

185. Hans Herloff Inhoffen, Klaus Weissermel und Gerhard Quinkert: Studien in der Vitamin D-Reihe, IX¹⁾: Ring-A-Bausteine für Synthesen des Tachysterins und seiner Analoga

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig]

(Eingegangen am 10. Mai 1955)

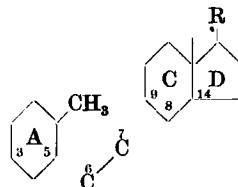
Es werden einige Ring-A-Bausteine für die Synthese von 9.10-*seco*-Steroiden beschrieben.

In unserer ersten Mitteilung²⁾ bezeichneten wir konjugierte Triene mit der mittleren Doppelbindung zwischen den Atomen C⁶ und C⁷, die somit dem Tachysterin analog gebaut sind, als Isomere dieses 9.10-*seco*-Steroids. Dabei wurden keinerlei Aussagen gemacht über die geometrischen Verhältnisse an der zentralen Doppelbindung. Inzwischen stellten wir das durch Umlagerung von Vitamin D₂ erhaltene „*all-trans*“-*iso*-Tachysterin partialsynthetisch in Form des C³-OCH₃-Epimerengemisches dar³⁾. Dem Tachysterin schrieben wir ferner auf Grund seiner spektralen Eigenschaften *trans*-Konfiguration an der Doppelbindung C⁶=C⁷ zu⁴⁾. Es interessieren uns weiterhin die spektrale Eigenart von Tachysterin-Isomeren mit *cis*-orientierter mittlerer Doppelbindung im Trienchromophor sowie deren Verhalten beim Erwärmen und Belichten; insbesondere, ob dem noch nicht isolierten Protachysterin die Konstitution zukommt, die früher für Tachysterin gefordert worden war⁴⁾.

Das zur Partialsynthese von *iso*-Tachysterin³⁾ verwendete Aufbauprinzip sollte auch der Darstellung weiterer gewünschter Tachysterin-Analoga zugrunde liegen:

Ein Ring-A-Baustein wird durch eine C-C-Brücke mit einem Ring-C/D-Baustein verknüpft. Dabei werden die beiden Brückenatome C⁶ und C⁷ (Steroidnomenklatur) entweder von dem einen oder vom anderen Teilsystem mitgebracht. Der Gesamtplan löst sich somit in verschiedene Einzelaufgaben auf: Darstellung von Ring-A-Bausteinen, Synthese von Ring-C/D-Bausteinen^{1b, 5)} und schließlich Verknüpfung der beiden Teilbezirke unter Ausbildung der gewünschten konjugierten Triensysteme. In der vorliegenden Mitteilung berichten wir über die Darstellung von Ring-A-Bausteinen.

Es kommen hier zwei verschiedene Gruppen von Cyclohexanverbindungen in Betracht. Einmal solche, die an C⁵ (Steroidnomenklatur) in Form des Acetylenrestes die zur Kondensation mit einem C/D-Ringbaustein notwendige



¹⁾ a) VIII. Mittell.: H. H. Inhoffen, J. Kath u. K. Brückner, *Angew. Chem.* **67**, 276 [1955]; b) VII. Mittell.: H. H. Inhoffen u. J. Kath, *Chem. Ber.* **87**, 1589 [1954].

²⁾ H. H. Inhoffen, K. Brückner u. R. Gründel, *Chem. Ber.* **87**, 1 [1954].

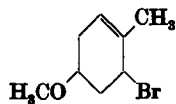
³⁾ H. H. Inhoffen u. K. Weissermel, *Chem. Ber.* **87**, 187 [1954].

⁴⁾ H. H. Inhoffen, K. Brückner, R. Gründel u. G. Quinkert, *Chem. Ber.* **87**, 1407 [1954].

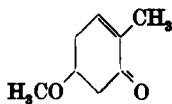
⁵⁾ H. H. Inhoffen u. E. Prinz, *Chem. Ber.* **87**, 684 [1954]; H. H. Inhoffen u. H. Krämer, ebenda **87**, 488 [1954].

C-C-Brücke besitzen. Zum anderen interessieren auch solche monocyclischen Verbindungen mit einer funktionellen Gruppe an C⁵, die ihrerseits in der Lage sind, Kondensationen mit einer am C/D-Ring-Baustein befindlichen reaktionsfähigen C-C-Brücke einzugehen. Die dargestellten Ring-A-Bausteine unterscheiden sich weiterhin dadurch voneinander, daß sie am C³ (Steroidnomenklatur) eine Sauerstofffunktion besitzen oder aber dort unsubstituiert sind.

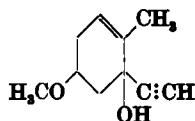
Über die Synthese der Ring-A-Bausteine Ia, b und c berichteten wir bereits in unserer Mitteilung über die Partialsynthese des *iso*-Tachysterin-methyläthers^{a)}.



Ia

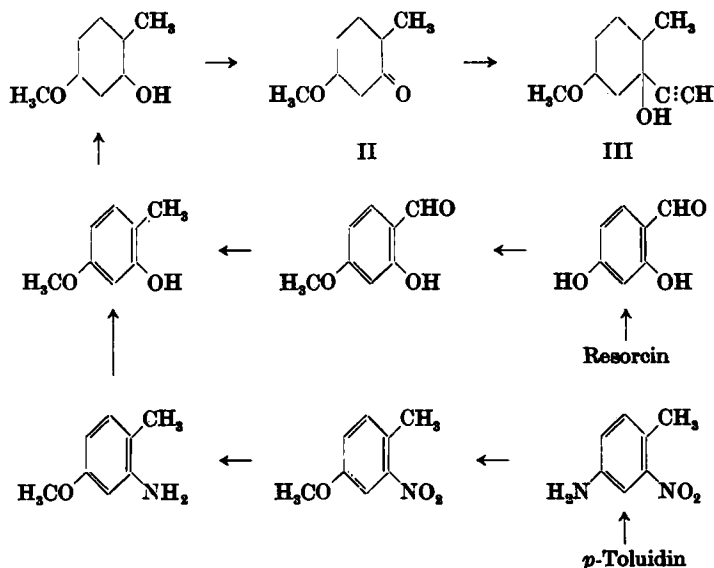


Ib



Ic

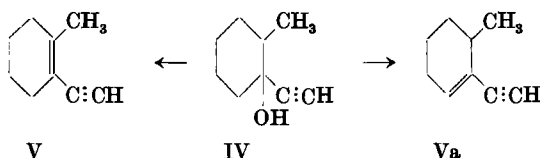
Die Darstellung der zu den beiden oben charakterisierten Gruppen gehörenden Ring-A-Bausteine II und III ist in einem Patent beschrieben⁶⁾. Die von uns zum Aufbau von III benutzten Zwischenglieder – sämtlich leicht zugängliche, bisubstituierte aromatische Verbindungen – sind ebenfalls bereits aus der Literatur bekannt. Wir gewannen sie meist durch Abänderung der existierenden Vorschriften und erzielten dabei im allgemeinen höhere Ausbeuten*); II wurde durch Bildung des Semicarbazons (Schmp. 167°) charakterisiert.



⁶⁾ Amer. Pat. 2511815 vom 13. VI. 1950; C. A. 1950, 9981 c.

*) Da es sich jedoch nicht um neue Verbindungen handelt, beschränken wir uns auf die Wiedergabe der Formelbilder und gehen im Versuchsteil auf die Darstellung der einzelnen Produkte nicht weiter ein.

Ferner verwendeten wir das in der Literatur häufig beschriebene⁷⁾ 1-Methyl-2-äthynyl-cyclohexen (V), das wir günstiger aus dem Gemisch der epimeren 1-Methyl-2-äthynyl-cyclohexanole-(2) (IV) durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid/Pyridin erhielten.



Hierbei entsteht ein Gemisch der Doppelbindungsisomeren der konjugierten En-ine (V und Va). Die nicht völlig übereinstimmenden Angaben der Literatur über die Lichtabsorption von V sind zumindest z.Tl. darauf zurückzuführen, daß während der Destillation Zersetzungsprodukte entstehen, die eine Eigenabsorption um 230 m μ besitzen. Die Verschiebung des UV-Maximums vom Anfangswert von 224 m μ an zum Endwert von 230 bis 232 m μ ist also nicht nur auf eine eventuelle Anreicherung des Doppelbindungsisomeren mit der größeren Substituentenzahl am chromophoren System zurückzuführen, sondern auch auf zunehmende Beimengungen an Zersetzungsprodukten. Eine Trennung der Isomeren gelang also nicht durch fraktionierte Destillation und auch nicht durch Chromatographie an Aluminiumoxyd.

Zur Gewinnung des reinen Isomeren von V mit der Ausrichtung der Doppelbindung zum Methylsubstituenten hin, das unseres Wissens noch nicht beschrieben worden ist, führten wir Methylcyclohexen (VIa) mittels Kaliumpermanganats in das entsprechende *cis*-Glykol (VIIa)⁸⁾ oder über die zugehörige Oxidoverbindung VIIIa in das *trans*-Glykol IXa⁸⁾ über. Beide Isomere wurden mit *tert*-Butylhypochlorit umgesetzt und zu X oxydiert. Das Olon X war darüber hinaus durch Grignardierung von Cyclohexandion-(1.2)⁹⁾ zugänglich¹⁰⁾. Durch Einwirkung von Lithiumacetylid in flüssigem Ammoniak auf X erhielten wir das Acetylen-glykol XI, das durch Entfernung der beiden benachbarten Oxygruppen zwecks Einführung einer Doppelbindung in das gewünschte Doppelbindungsisomere V übergeführt werden sollte. Die Kuhn-sche Reaktion¹¹⁾ ließ sich in diesem Fall jedoch nicht anwenden. Erst als wir dazu übergingen, den freien endständigen Acetylenwasserstoff durch einen

⁷⁾ Siehe z.B. S. Wang u. M. Hu, J. Chinese chem. Soc. **10**, 1 [1943]; N. A. Milas, N. S. MacDonald u. D. M. Black, J. Amer. chem. Soc. **70**, 1829 [1948]; J. Heilbron, E. R. H. Jones u. R. W. Richardson, J. chem. Soc. [London] **1949**, 287; G. Eglington u. M. C. Whiting, J. chem. Soc. [London] **1950**, 3650; J. C. Hamlet, H. B. Henbest u. E. R. H. Jones, J. chem. Soc. [London] **1951**, 2652; G. Stork, S. S. Wagle u. P. C. Murkarji, J. Amer. chem. Soc. **75**, 3197 [1953].

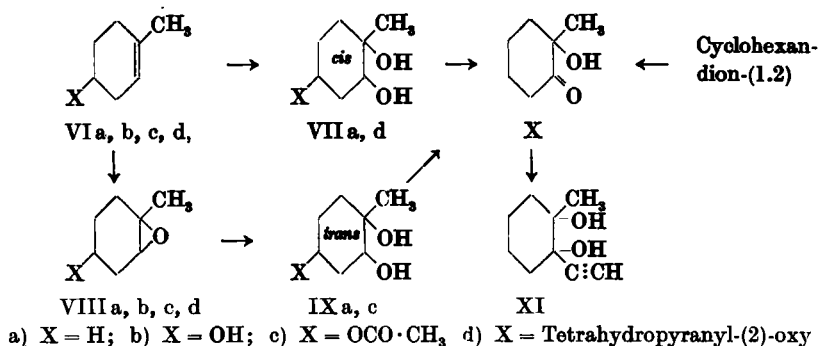
⁸⁾ J. Böeseken, Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 2410 [1923]; S. Nametkin u. A. Jarzeff, ebenda **56**, 1803 [1923].

⁹⁾ A. Wallach, Liebigs Ann. Chem. **437**, 173 [1924].

¹⁰⁾ N. A. B. Wilson u. J. Read, J. chem. Soc. [London] **1935**, 1269.

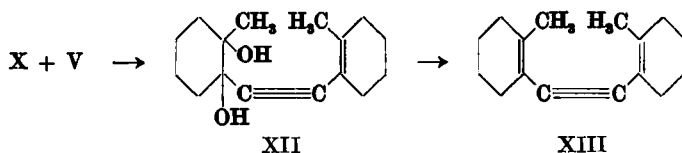
¹¹⁾ R. Kuhn u. A. Winterstein, Helv. chim. Acta **11**, 87 [1928]; R. Kuhn u. K. Wallenfels, Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 1889, 1510, 783 [1938]; **73**, 1410 [1940].

Substituenten zu ersetzen, konnten die beiden Oxygruppen mittels Diphosphortetraiodids entfernt werden.



Während sich also der gewünschte Ring-A-Baustein (V) auf diesem Wege nicht darstellen ließ, gelangten wir im Olon X zu einem Vertreter der anderen Gruppe (s. oben), der zur Kondensation mit monosubstituierten Acetylenverbindungen verwendet werden kann.

Durch Umsetzung von X mit V (aus IV) gelangten wir über XII zum Indien XIII mit seinem charakteristischen UV-Absorptionsmaximum bei 272 mμ¹²⁾.



Die cyclischen Olefine mit einer Sauerstofffunktion an C³ (Steroidnomenklatur) haben wir auf folgende Weise erhalten.

Das aus *p*-Acetoxy-cyclohexanon¹³⁾ durch Grignardierung erhältliche Cyclohexanolderivat konnte durch Dehydratisierung mittels Kaliumhydrogensulfats in das Olefin VIc übergeführt werden. XV¹⁴⁾ ergab sich durch Anwendung der Birch-Reduktion in der Modifizierung nach A. L. Wilds und N. A. Nelson¹⁵⁾ auf *p*-Methoxy-toluol und Umwandlung des nicht isolierten, intermediär entstehenden Dihydroderivats XIV mittels wäßriger Oxalsäure in das β,γ-ungesättigte Keton XV. Reduktion der Ketogruppe der letzteren Verbindung durch Lithiumaluminiumhydrid führte zu VIb*). Zum Schutz der freien Oxygruppe wurde der leicht spaltbare Tetrahydropyranyläther (VIId) gebildet.

*) Das Verseifungsprodukt von VIc erwies sich als nicht völlig identisch mit dem durch Reduktion aus XV erhaltenen Produkt. Die aus beiden Verbindungen dargestellten 3,5-Dinitro-benzoate zeigten Schmelzpunktsunterschiede: Dinitrobenzoat des Verseifungsproduktes von VIc Schmp. 107°¹⁶⁾; Dinitrobenzoat des Reduktionsproduktes von XV Schmp. 113.5°; Misch-Schmp. 109°.

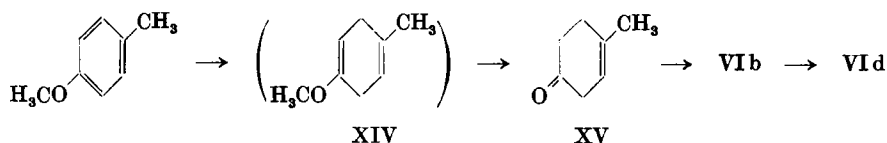
¹²⁾ H. H. Inhoffen u. G. Quinkert, Chem. Ber. 87, 1418 [1954].

¹³⁾ K. Dimroth, Ber. dtsch. chem. Ges. 72, 2043 [1939]; J. B. Aldersley, G. N. Burkhardt, A. E. Gillam u. N. C. Hindley, J. chem. Soc. [London] 1940, 11.

¹⁴⁾ A. J. Birch, J. chem. Soc. [London] 1946, 593.

¹⁵⁾ J. Amer. chem. Soc. 75, 5360 [1953].

¹⁶⁾ E. R. H. Jones u. F. Sondheimer, J. chem. Soc. [London] 1949, 615.



Über die Verwendung der hier dargelegten Ergebnisse für Synthesen wird in der nachstehenden Arbeit sowie über neue Ring-A-Bausteine und Reaktionen demnächst berichtet.

Beschreibung der Versuche

Sämtliche Umsetzungen und Reinigungsmaßnahmen der oxydationsempfindlichen Inene und In-diene wurden unter strengstem Ausschluß des Luftsauerstoffs unter reinstem Stickstoff ausgeführt. Chromatographische Reinigungen erfolgten an Aluminiumoxyd nach Brockmann.

Alle Schmelz- und Siedepunkte sind unkorrigiert. Die UV-Spektren wurden in Spektrophotometern von Beckman und Unicam, die IR-Spektren im Leitz-Spektrographen gemessen. Die Mikroanalysen wurden von Hrn. Dr. Ing. A. Schoeller, Kronach, ausgeführt.

1-Oxy-1-methyl-cyclohexanon-(2) (X): Eine Lösung von 4.53 g Diol VIIa in einem Gemisch aus 5 ccm Kohlenstofftetrachlorid, 8 ccm Chloroform und 4.4 ccm absol. Pyridin wurde auf 0° abgekühlt und dann unter Schütteln mit wenig *tert.*-Butylhypochlorit versetzt; nach kurzer Zeit erwärmte sich die Lösung. Daraufhin wurde das Gemisch auf -5° abgekühlt und die ber. Menge *tert.*-Butylhypochlorit (insgesamt 3.26 g) so langsam zutropft, daß die Temp. des Reaktionsgemisches +5° nicht überstieg. Die Lösung wurde dann bei Zimmertemp. über Nacht stehengelassen und nach Aufnahme in Äther wie üblich aufgearbeitet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt (4.2 g) in Petroläther aufgenommen und an Aluminiumoxyd chromatographiert; folgende Eluate wurden aufgefangen:

Petrolätherfraktion	0.45 g z. Tl. <i>tert.</i> -Butanol
Ätherfraktion	1.02 g (X)
Äther/Methanol = $10/1$	0.91 g (X)

Ausb. 1.9 g (43% d. Th.). Charakterisierung durch das Semicarbazon, Schmp. 200 bis 201°.

Da die aufgezogene Substanzmenge nur zu einem Teil (2.38 g) zurückgewonnen wurde, mußte das Aluminiumoxyd mit verd. Schwefelsäure versetzt und mit Chloroform extrahiert werden. Nach üblicher Aufarbeitung konnte aus dem Extrakt δ -Acetylvaleriansäure isoliert werden; ihre Charakterisierung erfolgte durch Bildung des entspr. Semicarbazons vom Schmp. 143,5°; blaßgelbe Nadeln (Äthanol).

$C_8H_{15}O_3N_3$ (201.2) Ber. C 47.75 H 7.51 N 20.88 Gef. C 47.92 H 7.77 N 20.58

Cyclohexandion-(1.2)¹⁷⁾: 70 g feuchtes, frisch dargestelltes Cyclohexanolon-(1.2) wurden in 700 cm Wasser in der Siedehitze gelöst und mit konz. Salzsäure bis zur sauren Reaktion versetzt. Sodann wurde unter heftigem Rühren eine Lösung von 296 g $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ in 150 cm Wasser innerhalb von 5 bis 10 Min. zugetropft; gegen Ende der Umsetzung nahm die Reaktionslösung eine grünschwarze Färbung an. Das Rühren wurde solange fortgesetzt, bis das Reaktionsgemisch Zimmertemp. angenommen hatte. Bei etwa 40° wurden 220 g Ammoniumsulfat zugesetzt. Anschließend wurde mehrfach mit Methylenchlorid ausgeschüttelt und dann wie üblich aufgearbeitet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels ging das Diketon zwischen 81–85°/23 Torr über und erstarrte in der eingekühlten Vorlage; Schmp. 38–40°.

¹⁷⁾ Siehe H. H. Inhoffen u. H. Krämer, Chem. Ber. 87, 488 [1954]; dort weitere Literaturangaben.

1-Methyl-2-äthynyl-cyclohexandiol-(1.2) (XI): 3 g Lithium wurden in 800 ccm flüssigem Ammoniak gelöst, und in diese Lösung wurde bis zur Entfärbung trocknes Acetylen eingeleitet. Anschließend wurde der Gasstrom so eingestellt, daß nur noch einzelne Blasen durch die Lösung perlen. Tropfenweise erfolgte die Zugabe von 20 g 1-Oxy-1-methyl-cyclohexanon-(2) (X), in 50 ccm absol. Äther gelöst. Die Acetylenzufuhr wurde erst 2 Stdn. nach der Umsetzung unterbrochen und das Gemisch weitere 3 Stdn. sich selbst überlassen. Darauf wurden 250 ccm absol. Äther und zuvor getrocknetes Ammoniumchlorid zugegeben. Das flüssige Ammoniak verdampfte langsam, und das nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene farblose Öl ging bei der Destillation zwischen 58–96°/2.5 Torr über; Rohausb. 13 g (54% d.Th.).

$C_9H_{14}O_2$ (154.2) Ber. C 70.10 H 9.15 Gef. C 69.22 H 9.68

Darstellung der Cyclohexenepoxyde¹⁸⁾: In einen mit einem großen und kräftigen mechanischen Rührer versehenen 1-l-Weithalskolben wurden 250 ccm 15-proz. Natronlauge gegeben und mit Hilfe eines Kältebades (Kohlensäure/Aceton) auf –10° abgekühlt. Dann wurden 105 ccm zuvor im Eisschrank abgekühltes 30-proz. Wasserstoffperoxyd auf einmal zugefügt. Die Temp. im Reaktionsgefäß stieg, und nachdem –10° wiederum erreicht waren, wurden unter starkem Rühren 75 g in einer Kugelmühle fein gepulvertes Phthalsäure-anhydrid portionsweise eingetragen. Unmittelbar nachdem sich das Anhydrid gelöst hatte, fügte man 250 ccm 20-proz. Schwefelsäure zu, die ebenfalls zuvor im Eisschrank abgekühlt worden war. Anschließend wurde über Glaswolle filtriert, das Filtrat mehrfach mit Äther ausgezogen, die vereinigten Ätherauszüge einige Male mit 40-proz. Ammoniumsulfatlösung gewaschen und dann 24 Stdn. über Natriumsulfat getrocknet (Sauerstoffgehalt 12.4 mg/ccm).

Die Umsetzung der Persäurelösung erfolgte mit dem Olefin im Mol.-Verhältnis 1:1. Eine berechnete Menge Olefin wurde im gleichen Volumen absol. Äther gelöst und zur äther. Persäurelösung langsam hinzugegeben. Das Reaktionsgefäß wurde gegen Eintritt von Luftfeuchtigkeit verschlossen und zwei Tage im Eisschrank, dann drei weitere Tage bei Zimmertemp. stehengelassen.

Zur Aufarbeitung wurde nach dieser Zeit die Reaktionslösung unter Rühren in eine eiskalte Natriumhydroxylösung eingetropft, die wäßrige Phase von der ätherischen getrennt und erstere noch mehrfach mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge wurden solange mit einer Eisen(II)-sulfatlösung versetzt, bis durch eine entnommene Probe aus einer angesäuerten Jodidlösung keine Jodabscheidung mehr wahrzunehmen war! Dann erfolgte Trennung der wäßrigen und ätherischen Phasen voneinander, und nach mehrfachem Ausziehen der wäßr. Lösung mit Äther, Waschen der vereinigten Ätherauszüge mit wenig Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels wurde das Rohepoxyd gewonnen, das dann durch Destillation über eine Vigreux-Kolonne weiter gereinigt wurde.

4-Acetoxy-1-methyl-cyclohexanol-(1): 78 g *p*-Acetoxy-cyclohexanon¹²⁾ wurden in 500 ccm absol. Äther gelöst und auf –5° abgekühlt. Dann wurden tropfenweise 900 ccm einer Methylmagnesiumbromid-Lösung zugesetzt, die aus 18 g Magnesium und der entspr. Menge Methylbromid hergestellt worden war. Während der Umsetzung fiel ein weißer, flockiger Niederschlag aus. Die Reaktionstemp. wurde bei 0° gehalten und das Gemisch nach 10 Stdn. zur Zerlegung der metallorganischen Verbindung mit der ber. Menge verd. Schwefelsäure unter Eiskühlung versetzt. Die wäßr. Schicht wurde nach Sättigung mit Kochsalz mehrfach ausgeäthert und die vereinigten Ätherauszüge wie üblich aufgearbeitet. Bei der Vak.-Destillation ging das Carbinol zwischen 71–73°/4·10⁻¹ Torr als farbloses Öl von terpenartigem Geruch über; Ausb. 34.5 g (40% d.Th.).

4-Acetoxy-1-methyl- Δ^1 -cyclohexen (VIc): 18 g entwässertes Kaliumhydrogensulfat wurden mit 30 g 4-Acetoxy-1-methyl-cyclohexanol-(1) vereinigt und bei 5·10⁻¹ Torr auf 90° erhitzt. Nach kurzer Zeit ging das Olefin mit dem entstandenen Wasser im Stickstoffstrom über und wurde in einer eisgekühlten Vorlage aufgefangen.

¹⁸⁾ H. Böhme, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 379 [1937]; H. Adkins u. E. L. Foreman, Org. Syntheses 20, 70 [1940].

Das Destillat wurde in Äther aufgenommen, neutralisiert und wie üblich weiterverarbeitet. Bei der Destillation i. Vak. ging VIc bei 23 Torr und 90° als farblose Flüssigkeit über. Ausb. 12.3 g (45% d. Th.).

$C_9H_{14}O_2$ (154.2) Ber. C 70.10 H 9.15 Gef. C 70.20 H 9.10

4-Acetoxy-1-methyl-1.2-oxido-cyclohexan (VIIIc): Die Darstellung des Epoxyds aus VIc erfolgte wie oben beschrieben; bei der Destillation des aufgearbeiteten Reaktionsproduktes bei 24 Torr wurden folgende Fraktionen aufgefangen:

1. Fraktion	90–112°	10.9 g	Rückstand	4.1 g
2. Fraktion	113–119°	31.4 g		

Die 1. Frakt. enthielt überwiegend das Ausgangsprodukt VIc, die 2. Frakt. das Epoxyd VIIIc; Ausb. 31.4 g (62% d. Th., eingesetzt wurden 46 g VIc).

$C_9H_{14}O_3$ (170.2) Ber. C 63.51 H 8.29 Gef. C 63.66 H 8.28

Der Rückstand begann nach längerem Aufbewahren zu kristallisieren; er bestand teilweise aus dem *trans*-Diol.

4-Oxy-1-methyl-1.2-oxido-cyclohexan (VIIIb): 30 g VIIIc wurden zu einer Lösung von 11 g Kaliumhydroxyd in 100 ccm Methanol gegeben und 30 Min. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erwärmt. Anschließend wurde mit Wasser versetzt, mit Kochsalz gesättigt und mehrfach ausgeäthert. Die Waschwässer und die Mutterlaugen wurden 3 Tage mit Chloroform extrahiert und die organischen Lösungen dann wie üblich aufgearbeitet. Bei der Destillation ging VIIIb zwischen 126–126.5°/26 Torr als farblose Flüssigkeit über; Ausb. 11.6 g (51% d. Th.).

$C_7H_{12}O_2$ (128.2) Ber. C 65.60 H 9.43 Gef. C 65.46 H 9.61

4-Acetoxy-1-methyl-cyclohexan-*trans*-diol-(1.2) (IXc): 14 g VIIIc wurden mit 140 ccm 0.05*N* HCl vereinigt und 15 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Sättigen der Reaktionslösung mit Kochsalz wurde 3 Tage mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wurde getrocknet und das zurückgebliebene Öl zwischen 126–132°/2·10⁻³ Torr destilliert; Rohausb. 12.5 g (84% d. Th.). Nach längerem Aufbewahren kristallisierte IXc z. Tl. aus; Schmp. 146–146.5° (Methanol/Hexan).

$C_9H_{16}O_4$ (188.2) Ber. C 57.43 H 8.56 Gef. C 57.43 H 8.44

4-[Tetrahydro-pyranyl-(2)-oxy]-1-methyl-cyclohexan-diol-(1.2) (VIIId): Zueiner Lösung von 39.2 g 4-Tetrahydro-pyranyläther VID des 1-Methyl-4-oxy- Δ^1 -cyclohexens (VIb) (Darstellung s. S. 1320) in 400 ccm Alkohol wurde unter heftigem Rühren und guter Kühlung eine Lösung von 26 g Kaliumpermanganat und 29 g krist. Magnesiumsulfat in 520 ccm Wasser zugetropft. Die Umsetzung wurde bei –35° innerhalb von 1½ Std. durchgeführt. Gegen Ende der Umsetzung entstand ein dicker Brei, so daß der Rest der Kaliumpermanganatlösung bei –15° zugefügt werden mußte. Anschließend wurde vom gebildeten Mangandioxydhydrat abgesaugt und das Filtrat i. Vak. möglichst weitgehend vom Alkohol befreit. Die eingeeengte wäßrige Lösung wurde nach Aussalzen mehrfach mit Chloroform ausgeschüttelt, die vereinigten Auszüge getrocknet und eingedampft. Bei der Destillation unter 5·10⁻³ Torr ging das *cis*-Diol VIIId als hochviscoses, nahezu farbloses Öl zwischen 124–137° über; Ausb. 14.3 g (31% d. Th.). Nach längerem Stehenlassen begann das Destillat zu kristallisieren; Schmp. 101.5°.

$C_{12}H_{22}O_4$ (230.3) Ber. C 62.58 H 9.62 Gef. C 62.48 H 9.59

1-Methyl- Δ^1 -cyclohexanon-(4) (XV)¹⁴: Ein 2-l-Dreihalskolben, der mit Rührer, Tropftrichter und Gasableitungsrohr versehen war, wurde zu $\frac{2}{3}$ mit flüssigem Ammoniak gefüllt; danach wurden portionsweise 11 g Lithium zugesetzt. Unter Rühren wurde dann eine Lösung von 40 g *p*-Kresol-methyläther in 60 ccm absol. Äther langsam zugetropft. Nach einer Einwirkungszeit von 15 Min. wurde solange Äthanol zugegeben, bis die blaue Reaktionslösung sich entfärbt hatte. Nachdem das flüssige Ammoniak möglichst weit abgedampft worden war, wurden 300 ccm Äther und eine gesättigte Lösung von 95 g Ammoniumchlorid zugesetzt. Das Rühren wurde solange fortgesetzt, bis das Ammoniak nahezu vollständig verflogen war. Dann wurde die ätherische Phase von der wäßrigen getrennt und letztere noch mehrfach mit Äther ausgeschüttelt. Die ver-

einigten äther. Lösungen wurden mit einer gesätt. Ammoniumchloridlösung gewaschen und schließlich bis auf 250 ccm eingengt. Die konz. ätherische Lösung wurde mit einer Lösung von 42 g handelsüblicher Oxalsäure in 550 ccm Wasser versetzt und 90 Min. bei Zimmertemp. gerührt. Anschließend wurde die äther. Phase abgetrennt und die wäßr. Schicht nach Sättigung mit Natriumchlorid mehrmals ausgeäthert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden neutralisiert und wie üblich aufgearbeitet. Bei der Destillation bei 29 Torr wurden folgende Fraktionen aufgefangen:

1. Fraktion: bis 74°, 1.3 g; 2. Fraktion: 75–80°, 20.1 g; 3. Fraktion: 81–84°, 3.5 g. Die 2. und 3. Fraktion enthielten das gewünschte β,γ -ungesättigte Keton XV; beide Fraktionen zeigten oberhalb von 220 m μ keine UV-Absorption, Ausb. 23.6 g (65% d. Th.).

Zur Charakterisierung wurden das Semicarbazon (Schmp. 172° aus Äthanol) (nach Birch¹⁴) 188–189° und das 2.4.-Dinitro-phenylhydrazon (Schmp. 130° aus Äthanol) dargestellt (nach Birch¹⁴) 120–121°).

$C_8H_{13}ON_3$ (167.2) Ber. C 57.46 H 7.84 N 25.14 Gef. C 57.53 H 7.98 N 25.13

$C_{13}H_{14}O_4N_4$ (290.3) Ber. C 53.79 H 4.86 N 19.30 Gef. C 53.79 H 4.82 N 18.08

1-Methyl- Δ^1 -cyclohexenol-(4) (VIb): In einen 2-l-Dreihalskolben wurden 11 g Lithiumaluminiumhydrid und 500 ccm absol. Äther gegeben und in einer Stickstoffatmosphäre 101 g des β,γ -ungesättigten Ketons XV, in 200 ccm absol. Äther gelöst, unter Rühren langsam zutropft. Anschließend wurde 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt und nach Abkühlen im Eis/Kochsalz-Bad mit einer gesättigten Ammoniumchloridlösung zersetzt. Die äther. Phase wurde vom Rückstand getrennt und letzterer noch zweimal mit insgesamt 400 ccm Äther ausgezogen. Die vereinigten Ätherauszüge wurden wie üblich aufgearbeitet. Bei der Destillation bei 30–31 Torr ging das Carbinol VIb zwischen 90 bis 96° als farblose Flüssigkeit über, Ausb. 95.5 g (93% d. Th.). Die Charakterisierung erfolgte durch Bildung des 3.5.-Dinitro-benzoesäureesters (Schmp. 113–113.5° aus Äthanol) und des Phenylurethans (Schmp. 108.5–109.5° aus Benzol).

$C_{14}H_{14}O_6N_2$ (306.3) Ber. C 54.90 H 4.60 N 9.14 Gef. C 54.98 H 4.59 N 9.31

$C_{14}H_{17}O_2N$ (231.3) Ber. C 72.70 H 7.40 N 6.06 Gef. C 72.80 H 7.41 N 6.04

4-Tetrahydro-pyranyläther VIId: 39 g 1-Methyl- Δ^1 -cyclohexenol-(4) (VIb) wurden unter Kühlung mit 58.8 g frisch dest. Dihydropyran und einem Tropfen Phosphoroxchlorid bis zur beginnenden Erwärmung geschüttelt und dann 24 Stdn. sich selbst überlassen. Danach wurde die Lösung noch 20 Min. auf dem Wasserbad erwärmt und nach dem Abkühlen mit absol. Äther aufgenommen. Die äther. Lösung wurde in 20-proz. Kalilauge gegeben und dann wie üblich aufgearbeitet. Nach dem Abdestillieren des Äthers und des überschüss. Dihydropyrans destillierte der Tetrahydro-pyranyläther VIId bei 2.5–3 Torr zwischen 90–91.5° als farblose, angenehm riechende Flüssigkeit über; Ausb. 65.1 g (95% d. Th.).

$C_{12}H_{20}O_2$ (196.3) Ber. C 73.43 H 10.26 Gef. C 73.24 H 10.61

Darstellung des Epoxyds VIIId: Die Darstellung und Aufarbeitung des Epoxyds VIIId erfolgte wie oben beschrieben.

Eingesetzt wurden 24 g des Olefins VIId. Das Reaktionsprodukt ging zwischen 116 bis 119°/5 Torr über; Ausb. 15 g (58% d. Th.).

$C_{12}H_{20}O_3$ (212.3) Ber. C 67.89 H 9.49 Gef. C 67.86 H 9.56

Kondensation von 1-Oxy-1-methyl-cyclohexanon-(2) (X) mit dem En- in V: 30 g des En- ins V wurden in 75 ccm absol. Äther gelöst und in einer Stickstoffatmosphäre tropfenweise mit 520 ccm einer Lithiummethyl-Lösung versetzt, die 1.515 g reaktionsfähiges Lithium enthielt. Nachdem alles Lithiummethyl zugegeben worden war, wurde die Reaktionslösung 30 Min. unter Rückfluß erwärmt und nach dem Erkalten mit 11.1 g 1-Oxy-1-methyl-cyclohexanon-(2) (X), in 30 ccm absol. Äther gelöst, vereinigt. Anschließend wurde wiederum 30 Min. unter Rückfluß gekocht und nach Abkühlen mit einer eiskalten, gesättigten Ammoniumchloridlösung zersetzt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde ein hochviscoses Öl mit einem UV-Absorptionsmaximum bei 229–230 m μ erhalten. Das Rohprodukt (20.6 g) wurde mit Benzol auf Aluminiumoxyd aufgezogen, und folgende Fraktionen wurden aufgefangen: Benzol: 11.2 g, Benzol/Äther

= 2/1: 0.7 g, Äther/Benzol = 3/1: 0.7 g, Äther: 3.5 g, Äther/Methanol (bis 7%): 4.0 g. Insgesamt: 20.1 g.

Sämtliche Fraktionen, mit Ausnahme der benzolischen, wurden vereinigt und i. Vak. destilliert. Das Diol XII ging bei 10^{-2} Torr zwischen $130-136^{\circ}$ als hochviscoses, nahezu farbloses Öl über; Ausb. 7.2 g (34% d. Th.). UV-Absorption λ_{\max} 229–230 m μ , $\epsilon = 13250$ (Methanol). Zerewitinoff-Bestimmung: Einwaage 53.7 mg; Ber. 9.7, Gef. 9.9 ccm Methan (unkorr. bei 20°), entspricht 2 akt. Wasserstoffatomen.

$C_{16}H_{24}O_2$ (248.3) Ber. C 77.37 H 9.73 Gef. C 76.93 H 9.69

α,β -Bis-[2-methyl- Δ^1 -cyclohexenyl-(1)]-acetylen (XIII): 1.2 g Diol XII wurden in 10 ccm absol. Äther gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 1.6 g Diphosphor-tetrajodid in 12 ccm absol. Schwefelkohlenstoff vereinigt. Nach 10 Min. wurde die tiefviolett gefärbte Reaktionslösung auf ein Gemisch von Natronlauge, Eis und Äther gegossen, mit Natriumthiosulfat durchgeschüttelt und wie üblich aufgearbeitet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels blieb eine braungefärbte Flüssigkeit zurück (410 mg), die in Petroläther aufgenommen und über Aluminiumoxyd filtriert wurde. Vom farblosen Petroläthereluat wurde ein UV-Absorptionsspektrum aufgenommen: λ_{\max} 270 bis 272 m μ , $\epsilon = 12280$ (Methanol). Die Petrolätherfraktion färbte sich rasch gelb, die Verbindung ist sehr luftempfindlich.

186. Hans Herloff Inhoffen, Klaus Weissermel, Gerhard Quinkert und Klaus Irmscher: Studien in der Vitamin D-Reihe, X¹⁾: Partialsynthesen von Tachysterin-Analoga

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig]

(Eingegangen am 10. Mai 1955)

Mit Hilfe der in der vorangehenden Mitteilung beschriebenen Ring-A-Bausteine einerseits sowie dem C_{21} -Abbaualdehyd und dem C_{19} -Abbauketon des Vitamins D_2 andererseits wurden Kondensationsprodukte gewonnen, die nach ein- bzw. zweifacher Wasserabspaltung und partieller Hydrierung einer Dreifachbindung Triensysteme lieferten, deren spektrale Eigenschaften untersucht wurden.

In der vorangehenden Mitteilung¹⁾ legten wir das zur Synthese von Tachysterin-Analoga verwendbare Aufbauprinzip dar, nach dem ein Ring-A-Baustein durch eine C–C-Brücke mit einem C/D-Ringbaustein verknüpft wird; vor allem wurde dort über die Darstellung verschiedener Ring-A-Bausteine berichtet. Diese letzteren Verbindungen haben wir inzwischen in der angedeuteten Weise, analog zu früheren Partialsynthesen²⁾, mit dem C_{21} -Abbaualdehyd³⁾ sowie dem C_{19} -Abbauketon⁴⁾ des Vitamins D_2 umgesetzt. Über die bei diesen weiteren Kondensationen erzielten Erfahrungen soll in der vorliegenden Mitteilung berichtet werden.

Zunächst wurde das α,β -ungesättigte Bromid I mit dem C_{21} -Abbaualdehyd II unter Bildung des Carbinols III zur Reaktion gebracht. Das Kondensations-

¹⁾ IX. Mitteil.: H. H. Inhoffen, K. Weissermel u. G. Quinkert, Chem. Ber. 88, 1313 [1955], vorstehend. Dort finden sich auch die Literaturangaben über die in dieser Mitteilung benutzten Ring-A-Bausteine.

²⁾ a) H. H. Inhoffen, K. Brückner u. R. Gründel, Chem. Ber. 87, 1 [1954]; b) H. H. Inhoffen u. K. Weissermel, ebenda 87, 187 [1954].

³⁾ A. Windaus u. U. Riemann, Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 274, 206 [1942].

⁴⁾ A. Windaus u. W. Grundmann, Liebigs Ann. Chem. 524, 295 [1936].