro-sphingosin keine Depression.

Die Mikroanalysen wurden im Mikrolaboratorium der Organisch-chemischen Anstalt der Universität (Leitung Herr *E. Thommen*) ausgeführt.

SUMMARY.

The resolution of synthetic racemic dihydro-sphingosine is described. The physical properties of the laevo-rotatory 2-amino-1,3-dihydroxy-octadecane ($[\alpha]_{D}^{27} = -14,1^{\circ}$ in chloroform; m. p. 109°) are in agreement with those of natural dihydro-sphingosine isolated by *Seydel*.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

265. Versuche zur Synthese von Verbindungen der Steroidreihe.

4. Mitteilung.

Eine verbesserte Synthese des 7-Keto-1,4-dimethoxy-13-methyl-5,6,7,9,10,13-hexahydro-phenanthrens

von C. A. Grob und W. Jundt.

(27. VIII. 52.)

Vor einiger Zeit wurde eine Synthese des im Titel genannten Phenanthrenderivates I mitgeteilt¹⁾. Diese führte über das 5,8-Dimethoxy-2-tetralon (VIa), welches aus 2-Methoxy-butadien (IIa) und Benzochinon (III) über die Stufen IVa, Va und Vb aufgebaut wurde²⁾.

Bei der Herstellung grösserer Mengen des β -Tetralons VIa stellt die relativ umständliche Bereitung des 2-Methoxy-butadiens (IIa) ein gewisses Hindernis dar. Es war deshalb naheliegend, die Eignung eines leichter zugänglichen Diens, wie des 2-Chlor-butadiens (Chloropren) (IIb) zu untersuchen.

Die Kondensation des Chloroprens mit Benzochinon zum 6-Chlor-5,6,4a,8a-tetrahydro-naphtochinon-1,4 (IVb) ist in einer Patentschrift beschrieben³⁾. Bei geringer Abänderung dieser Vorschrift liess sich IVb in 80-proz. Ausbeute gewinnen. Die Umlagerung dieser Verbindung zum 5,8-Dioxy-2-chlor-1,4-dihydro-naphtalin (Vc) mit anschliessender Methylierung zum Dimethoxyderivat Vd bot keine Schwierigkeit und verlief mit ausgezeichneten Ausbeuten.

¹⁾ C. A. Grob & W. Jundt, Helv. 31, 1691 (1948).

²⁾ C. A. Grob & H. Wicki, Helv. 31, 1706 (1948).

³⁾ A.P. 1967 862, zitiert nach C. 1936, I, 2209.