

124. Welkstoffe und Antibiotika

42. Mitteilung [1]

Zur Synthese des Orchinols

von **Kurt Steiner, Christian Egli, Norbert Rigassi, Salah Eldin Helali**
und **Emil Hardegger**

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule Zürich

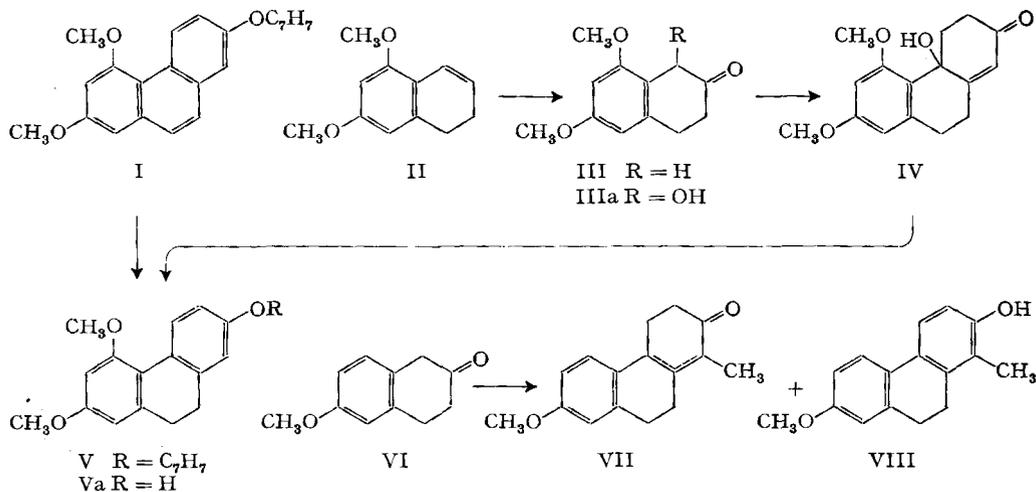
Herrn Prof. Dr. *Pl. A. Plaitner* zum 70. Geburtstag gewidmet

(15. III. 74)

Zusammenfassung. Orchinol (Va) ist durch Reduktion und Hydrogenolyse aus dem Dehydro-orchinol-benzyläther (I) oder durch Kondensation des Hydroxy-tetralons IIIa mit Methylvinylketon zugänglich. Versuche, aus dem Enin X bzw. dem Tetrahydro-diphenyl-Derivat XIV durch Diensynthese in die Phenanthren-Reihe zu gelangen, waren erfolglos.

Orchinol, ein durch krankheitserregende Wurzelpilze in den Knollen verschiedener Orchideen entstehender Abwehrstoff [2] wurde als 2,4-Dimethoxy-7-hydroxy-9,10-dihydrophenanthren(Va) erkannt [3] und erstmals synthetisch aus Dehydroorchinolbenzyläther (I) durch Reduktion mit Natriumhydrazid in Hydrazin und Hydrogenolyse des hierbei entstehenden Orchinolbenzyläthers(V) erhalten¹⁾.

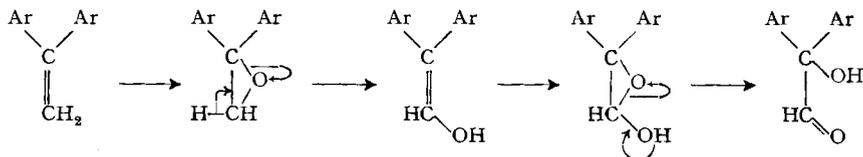
Fast gleichzeitig mit den vorstehenden Versuchen gelang es, synthetisches Orchinol(Va) in geringer Ausbeute (1,8%) auf einem zweiten, vorerst undurchsichtigen Weg zu erhalten, indem das aus 5,7-Dimethoxy-1,2-dihydronaphthalin(II) mit Perbenzoesäure hergestellte rohe 6,8-Dimethoxy-tetral-2-on(III) mit Methylvinylketon umgesetzt wurde [5].



¹⁾ Vgl. dazu die Variante von *Stoessl* [4].

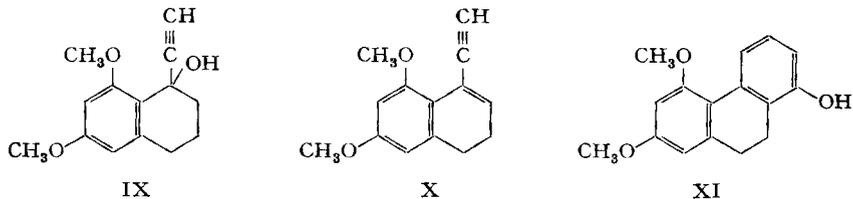
Eine ähnliche Reaktion beobachteten *Nagata et al.* [6], die bei der Umsetzung eines als 6-Methoxy-tetral-2-on(VI) angesprochenen Präparats mit Äthylvinylketon unter Stickstoff, neben den erwarteten tricyclischen Ketonen VII, das 1-Methyl-2-hydroxy-7-methoxy-9,10-dihydrophenanthren(VIII) erhielten. Die Erklärung der japanischen Autoren, dass das Phenol VIII aus den ungesättigten Ketonen VII durch Dehydrierung infolge möglicherweise anwesendem Luftsauerstoff entstanden sei, erschien uns wenig wahrscheinlich. Auch die Vermutung, dass in unseren Versuchen Orchinol(Va) aus der Kondensation des Tetralons III mit Acetylacetylen, als mögliche Verunreinigung des käuflichen Methylvinylketons, hervorgegangen sei erwies sich als unhaltbar. Obwohl vergleichbare Beispiele aus der Literatur bekannt sind [7] gelang es uns nie aus III und Acetylacetylen Orchinol(Va) zu erhalten.

Reines Dimethoxy-tetralon III gab mit Methylvinylketon kein Orchinol(Va). Daraus folgt zwingend, dass bei der Oxydation des Dialins II mit Perbenzoesäure ausser dem β -Tetralon ein Nebenprodukt entstanden war das wir als 6,8-Dimethoxy-1-hydroxy-tetral-2-on(IIIa) formulieren. Die Annahme des Hydroxyketons IIIa als Verunreinigung des β -Tetralons III erscheint gut begründet durch Untersuchungen von *Weisenborn & Taub* [8], welche bei der Oxydation eines α, α -Diphenylmethan-Derivats mit 2 mol Perbenzoesäure einen der Struktur von IIIa entsprechenden α -Hydroxyaldehyd erhielten, dessen Entstehung wie folgt gedeutet wurde.



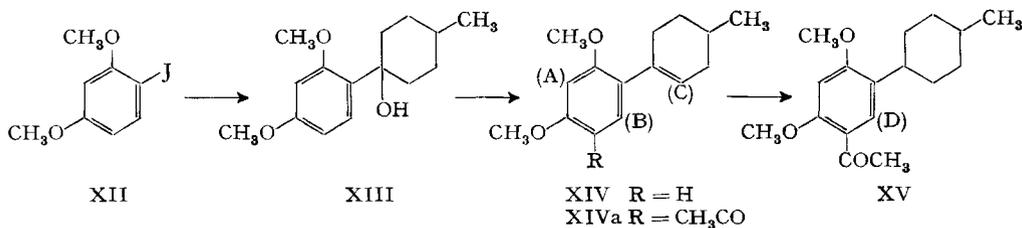
Das α -Hydroxyketon IIIa dürfte mit Methylvinylketon, analog der Umsetzung des β -Tetralons III zum α, β -ungesättigten γ -Hydroxyketon IV reagieren, dessen Enolisierung und Wasserabspaltung in plausibler Weise zum Orchinol(Va) führt. Die Versuchsergebnisse von *Nagata et al.* [6] sind wohl in gleicher Weise zu deuten.

Versuche, das aus dem krist. Äthinyltetralol IX zugängliche, sehr instabile Enin X, im Sinne einer Diensynthese, mit Methoxy- oder Benzoyloxy-acetylen zu Orchinolmethyl- bzw. benzyläther(V) oder zu entsprechenden Derivaten des 2,4-Dimethoxy-8-hydroxy-9,10-dihydrophenanthrens(XI) umzusetzen, blieben ohne Erfolg.



In einer Reaktionsfolge zum Aufbau eines hydrierten, am C(7) substituierten, dem Orchinol nahestehenden Phenanthrenderivats wurde die *Grignard*-Verbindung des 4-Jod-resorcindimethyläthers(XII) mit 4-Methyl-cyclohexanon zu den krist. *cis-trans*-Isomeren des 1-(2',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methylcyclohexanols(XIII) umgesetzt.

Wasserabspaltung mit Kaliumhydrogensulfat gab aus XIII das 1-(1',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-cyclohexen(XIV). Wasserabspaltung mit Acetanhydrid



und einer Spur Jod führte von XIII zum Acetylderivat XIVa, welches aus XIV auch mit Zinnchlorid und Acetanhydrid erhalten wurde. Aus den NMR.-Spektren von XIVa und dessen *cis-trans*-Dihydro-Derivaten XV ergibt sich die Struktur dieser Verbindungen. Das Styrol-Derivat XIV liess sich nicht mit Maleinsäureanhydrid zum erwarteten Hydro-phenanthren umsetzen.

Wir danken dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* (Projekt Nr. 3.598.71 und frühere) und der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co AG* in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Orchinol(Va) aus Dehydroorchinol-benzyläther(I)²⁾. 780 mg Natriumamid wurden in 40 ml Benzol/Diisopropyläther 1:1 aufgeschlämmt und unter N₂ mit 2,56 g abs. Hydrazin [10] versetzt. Nach 30 Min. Rühren und Beendigung der NH₃-Entwicklung wurden 836 mg Dehydroorchinol-benzyläther [11] vom Smp. 227–228° in 70 ml Benzol/Diisopropyläther 1:1 langsam zur gelblichen Natriumhydrazid-Suspension gegeben. Der Ansatz wurde 45 Min. unter Rückfluss gekocht, 16 Std. bei 20° gehalten, bei 0° mit 20 ml Äther/Äthanol 5:1, dann mit 20 ml Wasser versetzt. Ausschütteln mit Äther, Trocknen und Eindampfen gab 235 mg rohen Orchinol-benzyläther(V), Smp. 215° (Misch-Smp. mit Dehydroorchinol-benzyläther(I) 170°), der in 60 ml Äthanol/Eisessig 1:1 nach Zugabe von 50 mg 10proz. Pd/C hydriert wurde. Nach 10 Min. und Aufnahme von 7,5 ml H₂ kam die Hydrierung zum Stillstand. Das Präparat (141 mg) wurde an 5 g Aluminiumoxid (Aktivität II) chromatographiert, Benzol/Äther 1:1 und Äther eluierten 52 mg Orchinol (Va), das zur Analyse im Hochvakuum sublimiert wurde, Smp. 127–128°; Misch-Smp. mit natürlichem Orchinol: 127° ohne Depression; identische IR.- und UV.-Spektren.

C₁₆H₁₈O₃ Ber. C 74,98 H 6,29% Gef. C 74,69 H 6,25%

Orchinol(Va) aus rohem 6,8-Dimethoxy-tetral-2-on. 0,72 g Methylvinylketon wurden in 50 ml Methanol bei –20° mit 1,12 g KOH in 10 ml Wasser tropfenweise versetzt. Dazu wurden 2,1 g rohes, öliges 6,8-Dimethoxy-tetral-2-on (III + wenig IIIa) in 30 ml Methanol bei –20° unter N₂ gegeben. Der Ansatz wurde 1 Std. bei 0°, 16 Std. bei 20° gehalten, 3 Std. am Rückfluss gekocht, bei 20° mit 2N HCl angesäuert, vom Methanol befreit und mit Äther ausgeschüttelt. Der Ätherauszug enthielt 265 mg in 2N NaOH lösliche Anteile, welche an Aluminiumoxid (Aktivität II) chromatographiert wurden. Benzol/Äther eluierten 82 mg rohes Orchinol. Nochmaliges Chromatographieren an Kieselgel gab 48 mg (1,8%) reines Orchinol, Smp. 127–128°. Misch-Smp. mit natürlichem Orchinol ohne Depression; identische IR.- und UV.-Spektren.

1-Äthynyl-6,8-dimethoxy-tetral-1-ol(IX). 30 ml abs. Tetrahydrofuran wurden mit Acetylen gesättigt. Dazu wurde zunächst eine Lösung von Äthylmagnesiumbromid aus 1 g Mg und 5 g Äthylbromid in 40 ml abs. Tetrahydrofuran unter Rühren und Einleiten von Acetylen und dann 4 g 6,8-Dimethoxy-tetral-1-on [12] in 100 ml abs. Tetrahydrofuran langsam unter Rühren zugepft. Der Ansatz wurde über Nacht gerührt, mit Eis und ges. NH₄Cl-Lösung zersetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherphase wurde gewaschen, getrocknet und eingedampft. Ausbeute 4,2 g IX, Smp. 74°. Zur Analyse wurde eine Probe an Aluminiumoxid (Aktivität II) chromatographiert. CCl₄ und Benzol eluierten IX, Smp. 77–78°. IR.: OH bei 3550 cm⁻¹, –C≡CH bei 3270 cm⁻¹.

C₁₄H₁₆O₃ Ber. C 72,39 H 6,94% Gef. C 71,89 H 6,69%

²⁾ Zur Reduktionsmethode vgl. [9].

1-Äthynyl-6,8-dimethoxy-3,4-dihydronaphthalin(X). Rasche, mehrmalige Destillation von IX im Hochvakuum in dem auf 250° vorgeheizten Kugelrohrfen gab das Enin X als gelbliches hochviskoses Öl, das sich in wenigen Stunden dunkel färbte und verharzte.

cis- und trans-1-(2',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-cyclohexan-1-ol(XIII). 5,4 g Mg wurden mit wenig abs. Äther überschichtet, zur Einleitung der Reaktion mit 0,5 ml Methyljodid versetzt und tropfenweise 53 g 4-Jod-resorcindimethyläther [13] zugegeben. Der Ansatz wurde mit 90 ml abs. Äther verdünnt, 1 Std. unter Rückfluss gekocht, tropfenweise mit 22,4 g 4-Methyl-cyclohexanon [14] in 100 ml abs. Äther versetzt und 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Die weisse Suspension wurde auf 400 ml Eiswasser und 10 ml konz. HCl gegossen und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherphase wurde gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei ein teilweise krist. dunkelrotes Öl zurückblieb. Aus Petroläther, Smp. 109°, 7 g.

$C_{15}H_{22}O_3$ Ber. C 71,97 H 8,86% Gef. C 72,00 H 8,65%

Eine Probe des Öls, das als Hauptprodukt anfiel (30 g) wurde im Kugelrohr im Hochvakuum bei 150° destilliert. Das farblose Destillat krist. langsam. Reinigung mit Aceton auf der Tonplatte, Smp. 73–74°. $C_{15}H_{22}O_3$ Ber. C 71,97 H 8,86% Gef. C 71,89 H 8,90%

UV.-Spektrum beider Präparate, Maxima bei 227 nm ($\log \epsilon = 3,8$), 278 nm ($\log \epsilon = 3,3$), 282 nm ($\log \epsilon = 3,2$). IR.-Spektren praktisch identisch.

1-(2',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-cyclohex-1-en(XIV). 6 g XIII vom Smp. 109° oder vom Smp. 74° wurden mit 20 g $KHSO_4$ 1 Std. auf 170° erhitzt. Die erkaltete Mischung wurde mit Äther ausgezogen, der Äther abgedampft und das dunkelgrüne Öl an Aluminiumoxid (Aktivität II) chromatographiert. Petroläther/Benzol 5:2 eluierten 4,5 g gelbliches Öl, das zur Analyse im Hochvakuum bei 120° im Kugelrohr destilliert wurde; n_D 1,555.

$C_{15}H_{20}O_2$ Ber. C 77,55 H 8,68% Gef. C 77,60 H 8,80%

1-(2',4'-Dimethoxy-5-acetylphenyl)-4-methyl-cyclohex-1-en(XIVa). 1 g XIII wurden mit 1 ml Acetanhydrid und 1 Körnchen Jod 5 Min. im Kugelrohr auf 120° erhitzt, vom Acetanhydrid befreit und im Hochvakuum destilliert. Das Acetyl-Derivat XIVa destillierte bei 150°. Aus Petroläther 700 mg, Smp. 138°. Gleiches Präparat in 10proz. Ausbeute aus XIV mit Acetanhydrid und $SnCl_2$. – IR. (Nujol): Carbonyl bei 1650 cm^{-1} . – UV. (Feinsprit): Maxima bei 237, 271, 320 nm. – NMR. ($CDCl_3$): 1,0 d, 3H; 1,1–2,5 m, 7H; 2,55 s, 3H; 3,85 d, 6H; 5,7 m, 1H (C); 6,35 s, 1H (A); 7,6 s, 1H (B).

$C_{17}H_{22}O_3$ Ber. C 74,42 H 8,08% Gef. C 74,42 H 8,02%

cis-trans-Isomere von 1-(2',4'-Dimethoxy-5'-acetylphenyl)-4-methyl-cyclohexan(XV). 200 mg XIVa wurden mit 100 mg 10proz. Pd/C in 25 ml Äthanol hydriert. Nach Aufnahme von 19 ml H_2 (Ber. 18 ml H_2 bei 20°/720 Torr) wurde die Hydrierung abgebrochen, der Ansatz durch Celit filtriert und eingedampft. Aus Methanol 170 mg, Smp. 103–125°. – NMR. ($CDCl_3$): 1,05 d, 3H; 1,2–2,1 m, 10H; 2,5 s, 3H; 3,85 d, 6H; 6,35 s, 1H; 7,65 2s, 1H (D) (infolge cis-trans-Isomerie).

$C_{17}H_{24}O_3$ Ber. C 73,88 H 8,75% Gef. C 73,71 H 8,83%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung: W. Manser) ausgeführt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 41. Mitt. Ch. Egli, J. Seres, K. Steiner, S. Helali & E. Hardegger, Helv. 57, 796 (1974).
- [2] A. Boller, H. Corrodi, E. Gümman, E. Hardegger, H. Kern & N. Winterhalder-Wild, Helv. 40, 1062 (1957).
- [3] E. Hardegger, H. R. Biland & H. Corrodi, Helv. 46, 1354 (1963).
- [4] A. Stoessl, G. Rock & M. H. Fisch, Tetrahedron Letters; im Druck.
- [5] Ch. Egli, Diss. Nr. 3589 ETHZ (1964).
- [6] W. Nagata, S. Hirai, T. Terasawa, I. Kikkawa & K. Takeda, Chem. & Pharm. Bull. 9, 756 (1961).
- [7] R. B. Woodward & T. Singh, J. Amer. chem. Soc. 72, 494 (1950); G. R. Clemon & F. J. McQuillin, J. chem. Soc. (1952) 3839.
- [8] F. L. Weisenborn & D. Taub, J. Amer. chem. Soc. 74, 1329 (1952).
- [9] Th. Kauffmann, Ch. Kosel & W. Schoeneck, Chem. Ber. 96, 999 (1963).

- [10] G. Braunitzer, Chem. Ber. 88, 2029 (1955).
 [11] P. Müller, J. Seves, K. Steiner, S. Helali & E. Hardegger, Helv. 57, 790 (1974).
 [12] E. Hardegger, N. Rigassi, J. Seves, Ch. Egli, P. Müller & K. O. Fitzi, Helv. 46, 2543 (1963).
 [13] H. Kauffmann & F. Kieser, Ber. deutsch. chem. Ges. 45, 2333 (1912).
 [14] A. Brochet, Bull. Soc. chim. France 31 [4] 1279 (1922); N. G. Sidorova & A. D. Grebenykh, J. Gen. Chemistry (USSR) 22, 1550 (1952); Chem. Abstr. 47, 8025d (1953).

125. Transpositions de doubles liaisons de *p*-menthènes et de *p*-menthadiènes catalysées par des bases¹⁾

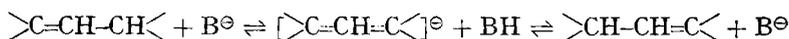
par Alberto Ferro et Yves-René Naves²⁾

Institut de Chimie de l'Université, Bellevaux 51, 2000 Neuchâtel

(23. III. 74)

Summary. The displacements of double bonds by basic catalysts (N-lithioethylene diamine with an excess of ethylene diamine, potassium *t*-butylate in dimethylsulfoxide, benzyl-sodium in boiling xylene) are studied on *p*-menthenes and *p*-menthadienes. The isomerizations of *p*-menthadienes are accompanied by dehydrogenation. A representative mechanism of isomerization and dehydrogenation according to the catalyst is proposed for limonene.

Des isomérisations d'oléfines catalysées par des métaux alcalins [1–5], leurs hydrures [6] [7], leurs hydroxydes [8–11], leurs alcoolates [12–25], leurs amidures simples [26–28] ou substitués [29–31], leurs dérivés organo-métalliques [6] [7] [11], [12] [32–36] ont déjà été étudiées. Le mécanisme général de ces isomérisations peut être schématisé ainsi:



En réalité, le mécanisme est plus complexe et l'isomérisation est plus ou moins intramoléculaire [14] [37] [38] ainsi qu'il a été démontré par l'usage du deutérium ou du tritium; le bilan d'intra-molécularité tient à la concurrence des vitesses de rupture de l'intermédiaire et de l'échange isotopique.

La vitesse d'isomérisation dépend non seulement de la basicité du système catalytique utilisé [15–18], mais aussi de l'acidité de l'H allylique de l'oléfine ainsi que des effets stériques susceptibles d'influencer ou l'approche de la base à l'atome d'hydrogène allylique, ou l'état de transition idéal dans lequel les substituants portés par les 3 C du système allylique seraient coplanaires. De manière parfaitement caractéristique, l'acidité de l'oléfine dépend de la stabilité de l'anion susceptible d'être engendré [14]; cette stabilité augmente dans l'ordre:

tertiaires < secondaires < primaires

L'influence de la structure cyclique sur la vitesse d'isomérisation d'oléfines a été considérée [16] [40]; les facteurs les plus importants sont des effets de déformation

¹⁾ Partie de la thèse de doctorat d'Alberto Ferro, Neuchâtel 1974, qu'on consultera pour plus de détails à l'Institut de Chimie.

²⁾ A qui toute correspondance doit être adressée au 14 Chemin des Erables, 1213 Petit-Lancy (GE), Suisse.