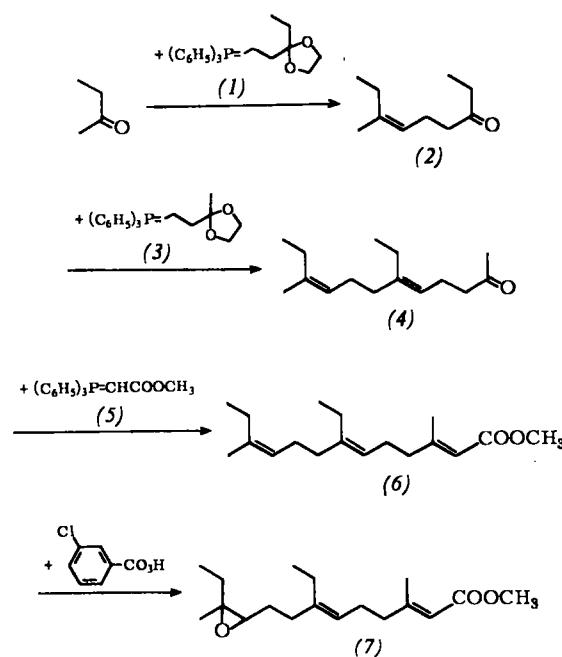


Synthese des dl-Juvenilhormons des Riesenseidenspinners *Hyalophora cecropia* (L.)

Von H. Schulz unter Mitarbeit von I. Sprung^[*]

Das Cecropia-Juvenilhormon wurde von H. Röller et al.^[1, 2] als 7-Äthyl-3,11-dimethyl-10,11-cis-epoxy-2,6-trans,trans-tridecadienäuremethylester (7) identifiziert. Inzwischen sind einige Synthesen dieses Insektenhormons bekannt geworden^[3-6]. Corey^[4], Johnson^[6] und Zurflüh^[8] setzen hochstereospezifische Reaktionen ein, wobei die Synthese von Zurflüh et al. nur bis zum *trans, cis*-6-Äthyl-10-methyldodeca-5,9-dien-2-on (4) führt. Diese sehr eleganten stereospezifischen Verfahren erfordern allerdings recht viele Reaktionsschritte.

Wir beschreiben hier eine neue Synthese, die dem Aufbauschema C₄ + C₆ + C₅ + C₂ folgt.



Die Synthese benötigt drei Stufen zum Aufbau des C₁₇-Gerüstes, erlaubt die Darstellung aller acht Isomerenpaare und gestattet Variationen an den C-Atomen 3,7 und 11 des Juvenilhormons. Die stereospezifischen Synthesen ermöglichen naturgemäß nicht die Darstellung der anderen Isomerenpaare, und sie erlauben nicht alle die Einführung anderer Substituenten an allen genannten Positionen.

Die hier beschriebene Synthese verwendet einfache Ausgangsmaterialien. Aus γ -Butyrolacton werden mit Essigsäure- bzw. Propionsäureäthylester zwei α -Acyl- γ -butyrolactone hergestellt, die durch Ketonspaltung in Gegenwart von Bromwasserstoffsäure die ω -Bromketone ergeben. Nach Schutz der Carbonylfunktion als Äthylenketal werden die Bromketale mit Triphenylphosphin zu Triphenylphosphoniumsalzen umgesetzt, die für die ersten beiden Carbonylolefinitionen benötigt werden.

2-Butanon wird in einer Wittig-Reaktion mit dem Phosphoran (1), das aus dem Phosphoniumbromid mit Natriumamid in flüssigem Ammoniak erzeugt wird, in 69-proz. Ausbeute umgesetzt. Das dabei gewonnene *cis-trans*-Isomeren-Gemisch des Äthylenketals besteht nach gaschromatographischer Analyse aus 63% *cis*- und 37% *trans*-Verbindung. Mit einer 100-cm-Teflondrehbandkolonne werden 42% *cis*-C₁₀-Ketal abdestilliert. Durch Hydrolyse mit 3 N Perchlorsäure in Tetrahydrofuran und anschließende Säulenchromatographie an Kieselgur wird das ungesättigte Keton (2) in 96-proz. Ausbeute erhalten.

Die Umsetzung dieses Ketons in einer erneuten Wittig-Reaktion mit dem Phosphoran (3)^[7] führt in 74-proz. Ausbeute zum Isomeren-Gemisch des C₁₅-Äthylenketals, das zu gleichen

Teilen aus *cis-cis*- und *trans-cis*-Verbindung besteht. Die destillative Trennung ergibt 29% des *trans-cis*-Isomeren, das mit Perchlorsäure/Wasser/THF zum Keton^[8] hydrolysiert wird, welches nach Säulenchromatographie über Kieselgur in 92-proz. Ausbeute isoliert werden kann.

Durch Umsetzung von (4) mit dem Phosphoran (5) im Bombenrohr (175 °C, 17 Std.)^[9] unter Stickstoff erhält man in 76-proz. Ausbeute den C₁₇-Methylester, der die gewünschte *trans-trans-cis*-Verbindung (6) zu 54% enthält.

Bei der Destillation über eine Drehbandkolonne werden 52% [bezogen auf Isomeren-Gemisch (6)] dieses Isomeren isoliert. Der C₁₇-Ester (6) wird schließlich mit *m*-Chlorperbenzoësäure in 1,2-Dichlorathan bei 0 °C epoxidiert. Die Chromatographie über Kieselgur ergibt das Juvenilhormon (7) in 43-proz. Ausbeute. Die Zwischenprodukte (2), (4) und (6) sowie die Verbindung (7) ergeben richtige Elementaranalysen. Die Strukturen wurden durch IR- und NMR-Spektren bestätigt, zur Reinheitsbestimmung diente die Gaschromatographie.

Die Struktur von (7) ist zusätzlich durch das Massenspektrum gesichert. Im biologischen Test an *Tenebrio molitor*^[10] zeigte unser Material mit einer von Röller et al.^[11] erhaltenen Probe vergleichbare Wirkung.

Eingegangen am 2. Januar 1969,
in veränderter Form am 5. Februar 1969 [Z 942]

[*] Dr. Heinz Schulz und Irmgard Sprung
Hauptlaboratorium der Schering AG
1 Berlin 65, Müllerstraße 170-172

[1] H. Röller, K. H. Dahm, C. C. Sweeny u. B. M. Trost, Angew. Chem. 79, 190 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 179 (1967).

[2] K. H. Dahm, H. Röller u. B. M. Trost, Life Sciences 7, 129 (1968).

[3] K. H. Dahm, B. M. Trost u. H. Röller, J. Amer. chem. Soc. 89, 5292 (1967).

[4] E. J. Corey, J. A. Katzenellenbogen, N. W. Gilman, St. A. Roman u. B. W. Erickson, J. Amer. chem. Soc. 90, 5618 (1968).

[5] U. Schwieder u. A. Pfiffner, Vortrag bei der 148. Jahressammlung der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft, Einsiedeln, 27.-29. Sept. 1968.

[6] W. S. Johnson, Tsung-tee Li, D. J. Faulkner u. S. F. Campbell, J. Amer. chem. Soc. 90, 6225 (1968).

[7] H. Machleidt, V. Hartmann, R. Wessendorf u. W. Grell, Angew. Chem. 74, 505 (1962).

[8] Zur Darstellung des Ketons (4) s. R. Zurflüh, E. N. Wall, J. B. Siddall u. J. A. Edwards, J. Amer. chem. Soc. 90, 6224 (1968).

[9] G. Fedor u. I. Tömösközi, Tetrahedron Letters 1961, 579.

[10] Ausgeführt von Dr. A. Jäger, Schering AG.

[11] Wir danken Prof. Dr. H. Röller, A & M University, College Station, Texas (USA), für Vergleichsspektren und eine Substanzprobe.

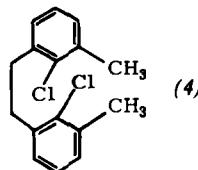
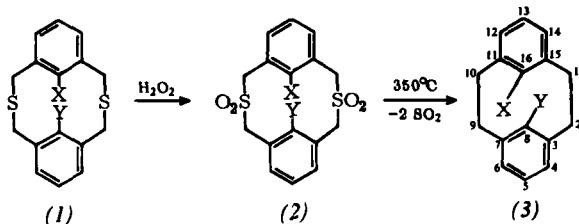
Neue Cyclophan-Synthese^[1, 2]

Von F. Vögtle^[*]

Bei ¹H-NMR-Untersuchungen an 1,10-Dithia[2.2]metacyclophanen^[3] und 1,10-Dithia-16-aza[2.2]metacyclophanen^[4] mit Substituenten im Innern des zehngliedrigen Rings schien es wünschenswert, diese Verbindungen mit den analog substituierten schwefelfreien, bisher unbekannten [2.2]Metacyclophanen des Typs (3)^[5], X ≠ Y, zu vergleichen. Zu ihrer Darstellung eignet sich die übliche Wurtzsche Synthese^[6] nicht, da diese im Falle unsymmetrischer Cyclophane zwangsläufig Produktgemische liefert.

Wir erhielten (3a)–(3d) als fast farblose, kristallin erstarrende Destillate durch Pyrolyse (1–5 Std.) der aus den 2,11-Dithia-[3.3]metacyclophanen (1) mit H₂O₂ gewonnenen Disulfone (2) bei 350 °C^[7] in 15 bis 20-proz. Ausbeute^[8].

Ein Monosulfon, bei dem die C–C-Verknüpfung auf einer Seite schon abgeschlossen ist, konnte nicht gefaßt werden. Bemerkenswerterweise entstehen aus den unsymmetrischen Sulfonen (2b) und (2d) ausschließlich die unsymmetrischen



	X	Y	(3), Fp (°C)
(a)	H	H	132-133
(b)	H	F	108-109
(c)	F	F	158-159
(d)	H	Cl	126-127
(e)	Cl	Cl	s. Text

[2.2]Metacyclophane (3b) und (3d); symmetrische Produkte, z.B. (3a), konnten in beiden Fällen auch nicht in Spuren (massenspektrometrisch) nachgewiesen werden. Die Fragmente werden also ausschließlich intramolekular verknüpft. Die [2.2]Metacyclophane-Struktur wurde für (3b)–(3d) durch Massenspektrometrie und Protonenresonanz gesichert. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum absorbieren sowohl die Methylengruppen [AA'BB'-System bei (3c), ABCD-System bei (3b) und (3d)] als auch die inneren aromatischen Protonen von (3b) und (3d) [$\tau = 5,63$ bzw. 6,06; (3a): $\tau_{\text{H}}(8) = 5,71$; in CDCl_3] bei charakteristisch hoher Feldstärke.

Die Pyrolyse von (2e) führte unter analogen Bedingungen – offenbar wegen der gegenseitigen sterischen Behinderung der beiden „inneren“ Chloratome – nicht zum 8,16-Dichlor[2.2]metacyclophane, sondern zu einem Gemisch kristalliner Produkte, in dem massenspektrometrisch als Hauptbestandteil das nur einseitig geschlossene (4) sowie UV-spektroskopisch etwas Pyren gefunden wurde.

Die symmetrischen Ausgangsverbindungen (1a) [9], (1c) und (1e) wurden durch Umsetzung der ω,ω' -Dibrom-*m*-xylole mit Natriumsulfid unter Beachtung des Verdünnungsprinzips dargestellt; die unsymmetrischen Vertreter (1b) und (1d) erhält man aus dem Dinatriumsalz des ω,ω' -Dimercapto-*m*-xylols und ω,ω' -Dibrom-2-fluor- bzw. -2-chlor-*m*-xylool, gleichfalls bei hoher Verdünnung [10].

Wir konnten mit dieser Ringverengungs-Methode eine Reihe weiterer sterisch gehinderter oder gespannter Ringsysteme darstellen, z.B. 2,2'-Äthano-*m*-terphenyl [11], [2.2]Metaparacyclophane, [2.2]Paracyclophane [12] und [2.2.0]Metacyclophane.

Eingegangen am 20. Januar 1969, ergänzt am 21. Februar 1969
[Z 943]

[*] Dr. F. Vögtle

Institut für Organische Chemie der Universität
69 Heidelberg, Tiergartenstraße

[1] Sterische Wechselwirkungen im Innern cyclischer Verbindungen, VIII. Mitteilung. – VII. Mitteilung: F. Vögtle u. L. Schunder, Chem. Ber., im Druck.

[2] Diese Untersuchung wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.

[3] F. Vögtle, Tetrahedron Letters 1968, 3623.

[4] F. Vögtle u. A. H. Effler, noch unveröffentlicht.

[5] Nach Abschluß dieser Untersuchung erhielten wir Kenntnis von einer weiteren Methode zur Darstellung unsymmetrischer Cyclophane: T. Hylton u. V. Boekelheide, J. Amer. chem. Soc. 90, 6887 (1968).

[6] Vgl. B. H. Smith: Bridged Aromatic Compounds. Academic Press, New York 1964, S. 88ff.

[7] Bei dieser Temperatur „zersetzen“ sich die kristallinen Sulfone (2), ohne zu schmelzen, unter lebhafter SO_2 -Entwicklung.

[8] Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Destillate lassen keine Verunreinigungen erkennen.

[9] Die Darstellung von (1a) und (2a) gelang kürzlich auch T. Sato, M. Wakabayashi, M. Kainosho u. K. Hata, Tetrahedron Letters 1968, 4185.

[10] Vgl. F. Vögtle u. L. Schunder, Chem. Ber., im Druck.

[11] F. Vögtle, Chem. Ber., im Druck. Die Verbindung entsteht in quantitativer Ausbeute.

[12] Die Sulfonpyrolyse dürfte zumindest für [2.2]Metaparacyclophane und [2.2]Paracyclophane die bequemste präparative Darstellungsmethode sein.

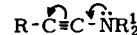
Nitroacetylene^[1]

Von V. Jäger und H. G. Viehe^[*]

Die hier beschriebene Synthese des tert.-Butylnitroacetylen (3,3-Dimethyl-1-nitro-1-butins) (1a) liefert entgegen früheren Angaben^[2] unseres Wissens den ersten Vertreter dieser Verbindungsklasse. Die Dreifachbindung der Nitroacetylene ist in umgekehrter Richtung wie bei den reaktionsfähigen Inaminen (2) polarisiert^[3]. (1a) ist eine gelbgrüne, flüchtige, zu Tränen reizende Flüssigkeit vom $\text{Fp} \approx -3^\circ\text{C}$, $\text{Kp} \approx 55^\circ\text{C}/15$ Torr.



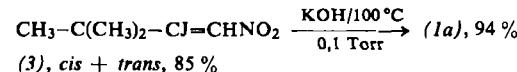
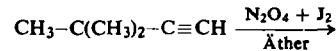
(1)



(2)

(1a), $\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)_3$

Die Nitroacetylene (1) versprechen als Elektrophile sowie als Partner von Dienen und Dipolaren eine große Reaktionsbereitschaft. Außerdem läßt sich aus der Kombination von elektronegativem sp-Kohlenstoff mit der Nitrogruppe eine so hohe Energie im Grundzustand erwarten^[3], daß die thermische Stabilität derartiger Verbindungen begrenzt sein sollte. Dennoch kann (1a) leicht isoliert werden und läßt sich weder durch Schock noch durch Überhitzen oder glühende Drähte zur Explosion bringen. Reines (1a), das bei Raumtemperatur eine Halbwertszeit von 2–3 Tagen hat, wurde aus 2-Jod-3,3-dimethyl-1-nitro-1-buten (3) durch Abspaltung von Jodwasserstoff über festem KOH in der Gasphase synthetisiert.



Das als Isomerengemisch (15:85) erhältliche (3) (analog zu^[4]) liefert ebenso wie das höhersiedende hauptsächliche Isomere (3a)^[5] analysenreines tert.-Butylnitroacetylen (1a)^[5]. Sein IR-Spektrum ist besonders charakteristisch: Die stärksten Banden entsprechen der Nitrogruppe ($\nu_{\text{as}} = 1512 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{sym}} = 1350 \text{ cm}^{-1}$) und der CC-Dreifachbindung ($\nu = 2231 \text{ cm}^{-1}$ mit Schulter bei 2270 cm^{-1}). NMR-Signale treten in CCl_4 bzw. C_6D_6 bei $\delta = 1,34$ bzw. 0,75 ppm auf (TMS als interner Standard).

Der chemische Strukturbeweis für (1a) resultiert aus der glatten Reduktion mit LiAlH_4 in Äther zum bekannten 3,3-Dimethylbutylamin^[6].

Trotz seiner verhältnismäßigen Stabilität im reinen Zustand reagiert (1a) leicht mit Basen: Primäre und sekundäre Amine addieren sich schnell in verdünnter Lösung zu Nitro-enaminen, Triäthylamin bildet schwere Produkte. Ohne Lösungsmittel verläuft diese Reaktion explosionsartig unter Entflammung. Piperidin in Äther überführt (1a) exotherm in ein einziges Isomeres des Monoaddukts (4), orangegelbe Kristalle vom $\text{Fp} = 59,5\text{--}60^\circ\text{C}$. Mit LiAlH_4 in Äther läßt es sich zum Amin reduzieren, das als Benzamid isoliert wurde.

Die außergewöhnliche Reaktivität von (1a) als Dienophil – verglichen mit tert.-Butylacetylen-carbonsäureäthylester und dem entsprechenden Nitril – zeigt sich gegenüber Cyclopenta-

