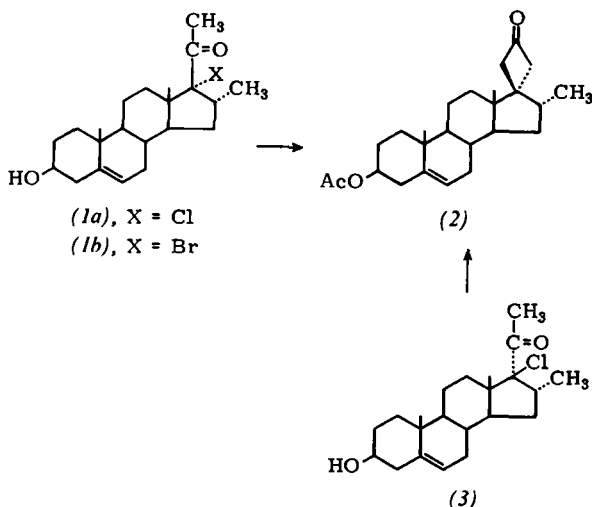


Neue Spiro-cyclobutanon-Synthese in der Steroid-Reihe^[**]

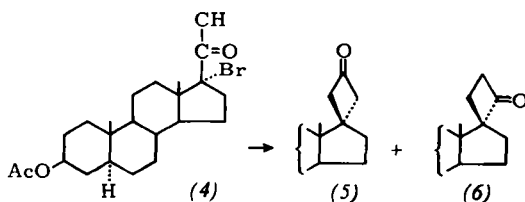
Von Rudolf Wiechert^[*]

Die Umsetzung der 17-Halogen-16 α -methyl-20-oxo-Steroide (1a), (1b) und (3)^[1] mit einem 2,4-fachen Überschuß von Dimethyl-oxosulfonium-methylid^[2] ergibt in 90 min bei 40 °C nach Aufarbeitung, Acetylierung und Säulenchromatographie das symmetrische Spiro-cyclobutanon (2) [Fp = 190–192 °C (Isopropyläther), $[\alpha]_D^{25} = -126^\circ$ (CHCl₃, c = 0.5)] in Ausbeuten von 35–55%.



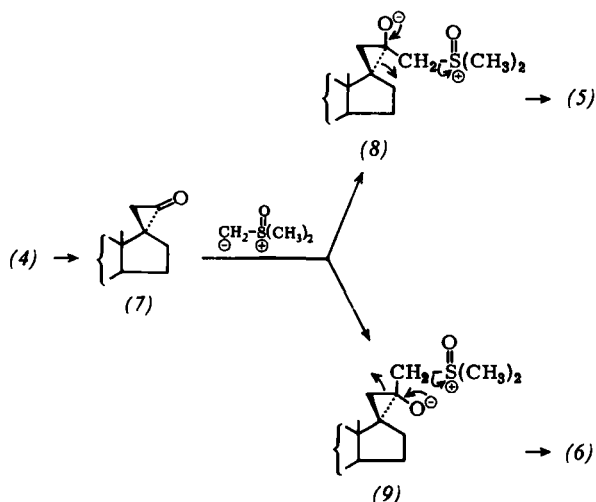
Die $\nu_{C=O}$ -Bande des Vierringketons (2) liegt bei 1790 cm^{-1} . Im NMR-Spektrum (CDCl₃/Varian A 60) kann ein Multiplett bei $\delta = 2.75$ ppm den beiden CH₂-Gruppen des vierringigen Ringes zugeordnet werden. Durch Messung des Circular dichroismus in Dioxan ließ sich ein schwach negativer Cotton-Effekt nachweisen [$\lambda_{\text{max}} = 297$ nm, $\Delta\epsilon = -0.43$]. Das Molekulargewicht ergibt sich aus dem Massenspektrum zu 384.

Nach der analogen Umsetzung des Ketons (4)^[3] (ohne Methylgruppe an C-16) wurden 8% des symmetrischen Cyclobutanons (5) [Fp = 200.5–201.5 °C (Isopropyläther); IR: $\nu_{CO} = 1790$ cm^{-1} ; NMR: $\delta = 2.2$ –3.25 ppm (4H); CD: $\lambda_{\text{max}} = 296$ nm, $\Delta\epsilon = -0.41$] und 17% des Ketons (6) isoliert (Fp = 162–164 °C).



Im NMR-Spektrum von (6) erscheinen die beiden zur Keto-Gruppe nachbarständigen Protonen als Triplet [(A₂-Teil eines A₂B₂-Systems), J = 8 Hz bei $\delta = 2.78$ ppm]. Aus dem negativen Cotton-Effekt im CD ($\lambda_{\text{max}} = 308$ nm, $\Delta\epsilon = -0.43$) kann man schließen, daß die Keto-Gruppe auf der Molekülrückseite steht.

Für die Entstehung von (5) und (6) [sowie (2)] kann man in der stark basischen Lösung die intermediäre Bildung eines Spiro-cyclopropanons (7), wie sie für die Favorskii-Umlagerung^[4] diskutiert wird, annehmen. Die aus (7) zu erwartenden Addukte (8) und (9) können sich z. B. unter Eliminierung von Dimethylsulfoxid und Ringerweiterung in einem Synchronprozeß zu (5) bzw. (6) stabilisieren.



3 β -Acetoxy-16 α -methyl-spiro[androst-5-en-17,1'-cyclobutan]-3'-on (2)

21.05 g (96 mmol) Trimethyl-oxosulfonium-jodid werden in 363 ml Dimethylsulfoxid mit 3.83 g (96 mmol) Natriumhydroxid 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zusatz von 14.55 g (40 mmol) (1a) und 1.5 Std. Rühren bei 40 °C wird das Reaktionsgemisch in essigsäures Eiswasser eingeleitet. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, getrocknet und in Pyridin/Essigsäureanhydrid 16 Std. bei Raumtemperatur acetyliert. Zur Aufarbeitung dient die Chromatographie an Silicagel. Ausbeute 8.45 g (55%).

Eingegangen am 21. Januar 1970 [Z 145]

[*] Priv.-Doz. Dr. R. Wiechert
Hauptlaboratorium der Schering AG
1 Berlin 65, Müllerstraße 170–172

[**] Wir danken den Herren Dr. G. Schulz und Dr. G. Cleve für die spektroskopischen Untersuchungen und Herrn D. Bittler für präparative Mitarbeit.

[1] J. C. Hielscher, Dtsch. Pat.-Anm. P 1793114.5 und P 1793374.3 (1968), Schering AG.

[2] E. J. Corey u. M. Chaykovsky, J. Amer. chem. Soc. 84, 867 (1962); 87, 1353 (1965).

[3] R. E. Marker, H. M. Crooks jr., R. B. Wagner u. E. L. Wittbecker, J. Amer. chem. Soc. 64, 2089 (1942).

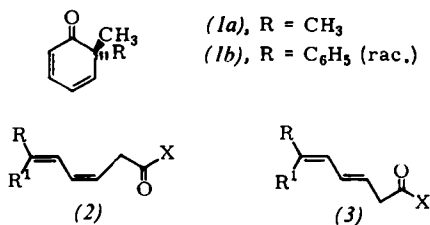
[4] D. N. Kirk u. M. P. Hartshorn: Steroid-Reaction Mechanism. Elsevier, Amsterdam 1968, S. 206.

Die Photo-Säurederivate aus einem achiralen und einem chiralen Cyclohexa-2,4-dienon^[1]

Von Gerhard Quinkert, Manfred Hintzmann, Peter Michaelis und Peter Jürges^[*]

Durch lichtinduzierte cyclo/seco-Isomerisierung entstehen aus Cyclohexa-2,4-dienonen Dienylketene, die unter Addition protonischer Nucleophile in Derivate substituierter Hexadiensäuren übergehen^[2]. So liefert die UV-Bestrahlung von 6,6-Dimethylcyclohexa-2,4-dienon (1a)^[3] mit Licht der Wellenlängen 365 oder 313 nm in Gegenwart von Wasser 6-Methylhepta-3Z,5-diensäure (2a)^[2], während bei Anwesenheit von Cyclohexylamin ihr Cyclohexylamid (2b) entsteht.

Die UV-spektroskopische Verfolgung der Reaktion zeigt, daß es sich um eine einheitliche Umwandlung handelt (eine Geradenschar schneidet den Koordinatenursprung eines Extinktionsdifferenzen-Diagramms^[4]). Die 5,6-Position einer Doppelbindung ergibt sich für (2a) aus der Ozonolyse^[2] sowie für (2a) und (2b) aus den NMR-Singulets allylischer Methylprotonen. Die Konjugation der beiden CC-Doppelbindungen läßt sich aus dem Wellenlängenbereich des Elektronenabsorptionsspektrums ableiten, und die fehlende IR-



- (a), R = R¹ = CH₃; X = OH
(b), R = R¹ = CH₃; X = NH-C₆H₁₁
(c), R = C₆H₅; R¹ = CH₃; X = NH-C₆H₁₁
(d), R = CH₃; R¹ = C₆H₅; X = NH-C₆H₁₁

Verb.	Fp (°C)	UV (nm) (ε) [a]	IR (cm ⁻¹) [b]	NMR (τ) [c]
(2b)	85	240 (24500)	3240, 1640	8.23 8.19
(3b)	100.5–101.5	240 (25300)	3280, 1640, 960	8.26 (ψ s)
(2c)	120–122	279 (23000)	3320, 1640	7.82
(2d)	100–100.5	255 (17000)	3320, 1640	7.89
(3c)	137–138	279 (27000)	3320, 1640, 960	7.87

[a] In Äther. [b] In KBr; alle Banden sehr intensiv. [c] Singulett allylischer Methylprotonen; HA 100; in CDCl₃; ψ s = Pseudosingulett.

Bande bei 960 cm⁻¹ verlangt die Z-Konfiguration^[5] der 3,4-Doppelbindung^[6]; das durch Isomerisierung mit Jod aus (2b) zugängliche Konfigurations-Isomere (3b) weist dagegen die CH-Kippschwingung auf, die für eine zweifach substituierte Äthylenbindung mit E-Konfiguration^[5] charakteristisch ist.

Die Zusammensetzung des aus rac. 6-Methyl-6-phenylcyclohexa-2,4-dienon (1b)^[3] zugänglichen Photoprodukts hängt von der Wellenlänge des Erregerlichts ab. In Gegenwart von Cyclohexylamin bewirkt 313-nm-Licht keine einheitliche Umwandlung (eine Kurvenschar, die zwei linear unabhängige Teilreaktionen umfaßt, schneidet den Koordinatenursprung eines Extinktionsdifferenzen-Diagramms^[4]), wobei (2d) neben Spuren von (2c) und (3c) entsteht. Wie die Untersuchung der getrennt eingesetzten Amide (2c), (2d) und (3c) zeigt, photoisomerisieren (2c) und (3c) unter den Bestrahlungsbedingungen praktisch vollständig zu (2d).

Unter sonst gleichen Bedingungen überführt 365-nm-Licht (1b) in ein Gemisch der 3Z,5Z- und 3Z,5E-Isomeren (2d) bzw. (2c). Laut Extinktionsdifferenzen-Diagramm ist diese Umsetzung einheitlich. (2c) und (2d) lassen sich weder durch direkte Einstrahlung von 365-nm-Licht noch durch Sensibilisierung über elektronenenergetisch angeregtes (1b) isomerisieren^[8]. Konstitution und Konfiguration von (2c), (2d) und (3c) folgen aus den spektroskopischen Eigenschaften der Isomeren und gehen eindeutig aus dem übersichtlichen Zusammenhang mit deren synthetischen Vor- und Folgeprodukten hervor^[9].

Eingegangen am 9. Januar 1970 [Z 146a]

[*] Prof. Dr. G. Quinkert, Dr. M. Hintzmann, P. Michaelis und P. Jürges
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule
33 Braunschweig, Schleinitzstraße

[1] Diese Arbeit wurde von der Farbwerke Hoechst AG, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

[2] D. H. R. Barton u. G. Quinkert, J. chem. Soc. (London) 1960, 1.

[3] K. Alder, F. H. Flock u. H. Lessenich, Chem. Ber. 90, 1709 (1957).

[4] H. Mauser, Z. Naturforsch. 23b, 1025 (1968).

[5] Zur eindeutigen Notation der Stereoisomerie in bezug auf eine Doppelbindung s. J. E. Blackwood, C. L. Gladys, K. L. Loening, A. E. Petrarca u. J. E. Rush, J. Amer. chem. Soc. 90, 509 (1968).

[6] Wegen der hohen Absorptionsintensität war ursprünglich [2] die E-Konfiguration dieser Doppelbindung angenommen worden. Ein Vergleich der UV-Daten der Konfigurations-Isomeren-

paare (2b)/(3b) und (2c)/(3c) zeigt die Unzulänglichkeit dieses Kriteriums; s. [7].

[7] P. M. Collins u. H. Hart, J. chem. Soc. (London) C 1967, 1197.

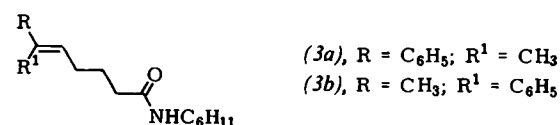
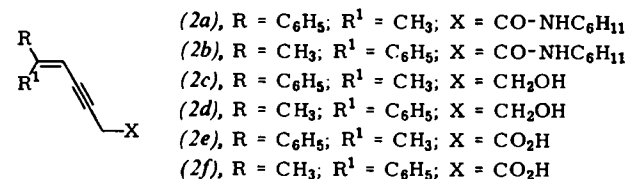
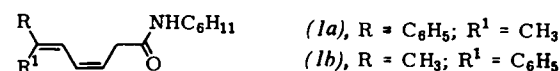
[8] Daß keine sensibilisierte Photo-Isomerisierung vorliegt, wurde durch Bestrahlung eines Gemisches aus dem jeweiligen Amid und (1b) in Äthanol mit 365-nm-Licht sichergestellt.

[9] G. Quinkert, M. Hintzmann, P. Michaelis, P. Jürges u. U. Krüger, Angew. Chem. 82, 220 (1970); Angew. Chem. internat. Edit. 9, Heft 3 (1970).

Synthese und Konfigurationsbestimmung der 3Z,5E-, 3Z,5Z- und 3E,5E-konfigurierten N-Cyclohexyl-6-phenylhepta-3,5-diensäureamide^[1]

Von Gerhard Quinkert, Manfred Hintzmann, Peter Michaelis, Peter Jürges und Uwe Krüger^[*]

Unter Bedingungen, die eine nachträgliche Isomerisierung primär entstehender Säureamide ausschließen, bewirkt die in Gegenwart von Cyclohexylamin vorgenommene Bestrahlung des achiralen 6,6-Dimethylcyclohexa-2,4-dienons^[2] mit Licht der Wellenlänge 365 nm die Bildung des N-Cyclohexyl-6-methylhepta-3,5-diensäureamids, während unter den gleichen Bedingungen das chirale (rac.) 6-Methyl-6-phenylcyclohexa-2,4-dienon in die 3Z,5E- und 3Z,5Z-konfigurierten N-Cyclohexyl-6-phenylhepta-3,5-diensäureamide (1a) und (1b) umgewandelt wird^[2]. Mit der erfolgreichen Überführung der Enine (2a) und (2b) durch partielle Hydrierung am



Verb.	Fp. (°C)	UV (nm) (ε) [a]	IR (cm ⁻¹) [b]	NMR (τ) [c]
(2a)	101.5–102	274 (17000)	3425 ^s , 1670 ^s [d]	7.69 s
(2b)	110–111	269 (12900)	3330 ^s , 1647 ^s [d]	7.80 s
(2c)	49–50	275 (21900)	3560 ^s , 3420 ^s , 2200 ^w	7.70 d; J = 1.5 Hz
(2d)	öl.	271 (11500)	3640–3125 ^s , 2217 ^w [e]	7.88 s
(2e)	120–121	274 (20900)	3570–2740 ^s , 1724 ^s , 2220 ^w	7.70 s
(2f)	74–75	270 (11800)	3450–2780 ^s , 1718 ^s , 2227 ^w	7.84 s
(3a)	78–79	245 (12000)	3320 ^s , 1640 ^s [d]	7.98 s
(3b)	95–96	232 (6170)	3320 ^s , 1640 ^s [d]	7.98 s

[a] In Äther. [b] Wenn nicht anders vermerkt in CHCl₃; s = sehr intensiv, w = wenig intensiv. [c] Signale allylischer Methylprotonen; HA 100; in CDCl₃; s = Singulett, d = Dublett. [d] In KBr. [e] Als Film gemessen.