

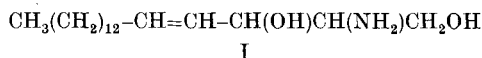
130. Die Synthese des Sphingosins und seiner Stereoisomeren

von C. A. Grob und F. Gadiant.

Herrn Prof. Dr. T. Reichstein zum 60. Geburtstag gewidmet.

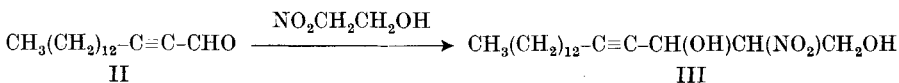
(4. V. 57.)

Die in den letzten Jahren abgeschlossene Strukturaufklärung des Sphingosins hat zu dessen Formulierung als D-erythro-1,3-Dihydroxy-2-amino-4-trans-octadecen (I) geführt¹). Damit wurden die Voraussetzungen für den stereospezifischen Aufbau dieses wichtigen Naturstoffes²) sowie der drei weiteren Verbindungen der Struktur I geschaffen. Wir beschreiben in dieser Mitteilung eine stereochemisch weitgehend kontrollierbare Synthese des Sphingosins und seiner Stereoisomeren³).



Die gemeinsame Vorstufe dieser Synthesen besteht in der Kondensation eines Aldehydes mit sechzehn Kohlenstoffatomen mit Nitroäthanol, einer Methodik, welche sich in diesem Laboratorium zum Aufbau von Dihydro-sphingosin bewährt hat⁴) und welche kürzlich von Ahmad⁵) zur Synthese des Sphingosins, allerdings ohne Erfolg, versucht wurde. Im vorliegenden Fall wurde von 2-Hexadecinal (II)⁶) ausgegangen, weil sich die Dreifachbindung zu einer cis- oder einer trans-olefinischen Doppelbindung reduzieren lässt.

Die Kondensation von II und Nitroäthanol in Gegenwart von Kaliumcarbonat lieferte ein Gemisch ungefähr gleicher Teile der diastereomeren Formen des 2-Nitro-4-octadecin-1,3-diols (III). Die



beiden Verbindungen liessen sich durch Kristallisation in eine höherschmelzende und eine tieferschmelzende Form auftrennen, deren Zugehörigkeit zur threo- bzw. erythro-Reihe durch Verknüpfung mit

¹) Zur Strukturaufklärung des Sphingosins siehe C. A. Grob, „Record of Chemical Progress“ **18**, Nr. 2 (1957), im Druck.

²) Eine Synthese von racemischem Sphingosin wurde erstmals von D. Shapiro & K. Segal, J. Amer. chem. Soc. **76**, 5894 (1954), angekündigt.

³) Vorläufige Mitteilungen: Chemistry & Ind. **1956**, 660, und Experientia **12**, 334 (1956).

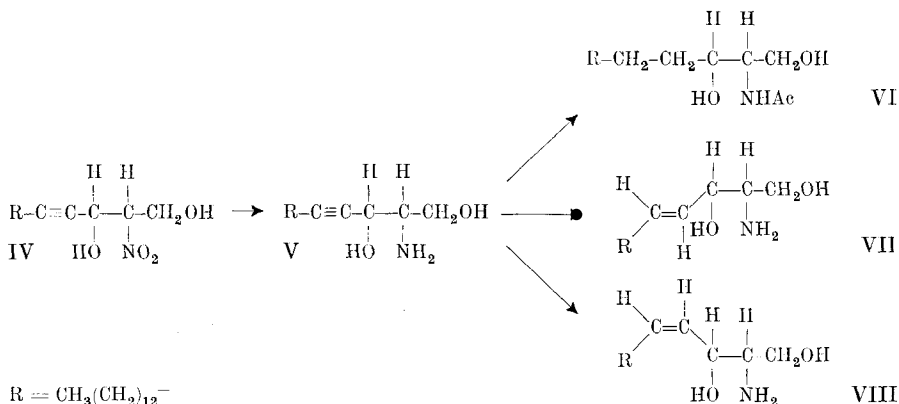
⁴) C. A. Grob, E. F. Jenny & H. Utzinger, Helv. **34**, 2249 (1951).

⁵) K. Ahmad, J. Indian chem. Soc. **31**, 309 (1954).

⁶) Die Herstellung von Hexadecinal ist inzwischen von K. Ahmad⁵) beschrieben worden.

den entsprechenden Dihydro-sphingosinen bekannter Konfiguration⁷⁾⁸⁾ festgestellt wurde.

Reduktion der Nitrogruppe des tieferschmelzenden erythro-Nitrodiols IV mit dem in ähnlichen Fällen bewährten Aluminium-amalgam⁹⁾ missglückte anfänglich, vermutlich infolge der durch Aluminiumhydroxyd katalysierten Retroaldolisierung. Das erythro-Aminodiol V liess sich aber erhalten, wenn die Reduktion in essigsaurer Lösung durchgeführt wurde. Noch besser verläuft die Reduktion mit Zink und Salzsäure¹⁰⁾. Totale Hydrierung des N-Acetylamindiols über Palladium lieferte N-Acetyl-erythro-dihydro-sphingosin (VI).



Reduktion der Dreifachbindung des Aminodiols V mit Natrium und n-Butanol oder mit Lithiumaluminiumhydrid¹¹⁾, welche bekanntermassen eine trans-orientierte Wasserstoffanlagerung bewirken, führte zu trans-erythro-2-Amino-4-octadecen-1,3-diol, d. h. rac. Sphingosin (VII), vom Smp. 67°, einer wachsartigen Verbindung, welche im Polarisationsmikroskop mikrokristalline Struktur aufweist. Es liefert ein gut kristallisierbares Triacetylderivat, welches in Übereinstimmung mit den Angaben von *Shapiro & Segal*²⁾ bei 91–92° schmilzt, und dessen IR.-Spektrum mit demjenigen von natürlichem Triacetyl-sphingosin¹²⁾ identisch ist (Fig. 1).

Bei der Hydrierung des erythro-Aminodiols V über einem Palladiumkatalysator nach *Lindlar*¹³⁾ wurde unter Aufnahme von einem Mol Wasserstoff kristallines cis-erythro-2-Amino-4-octadecen-1,3-diol (VIII), Smp. 74–75°, ein Stereoisomeres des Sphingosins, gebildet.

⁷⁾ E. F. Jenny & C. A. Grob, *Helv.* **36**, 1454 (1953).

⁸⁾ E. F. Jenny & C. A. Grob, *Helv.* **36**, 1936 (1953).

⁹⁾ C. A. Grob & H. von Sprecher, *Helv.* **35**, 902 (1952).

¹⁰⁾ Diese Methode wurde von Herrn Dr. E. F. Jenny, CIBA Aktiengesellschaft, Basel, ausgearbeitet.

¹¹⁾ K. R. Bharucha & B. C. L. Weedon, *J. chem. Soc.* **1953**, 1584.

¹²⁾ Wir danken Herrn Prof. G. Fodor, Szeged, für die Überlassung dieser Substanz.

¹³⁾ H. Lindlar, *Helv.* **35**, 446 (1952).

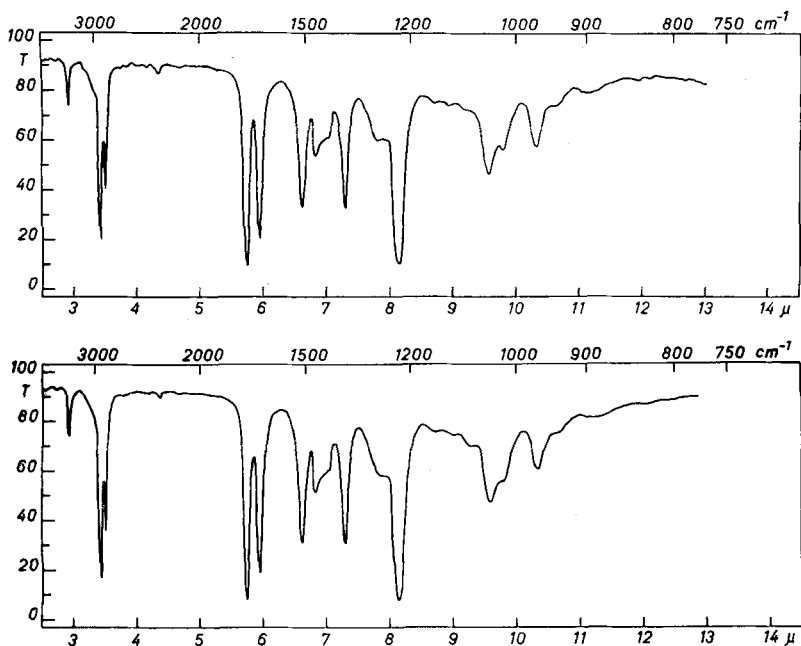


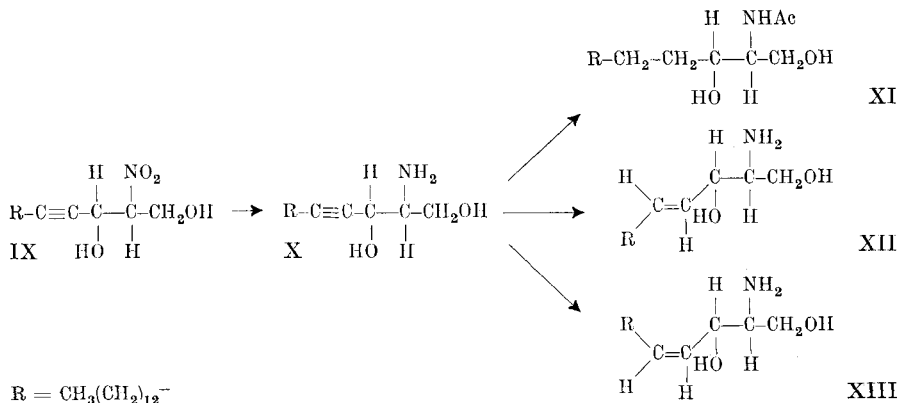
Fig. 1.

IR.-Spektren, aufgenommen in Methylenchlorid (*Perkin-Elmer*).

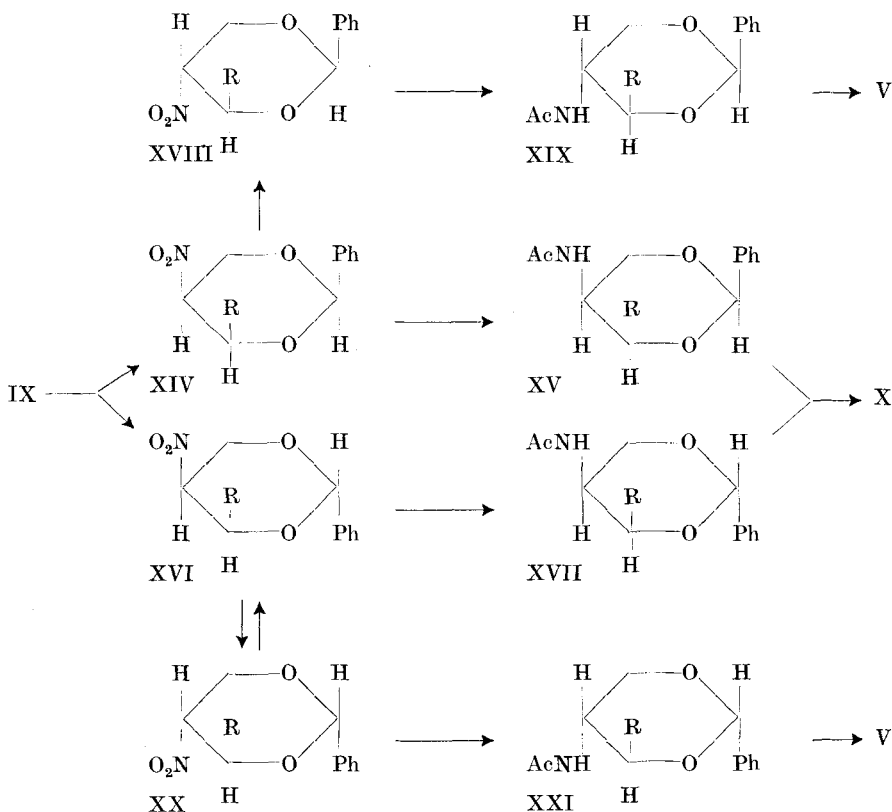
oben: DL-Triacetylsphingosin,

unten: Natürliches Triacetylsphingosin.

Die analoge Reaktionsfolge mit dem höherschmelzenden threo-2-Nitro-4-octadecin-1,3-diol IX führte über das Aminodiol X zu N-Acetyl-threo-dihydro-sphingosin XI und zu den zwei weiteren Stereoisomeren des Sphingosins, nämlich der wachsartigen trans-threo-Form XII und der kristallinen cis-threo-Form XIII, Smp. 81°. Letztere Verbindungen wurden durch kristallisierte Triacetylderivate charakterisiert.

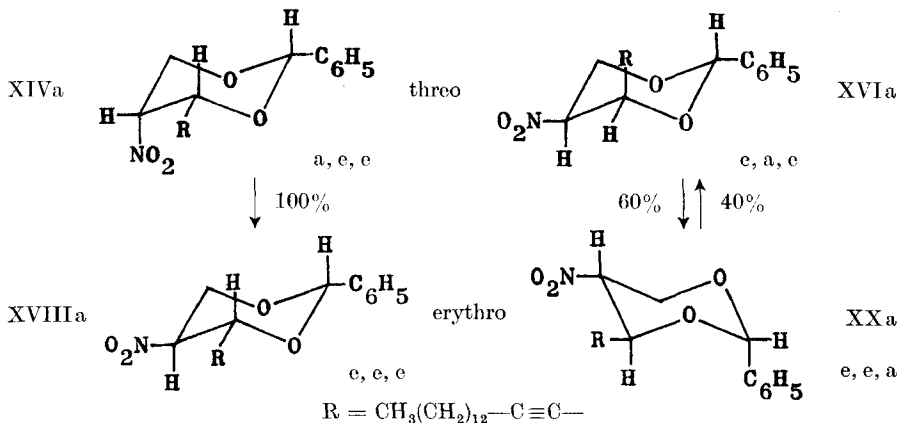


Bei der Behandlung mit Natriumäthylat wurde die vorherrschende Benzalverbindung XIV (Smp. 35°) praktisch vollständig in ein Isomeres XVIII vom Smp. 36° umgewandelt. Im Falle der zweiten Benzalverbindung XVI (Smp. 75°) entstand ein Gemisch ungefähr gleicher Teile eines weiteren Isomeren XX vom Smp. 60° und Ausgangsmaterial. In diesen durch Epimerisierung gebildeten Acetalen XVIII und XX sind die Nitrogruppe und die Alkinseitenkette nun transständig zueinander angeordnet, was der erythro-Konfiguration des maskierten Nitrodiols entspricht. Dementsprechend liefert Reduktion und Acetylierung die Verbindungen XIX und XXI, aus welchen bei der sauren Hydrolyse ein und dasselbe erythro-2-Amino-4-octadecin-1,3-diol (V) bzw. dessen N-Acetylderivat erhalten wird.



Die oben vorweg genommene Konfiguration des Phenylsubstituenten in den „threo“-Nitrobenzalverbindungen XIV und XVI wurde auf Grund einer Konstellationsanalyse abgeleitet, welche dem beobachteten Ausmass ihrer Epimerisierung zu XVIII bzw. XX Rechnung tragen muss.

In der wohlbegründeten Annahme, dass die stabilste der vier cyclischen Nitrobenzalverbindungen die grösste Zahl äquatorial gerichteter Substituenten aufweisen wird¹⁵⁾, kommt der „erythro“-Verbindung vom Smp. 36°, als alleinigem Epimerisierungsprodukt der „threo“-Verbindung vom Smp. 35°, die Konstellation XVIIIa bzw. Struktur XVIII mit lauter äquatorial angeordneten Substituenten zu. Deren weniger stabile Vorstufe muss demnach die Struktur XIV bzw. die all-cis-Konstellation XIVa mit einem axial angeordneten Substituenten besitzen.



Das zweite „threo“-Acetal vom Smp. 75° unterscheidet sich von XIV nur in bezug auf die Konfiguration der Phenylgruppe und muss daher die Struktur XVI besitzen. Die bevorzugte Konstellation letzterer ist XVIa mit einem axial gerichteten Substituenten, denn die weitere in Frage kommende Konstellation weist deren zwei auf. Epimerisierung der Nitrogruppe in XVI liefert XX, dessen bevorzugte Konstellation XXa wiederum einen axialen Substituenten besitzt. Da die Konstellationen XVIa und XXa die gleiche Zahl sterischer 1,3-Wechselwirkungen aufweisen, sollten sie ähnliche Stabilität besitzen. Dies stimmt mit der Beobachtung überein, dass die beiden Verbindungen im Gleichgewichtsgemisch zu ungefähr gleichen Teilen vertreten sind.

Da bei der Benzalierung des threo-Nitrodiols IX in ganz überwiegendem Ausmass die all-cis-Verbindung XIV entsteht und letztere bei der Epimerisierung praktisch quantitativ in die „erythro“-Verbindung XVIII übergeht, kann die Gesamtausbeute an rac. Sphingosin bedeutend erhöht werden. Auf die Racematspaltung dieser Verbindung und der weiteren hier beschriebenen Stereoisomeren hoffen wir später zurückzukommen.

¹⁵⁾ D. H. R. Barton & R. C. Cookson, The Principles of Conformational Analysis, Quarterly Reviews 10, 44 (1956). Im vorliegenden Fall wird vorausgesetzt, dass die p-Orbital-Elektronen der beiden Ring-Sauerstoffatome ähnliche sterische Wechselwirkungen zur Folge haben wie die Wasserstoffatome im Cyclohexan.

Experimenteller Teil.

Die Smp. wurden auf einem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze bis $200^{\circ} \pm 2^{\circ}$.

Tridecylbromid wurde durch Silbersalz-Abbau von Myristinsäure wie folgt hergestellt¹⁶).

Wässrige Lösungen von 170 g Silbernitrat (1 Mol) und 95 g Kaliumhydroxyd (1,7 Mol) wurden zusammengegossen und das ausgefallene, mit dest. Wasser gut gewaschene Silberoxyd noch feucht zu 228 g Myristinsäure (1 Mol), die in zwei Liter kochendem Wasser suspendiert war, gegeben. Dann wurde unter Rühren zum Sieden erhitzt, bis die braunschwarze Farbe des Silberoxydes verschwunden war. Das Silbersalz wurde abfiltriert, in einer Porzellanschale fein zerrieben und nochmals mit frischem dest. Wasser 15 Min. gekocht. Das abfiltrierte Silbermyristat wurde darauf gut mit heissem Alkohol gewaschen, zerrieben und 2 bis 3 Tage im Vakuum bei 80° über P_2O_5 getrocknet.

Analog einer Vorschrift von *M. Stoll & A. Rouvé*¹⁷ wurde das zu feinem Pulver zerriebene Silbermyristat in einem 3-Hals-Schliffkolben mit Rührer, Kühler und Tropftrichter unter Feuchtigkeitsausschluss in 2 l Trichloräthylen (über P_2O_5 dest.) aufgeschlämmt. Dazu wurde unter heftigem Rühren die berechnete Menge Brom (über P_2O_5 dest.) langsam bei 20° zugetropft. Nach der Zugabe wurde $\frac{1}{2}$ Std. auf Siedetemperatur erhitzt. Das ausgefallene Silberbromid wurde abgenutscht und mit Trichloräthylen gewaschen. Das Filtrat wurde durch Destillation von Trichloräthylen befreit, der Rückstand in Äther aufgenommen und diese Lösung mit 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Destillation des Rückstandes bei 13 Torr lieferte 70–75% Tridecylbromid, Sdp. 156–158 $^{\circ}$.

1-Pentadecin wurde nach dem Verfahren von *B. B. Elsner & P. F. Paul*¹⁸) aus Tridecylbromid und Natriumacetylenid hergestellt. Durch sorgfältiges Ausschliessen von Luftfeuchtigkeit bei allen Operationen lässt sich die Ausbeute auf ca. 90% erhöhen.

2-Hexadecinal (II). In einem mit Rührer, Kühler und Tropftrichter versehenen Vierhals-Schliffkolben wurden 33 g Äthylbromid (0,3 Mol) in 50 ml abs. Äther mit 5 g mit Jod aktiviertem Magnesium (0,2 Mol), das mit abs. Äther bedeckt war, umgesetzt. Zu dieser *Grignard*-Lösung wurden langsam 31 g Pentadecin (0,15 Mol), im gleichen Volumen abs. Äther gelöst, zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde 5 Std. unter Rückfluss gekocht und darauf eine Lösung von 31 g ortho-Ameisensäure-äthylester in 30 ml abs. Äther zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch 15 Std. unter Rückfluss gekocht. Unter Kühlen mit Eis wurde dann mit verd. Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die gelbe Ätherschicht wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und der Äther abdestilliert. Der Rückstand wurde bei 11 Torr (Ölbad bis 150 $^{\circ}$) vordestilliert und das Diäthylacetal von II zweimal im Hochvakuum fraktioniert. Sdp. 113–115 $^{\circ}$ /0,005 Torr, $n_D^{20} = 1,4510$ –1,4540. Ausbeute 80–85%.

Zur Hydrolyse wurden 35,5 g des Acetals mit 32 g Wasser, 3,2 ml 2-n. Salzsäure und soviel Dioxan, dass die Mischung bei Siedetemperatur homogen wurde, 6 Std. unter Rühren und Einleiten von Kohlensäure unter Rückfluss gekocht. Darauf wurden das Dioxan und das Wasser unter vermindertem Druck zum grössten Teil abdestilliert, der Rückstand in Äther aufgenommen und mit 10-proz. Hydrogencarbonatlösung gewaschen. Die neutral gewaschenen Ätherauszüge wurden über Natriumsulfat getrocknet und der Äther abdestilliert. Das Hexadecinal wurde im Hochvakuum unter Kohlensäure destilliert, Sdp. 112–114 $^{\circ}$ /0,01 Torr; $n_D^{20} = 1,4560$ –1,4600, Ausbeute 25 g (92%).

Threo- und erythro-1,3-Dihydroxy-2-nitro-4-octadecin (IX bzw. IV)¹⁹). 47 g (0,2 Mol) Hexadecinal II und 20 g (0,22 Mol) Nitroäthanol wurden auf 0°

¹⁶) Siehe auch *T. N. Mehta, V. S. Mehta & V. B. Thosar*, J. Indian Chem. Soc., Ind. Ed. **3**, 137 (1940), zitiert nach Chem. Abstr. **37**, 4689 (1943).

¹⁷) Helv. **34**, 98 (1951).

¹⁸) J. chem. Soc. **1951**, 893.

¹⁹) Unter Mitwirkung von Herrn Dr. *H. Kny*.

vorgekühlt und zu einer ebenfalls auf 0° gekühlten Suspension von 2 g (0,014 Mol) Kaliumcarbonat in 100 ml Methanol unter Rühren zugegeben. Nach 15 Min. wurde mit 3 ml konz. Salzsäure in 5 ml Methanol angesäuert und die Hauptmenge des Methanols im Vakuum unterhalb 40° entfernt. Dann wurde zwischen Äther und Wasser verteilt; die Ätherauszüge wurden gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen blieb ein gelber Sirup zurück, der in 40 ml Äther gelöst und mit 400 ml Pentan verdünnt wurde. Diese Lösung wurde 16 Std. bei 22° stehengelassen. Dabei fielen 24,8 g (40%) bereits analysenreines threo-Nitrodiol IX vom Smp. 74—75° aus. Die Mutterlauge wurde eingedampft und mit 250 ml Pentan versetzt. Dabei fielen weitere 3,55 g IX (5,75%) aus, Smp. 69—72°. Das Filtrat wurde darauf 48 Std. bei 0° stehengelassen. Dabei fielen 22,0 g (35,6%) erythro-Nitrodiol IV aus, Smp. 43—45°. Die Totalausbeute an kristalliner Substanz betrug somit 81%. Zur Analyse wurde IV aus Äther-Pentan umkristallisiert. Smp. 42—44°. $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$: 2,75 μ (OH); 4,45 μ (C $\equiv$ C); 6,42 μ (NO₂).

C ₁₈ H ₃₃ O ₄ N (IV)	Ber. C 66,02	H 10,16	O 19,54%
(327,45)	Gef. „ 66,02	„ 10,32	„ 19,63%
(IX)	Ber. C 66,02	H 10,16	N 4,28%
	Gef. „ 65,96	„ 10,08	„ 4,28%

2-Phenyl-4-(pentadecin-(1')-yl)-5-nitro-m-dioxan (XIV bzw. XVI). Threo-Reihe. 12,6 g reines threo-Nitrodiol IX wurden mit 30 ml frisch destilliertem Benzaldehyd und ca. 2 g frisch geschmolzenem und pulverisiertem Zinkchlorid in 90 ml abs. Benzol 8 Tage bei 18° geschüttelt. Dann wurde vom ZnCl₂ abfiltriert und dieses zweimal mit Benzol extrahiert. Das Filtrat wurde im Vakuum von Benzol, im Hochvakuum vom überschüssigen Benzaldehyd befreit. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen und mit 2-n. Sodalösung, dann mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Bei Zugabe von Pentan fielen 2,5 g (15%) XVI in feinen Nadeln vom Smp. 73—75° aus. Die Mutterlauge wurde eingedampft und der Rückstand mit Äthanol versetzt. Bei 0° fielen 12,25 g (76%) XIV in glänzenden Blättchen vom Smp. 33—35° aus. In weiteren Versuchen wurden jeweils 15—20% XVI und 65—75% XIV erhalten. Nach Kristallisation aus Äthanol schmolz XVI bei 74—75°, XIV bei 34—35°. $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$: 4,46 μ (C $\equiv$ C); 6,43 μ (NO₂); 9,07 μ (C—O—C).

C ₂₅ H ₃₇ O ₄ N (XVI)	Ber. C 72,25	H 8,98	O 15,40%
(415,55)	Gef. „ 72,47	„ 9,05	„ 15,19%
(XIV)	Ber. C 72,25	H 8,98	O 15,40%
	Gef. „ 72,38	„ 8,72	„ 15,37%

2-Phenyl-4-(pentadecin-(1')-yl)-5-acetamido-m-dioxan (XV bzw. XVII). Threo-Reihe. 3,5 g threo-Nitrobenzalverbindung XIV (8,75 mMol) wurden in 90 ml mit Wasser gesättigtem Äther gelöst, mit 6 ml Wasser und mit Aluminiumamalgam, hergestellt aus 3 g Aluminium (0,1 Mol) versetzt und nach anfänglichem Kühlen mit Eiswasser 14 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Der gebildete Aluminiumschlamm wurde abgenutscht und dreimal mit siedendem Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden etwas eingengt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es hinterblieben 3,2 g (97%) Amin als farbloses Öl.

260 mg dieser Aminobenzalverbindung wurden mit 3 ml abs. Pyridin und 2 ml Acetanhydrid 15 Std. stehengelassen. Dann wurde im Vakuum bei 40° eingedampft, in Äther aufgenommen und mit 2-n. Salzsäure, 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Beim Einengen kristallisierten 212 mg (73,5%) XV in farblosen, feinen Nadeln vom Smp. 115—116°. Aus Aceton, Smp. 115—116°.

C ₂₇ H ₄₁ O ₃ N (XV)	Ber. C 75,83	H 9,66	O 11,23%
(427,61)	Gef. „ 75,58	„ 9,48	„ 11,50%

Bei einem grösseren Reduktionsansatz, der nicht genügend gekühlt wurde, fand eine teilweise Isomerisierung in die erythro-Reihe statt. Bei der Acetylierung der Aminobenzalverbindung (3,2 g) wurden 1840 mg (52%) threo-N-Acetylbenzalverbindung XV, Smp.

115–116°, und 950 mg (27%) erythro-N-Acetylbenzalverbindung XIX, Smp. 85–86°, erhalten.

Die isomere threo-N-Acetylbenzalverbindung XVII wurde in analoger Weise hergestellt. Ausgehend von der Nitrobenzalverbindung XVI, Smp. 74–75°, wurde XVII in farblosen Platten vom Smp. 111–112° erhalten. Aus Aceton, Smp. 111–112°. $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$: 2,88 μ (N—H); 4,45 μ (C $\equiv$ C); 5,91 μ (C=O) Amid; 6,62 μ (N—H); 9,05 μ (C—O—C).

$\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{O}_3\text{N}$ (XVII) Ber. C 75,83 H 9,66 O 11,23%
(427,61) Gef. , 75,62 , 9,45 , 11,44%

Threo-1,3-Dihydroxy-2-acetamido-4-octadecin. 103 mg N-Acetylbenzal-Verbindung XV, Smp. 115–116°, wurden in 4 ml Dioxan gelöst und mit 4 ml 2-n. Salzsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde $\frac{1}{2}$ Std. bei 70° gehalten, mit wenigen Tropfen einer Kaliumcarbonatlösung alkalisch gestellt und zwischen Chloroform und Wasser verteilt. Die Chloroformlösung wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde in wenig warmem Äther gelöst. Beim Abkühlen kristallisierten 57 mg (70%) des N-Acetylderivates von X, Smp. 104–105°, aus. Aus Aceton, Smp. 104–105°. $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$: 2,93 μ (O—H und N—H assoz.); 4,50 μ (C $\equiv$ C); 6,00 μ (C=O) Amid; 6,65 μ (N—H).

$\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{O}_3\text{N}$ Ber. C 70,75 H 10,99 O 14,14%
(339,50) Gef. , 70,76 , 11,08 , 14,17%

Bei der analogen Hydrolyse der isomeren threo-N-Acetylverbindung XVII vom Smp. 111–112° wurde ebenfalls threo-N-Acetyl-1,3-dihydroxy-2-amino-4-octadecin, Smp. 104–105°, erhalten.

Threo-1,3-Dihydroxy-2-amido-4-octadecin (X). a) Durch Hydrolyse von XV. 500 mg threo-N-Acetylbenzal-Verbindung XV, Smp. 115–116°, wurden in 19 ml Dioxan gelöst und nach Zusatz von 19 ml 4-n. Salzsäure $\frac{1}{2}$ Std. auf dem Dampfbad erhitzt. Darauf wurde im Vakuum etwas eingengt, Äther zugegeben und mit Wasser ausgezogen. Der wässrige, salzsaure Auszug wurde mit Kaliumcarbonat alkalisch gestellt und die ausfallende Substanz mit Äther extrahiert. Die gewaschenen, über Natriumsulfat getrockneten Ätherauszüge wurden eingedampft, wobei 308 mg (85%) threo-Aminodiol X ausfielen. Aus Benzol-Pentan, Smp. 83–84°. $\lambda_{\text{max}}^{\text{CS}_2}$: 2,9–3,2 μ (O—H und N—H assoz.); 4,43 μ (C $\equiv$ C).

$\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{N}$ (X) Ber. C 72,67 H 11,86 O 10,76%
(297,47) Gef. , 72,42 , 12,03 , 10,96%

b) Durch Reduktion von IX. 500 mg threo-Nitrodol IX wurden in 20 ml Äther gelöst, mit 2 ml Wasser und 4 ml Eisessig versetzt und mit Aluminiumamalgam (aus 500 mg Aluminium) bei Zimmertemperatur während 8 Std. heftig gerührt. Der Aluminiumschlamm wurde abfiltriert und zweimal mit siedendem Äther ausgezogen. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit 2-n. Salzsäure und dann mit Wasser extrahiert. Die sauren wässrigen Lösungen wurden mit 2-n. Natronlauge alkalisch gestellt, wobei das Aminodiol X ausfiel. Dieses wurde mit Äther extrahiert; die Ätherauszüge wurden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde in wenig Benzol gelöst und mit Pentan versetzt. Es fielen 201 mg (44,5%) Aminodiol X vom Smp. 83–84° aus.

Threo-1,3-Diacetoxy-2-acetamido-4-octadecin. Aus dem N-Acetylderivat von X mit Acetanhydrid in Pyridin, aus Pentan Smp. 61–62°. $\lambda_{\text{max}}^{\text{CS}_2}$: 2,90 μ (N—H); 4,45 μ (C $\equiv$ C); 5,70 μ (C=O) Ester; 5,89 μ (C=O) Amid.

$\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{O}_5\text{N}$ Ber. C 68,05 H 9,76 O 18,80%
(423,58) Gef. , 68,18 , 9,76 , 18,60%

Threo-1,3-Dihydroxy-2-acetamido-octadecan (XI). 56 mg N-Acetyl-derivat von X, Smp. 104–105°, wurden in 3 ml Feinsprit mit 25 mg 10-proz. Palladium auf Tierkohle hydriert. Filtration und Eindampfen lieferten 54 mg Rohprodukt, Smp. 100–

104°. Aus Acetonitril, Smp. 104—105°. Das Produkt war mit threo-N-Acetyl-dihydro-sphingosin identisch⁷⁾.

$C_{20}H_{41}O_3N$ (XI)	Ber. C 69,92	H 12,03	O 13,97%
(343,54)	Gef. „ 70,05	„ 11,90	„ 13,74%

Threo-1,3-Dihydroxy-2-amido-4-trans-octadecen (XII). 116 mg des N-Acetylderivates von X wurden in 32 ml siedendem n-Butanol gelöst und im Laufe von 2,5 Std. mit 2 g Natrium versetzt. Nach beendeter Reaktion wurde das Butanol im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde zwischen Äther und Wasser verteilt, die gewaschene Ätherlösung über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, ein braunes Öl, wurde mit wenig Äther versetzt und abgekühlt. Dabei fielen 73 mg (72%) XII als mikrokristalline, wachsartige Substanz aus. Diese wurde auch bei der Reduktion von X mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydro-furan, wie bei der Herstellung von VII beschrieben, erhalten. $\lambda_{\max}^{CHCl_3}$: 3,1 μ (O—H und N—H); 10,3 μ (C—H)trans-Olefin.

Threo-1,3-Diacetoxy-2-acetamido-4-trans-octadecen. Obiges Wachs XII wurde mit 1 ml abs. Pyridin und 1 ml Acetanhydrid 2 Tage bei 18° stehengelassen. Darauf wurde im Vakuum eingedampft, in Äther aufgenommen und die Lösung mit 2-n. Salzsäure, 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Nach Kristallisation aus Pentan, Smp. 69—71°. $\lambda_{\max}^{CS_2}$: 2,90 μ (N—H); 5,71 μ (C=O) Ester; 5,90 μ (C=O) Amid; 10,35 μ (C—H)trans-Olefin.

$C_{24}H_{43}O_5N$	Ber. C 67,73	H 10,18	O 18,80%
(425,59)	Gef. „ 67,63	„ 10,13	„ 18,61%

Threo-1,3-Dihydroxy-2-amido-4-cis-octadecen (XIII). 200 mg threo-Aminodiol X vom Smp. 82—84° wurden in 6 ml Feinsprit mit 200 mg vorhydriertem Lindlar-Katalysator¹³⁾ bei 20° und Atmosphärendruck hydriert. Nach Aufnahme von einem Mol Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand. Der Katalysator wurde durch Celit abfiltriert und der Alkohol im Vakuum entfernt. Aus Benzol-Pentan kristallisierten 186 mg Aminodiol XIII aus, Smp. 74—79°. Nach weiterer Kristallisation aus Benzol-Pentan, Smp. 80—81°.

$C_{18}H_{37}O_2N$ (XIII)	Ber. C 72,19	H 12,45	N 4,68%
(299,48)	Gef. „ 72,24	„ 12,56	„ 4,82%

Threo-1,3-Dihydroxy-2-acetamido-4-cis-octadecen. 100 mg threo-N-Acetyl-amino-dihydroxy-octadecen, Smp. 104—105°, wurden in 4 ml Feinsprit mit vorhydriertem Lindlar-Katalysator bei 20° und Atmosphärendruck hydriert, wobei ein Mol H_2 aufgenommen wurde. Nach Filtration und Eindampfen wurde Äther zugegeben, wobei 95 mg farblose Kristalle vom Smp. 95—98° erhalten wurden. Aus Aceton, Smp. 97—99°.

$C_{20}H_{39}O_3N$	Ber. C 70,33	H 11,51	O 14,05%
(341,52)	Gef. „ 70,13	„ 11,36	„ 14,28%

Threo-1,3-Diacetoxy-2-acetamido-4-cis-octadecen. 55 mg des obigen N-Acetyl-diols vom Smp. 97—99° wurden mit 2 ml Pyridin und 1,5 ml Acetanhydrid 18 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, in Äther aufgenommen und mit 2-n. Salzsäure, 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus Pentan fielen nach gutem Kühlen 42 mg Triacetylderivat aus, Smp. 40—41°. Aus Pentan, Smp. 40—41°.

$C_{24}H_{43}O_5N$	Ber. C 67,73	H 10,18	O 18,80%
(425,59)	Gef. „ 67,77	„ 10,32	„ 18,87%

2-Phenyl-4-(pentadecin-(1')-yl)-5-nitro-m-dioxan (XVIII bzw. XX). Erythro-Reihe. a) *Isomerisierung von XVI zu XX*. Zu einer Lösung von 31 mg (1,35 mMol) Natrium in 18 ml abs. Alkohol wurden 548 mg (1,32 mMol) threo-Nitrobenzalverbindung XVI gegeben. Nach 2 Min. wurde die leicht gefärbte Lösung mit Eisessig angesäuert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Äther und Wasser verteilt und mit Wasser neutral gewaschen. Darauf wurde über Natrium-

sulfat getrocknet und der Äther abdestilliert. Zurück blieb ein braunes Öl, das bei Zugabe von wenig Pentan durchkristallisierte. Durch fraktionierte Kristallisation wurden 79 mg Ausgangsmaterial, Smp. 74–75°, und 106 mg XX, Smp. 58–60°, erhalten. Die Isomerisierung führt also zu einem Gleichgewichtsgemisch von ca. 60% XX und 40% XVI.

$C_{25}H_{37}O_4N$ (XX)	Ber. C 72,25	H 8,98	O 15,40%
(415,55)	Gef. ,, 72,29	„ 9,25	„ 15,14%

b) *Isomerisierung von XIV zu XVIII*. 1,0 g (2,42 mMol) XIV vom Smp. 34–35° wurde in 30 ml abs. Alkohol gelöst und bei 0° mit einer Lösung von 79 mg (3,44 mMol) Natrium in 10 ml abs. Alkohol versetzt. Nach 2 Min. wurde mit Eisessig angesäuert und wie oben aufgearbeitet. Aus Pentan kristallisierten bei 0° 764 mg (76%) Nitrobenzalverbindung XVIII, Smp. 32–35°. Aus Alkohol Nadeln vom Smp. 35–36°, welche mit XIV eine starke Smp.-Depression gaben. $\lambda_{\max}^{CH_2Cl_2}$: 4,50 μ ($C\equiv C$); 6,41 μ (NO_2); 9,00 μ ($C-O-C$).

$C_{25}H_{37}O_4N$	Ber. C 72,25	H 8,98	O 15,40%
(415,55)	Gef. ,, 72,42	„ 9,14	„ 15,52%

2-Phenyl-4-(pentadecin-(1')-yl)-5-acetamido-m-dioxan (XIX bzw. XXI). Erythro-Reihe. Die Reduktion der Nitrogruppe und die nachfolgende Acetylierung der Aminogruppe erfolgten wie bei den Nitrobenzalverbindungen XIV und XVI beschrieben. Aus XVIII, Smp. 35–36°, wurde die Acetamidoverbindung XIX, aus Aceton Smp. 85–86°, erhalten.

$C_{27}H_{41}O_3N$	Ber. C 75,83	H 9,66	O 11,23%
(427,61)	Gef. ,, 75,56	„ 9,71	„ 11,10%

Aus XX, Smp. 58–60°, wurde die Acetamidoverbindung XXI, Smp. 115–117° aus Aceton, erhalten. $\lambda_{\max}^{CH_2Cl_2}$: 2,90 μ ($N-H$); 4,50 μ ($C\equiv C$); 5,95 μ ($C=O$) Amid; 6,62 μ ($N-H$); 9,12 μ ($C-O-C$).

$C_{27}H_{41}O_3N$	Ber. C 75,83	H 9,66	O 11,23%
(427,61)	Gef. ,, 75,80	„ 9,59	„ 11,40%

Erythro-1,3-Dihydroxy-2-amido-4-octadecin (V). a) *Durch Hydrolyse von XIX*. 420 mg erythro-N-Acetylderivat XIX vom Smp. 85–86° wurden mit 16 ml Dioxan und 16 ml 4-n. Salzsäure 30 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Dann wurde bis zur beginnenden Kristallisation im Vakuum eingeeengt und wie bei der Hydrolyse von XV zu X aufgearbeitet. Das rohe V, 127 mg (91%), schmolz bei 76–77°. Aus Äther-Pentan, Smp. 76–77°.

$C_{18}H_{35}O_2N$	Ber. C 72,67	H 11,86	O 10,76%
(297,47)	Gef. ,, 72,75	„ 12,03	„ 11,06%

b) *Durch Reduktion von IV*. Die Reduktion des erythro-Nitrodiols IV vom Smp. 43–45° mit Aluminiumamalgam in essigsaurer Lösung verlief gleich wie die Reduktion des threo-Nitrodiols IX.

Besser gelang die Reduktion mit Zink und Salzsäure¹⁰). 4,0 g erythro-1,3-Dihydroxy-2-nitro-4-octadecin (IV) wurden in 30 ml Äthanol gelöst und unter Eiskühlung und Rühren langsam zu einer Mischung von 10 ml konz. Salzsäure und 10 ml Äthanol getropft. Gleichzeitig wurden 8,0 g Zinkstaub in kleinen Portionen eingetragen und im Verlaufe der Reduktion in Abständen von ca. 5–10 Min. viermal je 5 ml konz. Salzsäure zugegeben. Anschliessend wurde noch ca. 20–30 Min. weitergerührt. Dabei auftretendes Schäumen kann durch Zugabe kleiner Mengen Alkohol unter Kontrolle gehalten werden.

Der überschüssige Zinkstaub wurde dann abgenutscht und mit Wasser und Äthanol gewaschen. Das Filtrat wurde mit 10-n. Natronlauge alkalisch gestellt und die beiden klaren Schichten wiederholt mit Äther extrahiert. Die mit Wasser neutral gewaschenen Ätheranteile wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der kristalline Rückstand gab aus Chloroform-Pentan farbloses Aminodiol V vom Smp. 74–77°, Ausbeute 60–80%.

Triacetylderivat von V. 104 mg rohes erythro-Aminodiol V, Smp. 74—76°, wurden in 2 ml Pyridin gelöst und mit 1,5 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 16 Std. Stehen bei Zimmertemperatur wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Äther und Wasser verteilt und mit 2-n. Salzsäure, 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschen. Der Äther wurde über Natriumsulfat getrocknet und abdestilliert. Zurück blieb ein braunes Öl, welches schwer kristallisierte. Aus Pentan 117 mg (79%) Kristalle vom Smp. 51—52°. Katalytische Hydrierung über *Lindlar*-Katalysator in Feinsprit lieferte das weiter unten beschriebene Triacetylderivat von VIII.

Erythro-1,3-Dihydroxy-2-acetamido-octadecan (VI). 45 mg erythro-Acetamido-dihydroxy-octadecan vom Smp. 61—62° wurden in 5 ml Feinsprit mit 30 mg 10-proz. Palladium auf Tierkohle hydriert. Nach Filtration und Eindampfen wurden 35 mg Substanz vom Smp. 123—125° erhalten. Diese war mit erythro-N-Acetyl-dihydro-sphingosin⁸⁾ identisch.

Erythro-1,3-Dihydroxy-2-amino-4-trans-octadecen (VII). DL-Sphingosin. a) 636 mg erythro-Aminodiol V vom Smp. 75—77° wurden in 15 ml abs. Tetrahydrofuran mit 463 mg Lithiumaluminiumhydrid 4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Darauf wurde unter Eiskühlung mit einem Überschuss an 4-n. Salzsäure (12 ml) zersetzt und der grösste Teil des Tetrahydrofurans im Vakuum entfernt. Das bei dieser Säurekonzentration ätherlösliche Hydrochlorid wurde mit Äther extrahiert. Die Ätherauszüge wurden zur vollständigen Entfernung von Lithiumchlorid mit 4-n. Salzsäure, dann zur Freisetzung der Base mit 2-n. Sodalösung geschüttelt. Die mit Wasser gewaschene Ätherlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Aus Äther-Pentan fielen 474 mg (74%) einer wachsartigen, mikrokristallinen Substanz vom Smp. 65—67° aus. $\lambda_{\text{max}}^{\text{CS}_2}$: 2,9—3,1 μ (N—H und O—H assoz.); 10,3 μ (C—H) trans-Olefin.

$\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{N}$	Ber. C 72,19	H 12,45	N 4,68%
(299,48)	Gef. „ 72,48	„ 12,19	„ 4,91%

b) 200 mg erythro-Aminodiol V wurden in 7 ml siedendem n-Butanol gelöst und innert 17 Min. mit 200 mg Natrium versetzt. Dann wurde gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben und mit Chloroform extrahiert. Die mit Wasser gewaschenen Chloroformauszüge wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Aus Äther-Pentan lieferte der Rückstand 70 mg (40%) der oben beschriebenen Substanz VII.

Triacetylderivat von VII. 70 mg DL-Sphingosin (VII) wurden in 1 ml abs. Pyridin und 1 ml Acetanhydrid gelöst und 16 Std. bei 18° stehengelassen. Dann wurde im Vakuum bei 40° eingedampft, in Äther aufgenommen und die Lösung mit 2-n. Salzsäure, 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Beim Einengen des Äthers fielen 81 mg (81%) DL-Triacetyl-sphingosin vom Smp. 91—92° aus. Aus Äther-Pentan, Smp. 91—92°.

$\text{C}_{24}\text{H}_{43}\text{O}_5\text{N}$	Ber. C 67,73	H 10,18	O 18,80%
(425,59)	Gef. „ 67,47	„ 10,09	„ 18,71%

Erythro-1,3-Dihydroxy-2-amino-4-cis-octadecen (VIII). 100 mg erythro-Aminodiol V vom Smp. 76—77° wurden in 5 ml Feinsprit mit 100 mg vorhydriertem *Lindlar*-Katalysator bei 20° und Atmosphärendruck hydriert. Nach Filtration durch Celit und Eindampfen wurde der Rückstand aus Benzol-Pentan kristallisiert, 68 mg VIII, Smp. 71—74°. Aus Benzol-Pentan, Smp. 74—75°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{N}$	Ber. C 72,19	H 12,45	N 4,68%
(299,48)	Gef. „ 72,41	„ 12,58	„ 4,73%

N-Acetylderivat von VIII aus N-Acetyl-V. 100 mg erythro-N-Acetyl-V vom Smp. 60—61° wurden in 5 ml Feinsprit mit vorhydriertem *Lindlar*-Katalysator bei 20° und Atmosphärendruck hydriert. Der Katalysator wurde durch Celit abfiltriert und der Alkohol im Vakuum entfernt. Kristallisation des Rückstandes aus Äther-Pentan lieferte 67 mg vom Smp. 67—71°. Aus Äther-Pentan, Smp. 70—71°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{N}$	Ber. C 70,33	H 11,51	O 14,05%
(341,52)	Gef. „ 70,58	„ 11,47	„ 14,30%

Triacetylderivat von VIII. 30 mg des obigen erythro-N-Acetylderivates von VIII, Smp. 70–71°, wurden mit 2 ml Pyridin und 1 ml Acetanhydrid 5 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann wurde eingedampft, in Äther aufgenommen und mit 2-n. Salzsäure, 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus Äther-Pentan kristallisierten 35 mg Triacetylverbindung, Smp. 83–84°. Aus Äther-Pentan, Smp. 83–84°.

$C_{24}H_{43}O_5N$	Ber. C 67,73	H 10,18	O 18,80%
(425,59)	Gef. „ 67,84	„ 10,02	„ 18,99%

Die Analysen wurden teils in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung E. Thommen), teils im Mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft, Basel, (Leitung Dr. H. Gysel) ausgeführt. Die IR.-Spektren wurden von den Herren Dr. P. Zoller und K. Stich aufgenommen.

SUMMARY.

The synthesis of *erythro-trans*-1,3-dihydroxy-2-amino-4-octadecene (VII), rac. sphingosine, and of its *erythro-cis*, *threo-trans* and *threo-cis* forms, is described.

The common precursors are 2-hexadecyne-1-al (II) and nitroethanol, condensation of which yields equal amounts of the *erythro* and *threo* forms of 1,3-dihydroxy-2-nitro-4-octadecyne (III). Since the latter can be converted to intermediates of *erythro* configuration, the synthesis of sphingosine is practically stereospecific.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

131. Über Tetracyclin-ähnliche Komplexbildner

von A. Moshfegh, S. Fallab und H. Erlenmeyer.

Herrn Prof. Dr. T. Reichstein zum 60. Geburtstag gewidmet.

(14. V. 57.)

Die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen haben zur Vermutung geführt, dass die bakteriostatische Wirkung gewisser Verbindungen¹⁾, darunter auch der natürlichen Tetracycline²⁾, mit der Fähigkeit dieser Verbindungen, Metallionen komplex zu binden, in Zusammenhang zu bringen ist. Der Mechanismus einer solchen Wirkung wird in einer Störung der die Metallenzyme beherrschenden Dissoziationsgleichgewichte zu suchen sein³⁾.

Im folgenden beschreiben wir die Synthese von Verbindungen, die nach zwei Gesichtspunkten mit den Tetracyclinen (z. B. mit Terramycin, A) als strukturverwandt zu bezeichnen sind: 1. Ähnliche Raumerfüllung; 2. Entsprechende Chelatgruppen.

¹⁾ H. Erlenmeyer, J. Bäumler & W. Roth, Helv. **36**, 941 (1953).

²⁾ A. Albert, Nature **172**, 201 (1953).

³⁾ S. Fallab & H. Erlenmeyer, Helv. **40**, 363 (1957).