

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 99–101° 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 mitgeteilt<sup>1)</sup>. 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 wurde<sup>2)</sup>.

Bei der Herstellung grösserer Mengen des  $\beta$ -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.

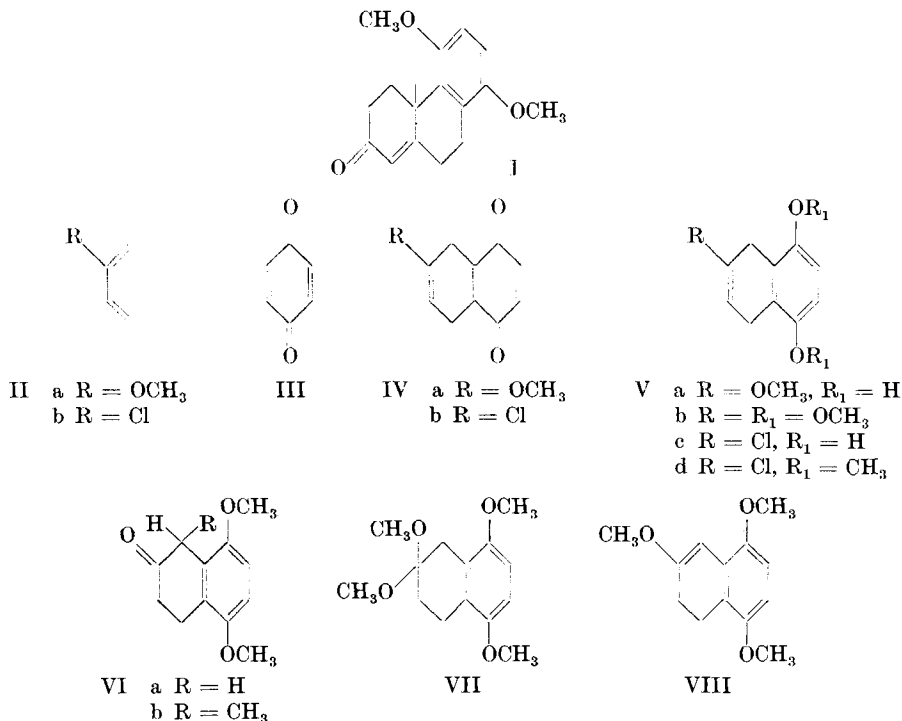
Die Kondensation des Chloroprens mit Benzochinon zum 6-Chlor-5,6,4a,8a-tetrahydro-naphtochinon-1,4 (IVb) ist in einer Patentschrift beschrieben<sup>3)</sup>. Bei geringer Abänderung dieser Vorschrift liess sich IVb in 80-proz. Ausbeute gewinnen. Die Umlagerung dieser Verbindung zum 5,8-Dioxy-2-chlor-1,4-dihydro-naphtalin (Vc) mit anschliessender Methylierung zum Dimethoxyderivat Vd bot keine Schwierigkeit und verlief mit ausgezeichneten Ausbeuten.

<sup>1)</sup> C. A. Grob & W. Jundt, *Helv.* **31**, 1691 (1948).

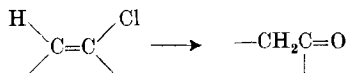
<sup>2)</sup> C. A. Grob & H. Wicki, *Helv.* **31**, 1706 (1948).

<sup>3)</sup> A.P. 1967 862, zitiert nach C. 1936, I, 2209.

Die isolierte Lage der Doppelbindung im 5,8-Dimethoxy-2-chlor-1,4-dihydro-naphtalin (Vd) geht aus dem UV.-Spektrum dieser Verbindung ( $\lambda_{\max}$  288 m $\mu$ ,  $\log \epsilon$  3,55) hervor, welches praktisch mit demjenigen des Hydrochinon-dimethyläthers ( $\lambda_{\max}$  289 m $\mu$ ,  $\log \epsilon$  3,44)<sup>1)</sup> übereinstimmt. Die Verbindung erwies sich als sehr resistent gegen Natriummethylat in siedendem Methanol. Es wurde weder Chlor ausgetauscht, noch wurde die Doppelbindung verlagert. Erst unter drastischeren Bedingungen wurde Chlorwasserstoff unter Bildung von 1,4-Dimethoxy-naphtalin eliminiert.



Die Bildung des  $\beta$ -Tetralons VIa aus Vd erfordert die Überführung einer substituierten Vinylchlorid-Gruppierung in eine Keto-gruppe:



Eine Reaktion dieser Art wurde lange Zeit für undurchführbar gehalten, gelingt aber, wie *Wichterle*<sup>2)</sup> in einigen einfachen Fällen gezeigt hat, durch Einwirkung konzentrierter Schwefelsäure. Die Behandlung des Vinylchlorid-Derivates Vd mit konzentrierter Schwefel-

<sup>1)</sup> C. A. Grob, W. Jundt & H. Wicki, *Helv.* **32**, 2427 (1949).

<sup>2)</sup> O. Wichterle, *Coll. czechoslovak chem. communications* **12**, 93 (1947).

säure führte tatsächlich unter Chlorwasserstoff-Abspaltung zum früher hergestellten  $\beta$ -Tetralon (VIa)<sup>1)</sup>. Ein Teil des Reaktionsproduktes war wasserlöslich, was wir auf eine als Nebenreaktion einherlaufende Sulfonierung zurückführen.

Das  $\beta$ -Tetralon VIa liess sich mittels Methanol in Gegenwart von Orthoameisensäure-äthylester und Chlorwasserstoff in das Dimethyl-ketal VII überführen, welches durch Erhitzen in Xylol in den früher hergestellten Enoläther VIII<sup>2)</sup> überging.

Das  $\beta$ -Tetralon VIa wurde nach der beschriebenen Methode<sup>3)</sup> zum 1-Methyl-2-keto-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalin (VIb) methyliert. Durch Umsatz mit der Mannich'schen Base unter etwas abgeänderten Bedingungen<sup>4)</sup> konnte das Phenanthrenderivat I in 65-proz. Ausbeute erhalten werden.

Wir danken der *Haco Gesellschaft AG.*, Gümligen, für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil.

Die Smp. wurden auf einem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert, Fehlergrenze  $\pm 2^\circ$ .

6-Chlor-5,8,4a,8a-tetrahydro-naphtochinon-1,4 (IVb)<sup>5)</sup>. Aus einer käuflichen Lösung von ca. 50% Chloropren in Xylol<sup>6)</sup> wurde das Chloropren bei 33–38° und 250 mm herausdestilliert. Eine Lösung von 30 g frisch destilliertem Chloropren und 30 g Benzochinon wurde in einem Gemisch von 10 cm<sup>3</sup> Xylol und 50 cm<sup>3</sup> Benzol 3 Std. unter Rückfluss erhitzt. Beim Abkühlen der roten Lösung bildete sich eine kompakte, graue Kristallmasse. Dieses Gemisch wurde dreimal mit je 150 cm<sup>3</sup> Ligroin ausgekocht und von wenig öligem, schwarzem Rückstand abdekantiert. Aus dem Ligroin schieden sich beim Abkühlen graue Kristalle ab, die abgenutscht und mit Ligroin gewaschen wurden. Ausbeute: 42 g (80%); Smp. 102–104° (Lit. 101–104°<sup>5)</sup>).

Bei grösseren Ansätzen (z. B. mit 500 g Chloropren) wurde das Rohprodukt nicht in Ligroin gelöst, sondern direkt abgenutscht, mit einem Gemisch von Ligroin-Benzol 3:1 gewaschen und direkt zur Weiterverarbeitung verwendet.

Umlagerung und Methylierung zu 5,8-Dimethoxy-2-chlor-1,4-dihydro-naphtalin (Vd). 10 g reines IVb (Smp. 102–104°) wurden unter Erwärmen in 50 cm<sup>3</sup> Benzol gelöst und unter Rühren und Durchleiten von Stickstoff mit 5 Tropfen einer Lösung von HBr in Eisessig ( $d = 1,412$ ) versetzt, wobei die Lösung aufschäumte. Anschliessend wurde 15 Min. unter Rückfluss erhitzt. Aus der hellroten Lösung fielen beim Abkühlen weisse Nadeln der Dioxyverbindung Vc aus. Die Kristallmasse wurde unter weiterem Durchleiten von Stickstoff mit einem Drittel einer Lösung von 7 g Natrium in 80 cm<sup>3</sup> abs. Methanol versetzt, wobei sich die Kristalle unter Dunkelfärbung lösten. Unter Kühlen mit Eiswasser wurden sofort 10 cm<sup>3</sup> Dimethylsulfat, nach 10 Min. weitere 10 cm<sup>3</sup> Dimethylsulfat und anschliessend der Rest der Natriummethylat-Lösung zugegeben. Nach weiterem zweistündigem Rühren bei Zimmertemperatur wurden die Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt und

<sup>1)</sup> C. A. Grob & W. Jundt, *Helv.* **31**, 1691 (1948); C. A. Grob & H. Wicki, *Helv.* **31**, 1706 (1948).

<sup>2)</sup> C. A. Grob & H. Wicki, *Helv.* **31**, 1706 (1948); C. A. Grob, W. Jundt & H. Wicki, *Helv.* **32**, 2427 (1949).

<sup>3)</sup> C. A. Grob & W. Jundt, *Helv.* **31**, 1691 (1948).

<sup>4)</sup> Siehe exper. Teil.

<sup>5)</sup> C. **1936**, I, 2209.

<sup>6)</sup> Bezogen bei *DuPont de Nemours & Co.*, Wilmington, Delaware, U. S. A.

ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde mit 2-n. NaOH und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und der Äther abdestilliert. Der Rückstand, aus Methanol umkristallisiert, lieferte 8,5 g bräunliche Nadeln, Smp. 74—76°. Aus der Mutterlauge konnten noch 600 mg erhalten werden, so dass die Gesamtausbeute 80% betrug.

Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol lag der Smp. bei 77—78°.

$C_{12}H_{13}O_2Cl$	Ber. C 64,14	H 5,83	2 $OCH_3$ 27,63%
Gef. „	64,13	„ 5,93	„ 27,90%

Bei grösseren Ansätzen wurden z. B. 500 g rohes Kondensationsprodukt in 400 cm<sup>3</sup> Aceton unter Erwärmen und Rühren gelöst. Zu der abgekühlten Lösung wurde 1 cm<sup>3</sup> der HBr-Eisessig-Lösung zugegeben, wobei die Umlagerungsreaktion unter starkem Aufschäumen in Gang kam. Die dunkelgefärbte Lösung wurde  $\frac{1}{4}$  Std. weitergerührt, dann das Aceton unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei die Dioxyverbindung ausfiel. Unter Durchleiten von Stickstoff und Rühren wurde die trockene Substanz in 200 cm<sup>3</sup> Wasser und 500 g technischer 30-proz. NaOH gelöst. Der Kolben wurde in Eiswasser gekühlt und 350 cm<sup>3</sup> Dimethylsulfat unter Rühren zugetropft. Hierauf wurden weitere 350 cm<sup>3</sup> Dimethylsulfat zugetropft und zuletzt die Kühlung entfernt, so dass sich die Lösung erwärmte. Es fiel ein braungrüner Niederschlag aus, der weitere 2 Std. bei Zimmertemperatur gerührt wurde. Nach Abkühlen auf 0° wurde das ausgefallene Produkt abgutscht und mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wurde aus 2,5 l Methanol kristallisiert und lieferte 400 g hellgelbe Nadeln, Smp. 73—75°. Die Verbindung liess sich im Hochvakuum destillieren, Sdp. 135—139° bei 0,1 mm.

5,8-Dioxy-2-chlor-1,4-dihydro-naphtalin (Vc). Wie oben durch Umlagerung (ohne Methylierung) von IVb erhaltenes Vc wurde aus Aceton-Benzol kristallisiert und lieferte weisse Nadeln, Smp. 197—199°, welche sich an der Luft blaugrau färbten.

$C_{10}H_9O_2Cl$	Ber. C 61,08	H 4,61%	Gef. C 61,24	H 4,58%
------------------	--------------	---------	--------------	---------

5,8-Dimethoxy-2-keto-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalin (VIa). 5,0 g Vd wurden unter Rühren in 10 cm<sup>3</sup> mit Eis-Kochsalz vorgekühlter konz. Schwefelsäure gelöst. Nach 2,5stündigem Rühren unter weiterem Kühlen und Durchleiten von Stickstoff um den Chlorwasserstoff auszutreiben, wurde die dunkle Lösung langsam auf Eis gegossen. Die resultierende, hellbraune Suspension wurde 30 Min. auf dem Wasserbad leicht erwärmt und dann ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde mit 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende, dunkle Öl wurde aus Äther-Petroläther kristallisiert und lieferte 2,7 g (58%) noch braun gefärbter Nadeln vom Smp. 93—95°. Nochmalige Kristallisation ergab weisse Nadeln, Smp. 97—99°, welche mit dem wie früher hergestellten Tetralon vom Smp. 97—99°<sup>1)</sup> keine Depression ergaben.

Bei grösseren Ansätzen wurde das Rohprodukt zuerst im Säbelkolben bei 130—150° und 0,05 mm destilliert und dann aus Äthanol-Wasser umkristallisiert. Die Ausbeuten betrugen bei Ansätzen von 30 bis 50 g 45—55% d. Th.

Dimethylketal VII von VIa. 1,0 g  $\beta$ -Tetralon VIa wurde in 20 cm<sup>3</sup> abs. Methanol gelöst, mit 850 mg Orthoameisensäure-äthylester und dann mit 0,5 cm<sup>3</sup> HCl-gesättigtem Methanol versetzt. Die schwach gelb gefärbte Lösung wurde 2½ Std. unter Feuchtigkeitsausschluss auf 60° erwärmt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Es wurde mit KOH in Methanol alkalisch gemacht und im Vakuum zur Trockne verdampft. Das zurückbleibende dunkle Öl wurde durch Aufnehmen in Aceton-Äther vom Kaliumchlorid befreit und nach dem Eindampfen bei 130° (Badtemperatur 150—160°) und 0,04 mm destilliert. Das hellgelbe, ölige Destillat wurde aus Äther-Petroläther kristallisiert und lieferte 850 mg weisser Blättchen, Smp. 59—64°. Sublimation bei 60° und 0,03 mm und anschliessende Kristallisation aus Petroläther erhöhten den Smp. auf 68—69°.

$C_{14}H_{20}O_4$	Ber. C 66,64	H 7,99%	Gef. C 66,86	H 7,67%
-------------------	--------------	---------	--------------	---------

<sup>1)</sup> C. A. Grob & W. Jundt, Helv. **31**, 1691 (1948); C. A. Grob & H. Wicki, Helv. **31**, 1706 (1948).

Das UV.-Spektrum ( $\lambda_{\max}$  286 m $\mu$ ,  $\log \epsilon$  3,53) zeigt grosse Ähnlichkeit mit demjenigen des  $\beta$ -Tetralons VIa ( $\lambda_{\max}$  289 m $\mu$ ,  $\log \epsilon$  3,52<sup>1)</sup>).

1, 4, 6-Trimethoxy-7, 8-dihydro-naphtalin (VIII). 3,7 g Dimethylketal VII wurden in 20 cm<sup>3</sup> abs. Xylol 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Abdampfen des Xylols im Vakuum wurde das zurückbleibende gelbe, leichtflüssige Öl bei 118–120° und 0,02 mm (Ölbad 125–135°) destilliert. Das farblose Destillat (3,4 g) war identisch mit dem früher hergestellten Enoläther VIII<sup>2)</sup>.

1, 4-Dimethoxy-naphtalin aus Vd. 500 mg Vd wurden mit einer Lösung von 70 mg Natrium in 15 cm<sup>3</sup> Methanol 7 Std. im Bombenrohr auf 140° erhitzt. Beim Abkühlen schied sich NaCl aus. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand zwischen Äther und Wasser verteilt, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert und lieferte 150 mg weisser Nadeln, Smp. 77–82°. Nach weiterer Kristallisation aus Methanol schmolz die Substanz bei 83–84° und gab mit 1, 4-Dimethoxynaphtalin (Smp. 83–84°) keine Depression.

7-Keto-1, 4-dimethoxy-13-methyl-5, 6, 7, 9, 10, 13-hexahydro-phenanthren (I). 1-Methyl-2-keto-5, 8-dimethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-naphtalin (VIb) wurde, wie früher angegeben<sup>3)</sup>, hergestellt. Der Ringschluss wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von Cornforth & Robinson<sup>4)</sup> durchgeführt.

6,7 g Diäthylamino-butanon wurden in Eis gekühlt, unter Rühren tropfenweise mit 3,0 cm<sup>3</sup> (6,8 g) Methyljodid versetzt und noch 1 Std. unter Eiskühlung gerührt, wobei das Jodmethylat schmierig auskristallisierte. Das Gemisch wurde noch ½ Std. bei 0°, dann ½ Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen und hierauf mit 10,0 g des  $\beta$ -Tetralons VIb in 50 cm<sup>3</sup> abs. Benzol versetzt. Der Kolben wurde mit Eiswasser gekühlt, Stickstoff durchgeleitet und eine Lösung von 3,0 g Kalium in 50 cm<sup>3</sup> abs. Äthanol unter Rühren innerhalb 5 Min. zugegeben. Aus der hellgelben Lösung fiel bald Kaliumjodid aus, und das Jodmethylat der Mannich-Base ging langsam in Lösung. Unter Rühren wurde noch 2 Std. in Eis gekühlt, dann 10 Min. auf dem Wasserbad gelinde erwärmt, wobei sich die Lösung dunkelrot färbte. Nach dem Abkühlen wurde mit 2-n. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angesäuert und Wasser zugegeben, bis sich der Niederschlag gelöst hatte. Die Benzolschicht wurde abgetrennt, die wässrige Lösung noch zweimal ausgeäthert, die Benzol- und Ätherlösungen mit 2-n. HCl, 2-n. Sodalösung und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das rote, ölige Rohprodukt (14,0 g) wurde im Säbelkolben bei 125–150° und 0,02 mm destilliert und das gelbe, z. T. kristalline Destillat aus Äther-Petroläther kristallisiert. Es wurden 8,3 g (65%) gelbliche Blättchen vom Smp. 116–119° erhalten.

Die Mikroanalysen wurden unter der Leitung von E. Thommen ausgeführt.

Die UV.-Absorptionsspektren wurden mit einem Beckman-Quarz-Spektrophotometer, Modell DU, aufgenommen.

### Zusammenfassung.

Es wird eine verbesserte Synthese des 7-Keto-1, 4-dimethoxy-13-methyl-5, 6, 7, 9, 10, 13-hexahydro-phenanthrens, ausgehend von 2-Chlor-butadien (Chloropren) und Benzochinon, beschrieben.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

<sup>1)</sup> C. A. Grob, W. Jundt & H. Wicki, Helv. **32**, 2427 (1949).

<sup>2)</sup> C. A. Grob & H. Wicki, Helv. **31**, 1706 (1948); C. A. Grob, W. Jundt & H. Wicki, Helv. **32**, 2427 (1949).

<sup>3)</sup> C. A. Grob & W. Jundt, Helv. **31**, 1691 (1948).

<sup>4)</sup> J. W. Cornforth & R. Robinson, Soc. **1949**, 1855.