

124. Hans Herloff Inhoffen, Klaus Weissermel, Gerhard Quinkert und Dieter Bartling: Studien in der Vitamin D-Reihe, XIV¹⁾: Ein neuer Weg zu Ring-A-Bausteinen für die Synthese von 9,10-seco-Steroiden

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

(Eingegangen am 12. November 1955)

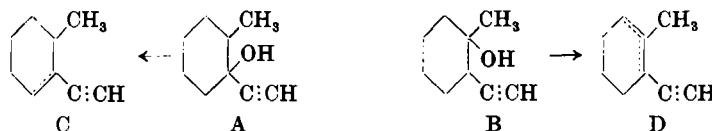
Durch Umsetzung von Cyclohexen-epoxyden mit monosubstituierten Acetylenverbindungen wurden unter Öffnung des Epoxydringes die entsprechenden disubstituierten Acetylen-alkohole erhalten.

Die gleichen Cyclohexen-epoxyde wurden auch mit den Monolithiumsalzen des unsubstituierten Acetylen umgesetzt. Während unter Normalbedingungen keine Reaktion eintrat, wurden in flüssigem Ammoniak bei erhöhter Temperatur (unter Druck) gleichfalls Acetylen-alkohole erhalten. Hier verlief die Öffnung des Epoxydringes praktisch in einer Richtung.

In unserer IX. Mitteilung konnten wir einige Ring-A-Bausteine für Synthesen von 9,10-seco-Steroiden beschreiben²⁾. Wir hatten hierbei auch cycloaliphatische Epoxyde in den Kreis der Untersuchungen mit einbezogen, die sich jedoch gegenüber Alkaliacetylidien unter normalen Bedingungen als zu reaktionsträge erwiesen. Nachstehend möchten wir bekanntgeben, daß sich Epoxyde unter besonderen Bedingungen doch mit Alkaliacetylidien umsetzen, d. h. öffnen lassen, wobei neue Produkte gewonnen werden, die für unsere Zwecke besonders geeignet sind.

Die bisher erwähnten Ring-A-Bausteine mit Acetylengruppierung an C⁵ (Steroidnomenklatur) vom Typus A sind durch Kondensation entsprechender Cyclohexanon-Verbindungen mit Acetylen dargestellt worden. Zwangsläufig besitzen sie an dem den Acetylenrest tragenden Kohlenstoffatom eine Hydroxygruppe, und deren Entfernung durch ionische Dehydratisierung führt erfahrungsgemäß zu einem Gemisch der konjuguierten En-ine (A → C).

Günstiger erschien uns die Bildung der letzteren Verbindungen (D) durch Dehydratisierung von Verbindungen vom Typus B.



Abgesehen von der Konstellation der beiden benachbarten, abzuspaltenen Gruppen (OH und H), die für den leichten Reaktionsverlauf sowie für seine Orientierung von erheblichem Einfluß sind, sollte die in Konjugation zur gewünschten Doppelbindung befindliche Acetylengruppe die Ausbildung der

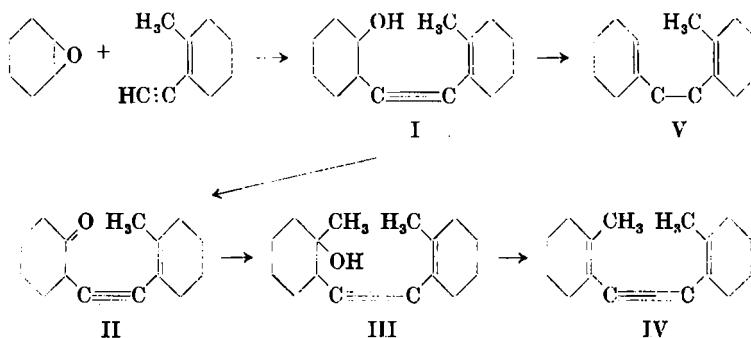
¹⁾ XIII. Mitteil.: H. H. Inhoffen, K. Brückner u. H.-J. Hess, Chem. Ber. 88, 1850 [1955].

²⁾ H. H. Inhoffen, K. Weissermel u. G. Quinkert, Chem. Ber. 88, 1313, 1321 [1955].

Doppelbindung in dieser Richtung begünstigen. Darüber hinaus nimmt das aus B sich bildende andere Doppelbindungsisomere – im Gegensatz zum unerwünschten En-in bei A – keinen Einfluß auf die Lage des UV-Absorptionsmaximums des Dehydratisierungsproduktes und der im weiteren Verlauf entstehenden Verbindungen.

Eine Möglichkeit zur Darstellung von Verbindungen des Typus B erblickten wir in der Ringöffnung entsprechender Oxidoverbindungen durch reaktive Metallacetylide. Wir gewannen die Epoxyde durch Umsetzen der Cyclohexenderivate mit Perbenzoësäure oder präparativ angenehmer mit Phthalmonopersäure. Die cyclischen Olefine waren auf verschiedenen Wegen zugänglich²⁾.

Umsetzungen von Epoxyden mit Alkaliacetyliden sind, soweit wir die Literatur zu übersehen vermochten, bisher kaum beschrieben worden. Trotz Variation der Reaktionsbedingungen gelangen die von uns beabsichtigten Umsetzungen von Cyclohexen-epoxyd und von Methyl-cyclohexen-epoxyd mit Lithium-, Natrium- oder Kaliumacetylid in flüssigem Ammoniak oder in einem organischen Lösungsmittel (Benzol, Xylol, Tetrahydrofuran, Dioxan) nicht; das eingesetzte Ausgangsprodukt wurde jeweils zum größten Teil unverändert zurück erhalten. Die gewünschte Reaktion trat jedoch ein, als wir die Alkaliacetylide durch monosubstituierte Alkaliacetylen-Verbindungen, z. B. durch 1-Methyl-2-äthynyl-cyclohexen-(1)², ersetzen.



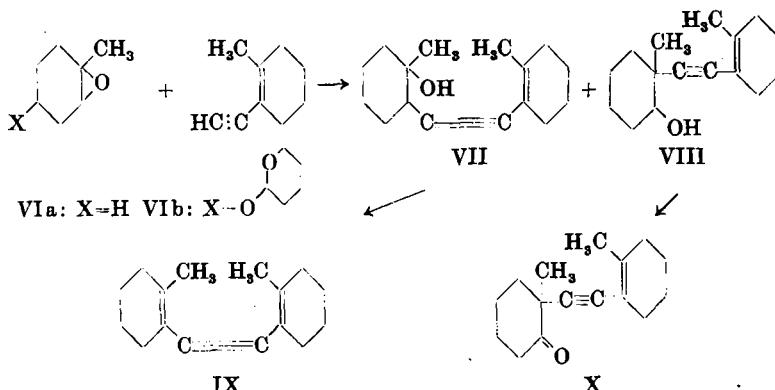
Analyse und Derivatbildung, Wasserabspaltung zu V, Oxydation zu II und weitere Reaktionen des Oxydationsproduktes (zu III und IV) sicherten für das Reaktionsprodukt die Formel I.

Auch die methylsubstituierten Oxidoverbindungen VI konnten unter den gleichen Bedingungen mit Methyl-äthynyl-cyclohexen umgesetzt werden.

Dabei verläuft die Öffnung des sekundär/tertiären Oxidorings in uneinheitlicher Weise, indem ein Gemisch der beiden möglichen Aufspaltungsprodukte VII und VIII auftritt, wie durch Dehydratisierung des Gemisches zum In-dien IX mit der charakteristischen UV-Absorption (λ_{max} bei 272 m μ)³ sowie durch Oxydation zum Acetylen-keton X gezeigt werden konnte.

³⁾ H. H. Inhoffen u. G. Quinkert, Chem. Ber. 87, 1418 [1954].

Nach der bereits beschriebenen Umsetzung von C/D-Ringbausteinen mit reaktionsfähiger Acetylengruppe mit Ring-A-Olonen²⁾ eröffnet sich hiermit ein analoger Kondensationsweg, indem an Stelle der Olone die entsprechenden Oxidoverbindungen benutzt werden können.



Im Anschluß an die erfolgreich verlaufenen Epoxydringöffnungen durch monosubstituierte Alkalimetall-acetylen-Verbindungen wendeten wir uns erneut dem Einsatz auch des unsubstituierten Acetylens zu. Da die Reaktivität der Alkaliacetylide in flüssigem Ammoniak größer ist als in organischen Lösungsmitteln, da wir ferner – wie bereits erwähnt – die Erfahrung gemacht hatten, daß die relativ reaktionsträgen cyclischen Epoxyde unter den normalen Bedingungen in flüssigem Ammoniak mit Alkaliacetylid nicht reagieren, versuchten wir, eine Umsetzung bei höherer Temperatur (zwischen 50–70°) im Autoklaven durchzuführen. Unter diesen Bedingungen erfolgte dann Epoxydringspaltung.

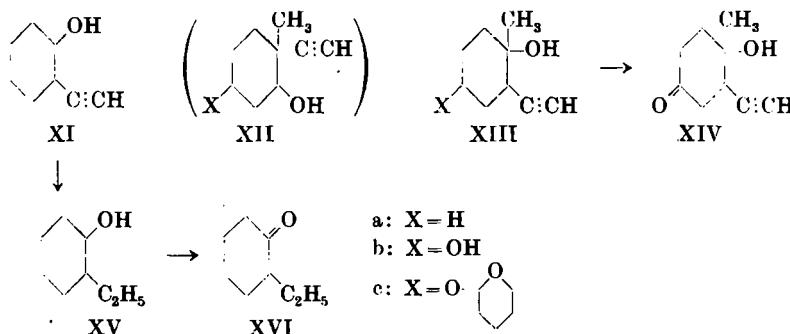
Das symmetrische Cyclohexen-epoxyd führte zum 2-Äthynyl-cyclohexanol-(1) (XI). Eine Oxydation von XI zum entsprechenden Keton gelang – im Gegensatz zu VIII – nicht. Chromtrioxyd erbrachte unter den verschiedenartigsten Reaktionsbedingungen weitere Zersetzung, und die Dehydrierung nach Oppenauer bewirkte lediglich Abspaltung von Acetylen.

Das unsymmetrische Epoxyd VIa lieferte das kristallisierte tert. Carbinol XIIIa, das sich durch Derivatbildung und vor allem durch die Dehydratisierung zu einem konjuguierten En-in charakterisieren ließ.

Bei der Reaktion von VIb mit Lithiumacetylid wurde der tert. Alkohol XIIIc aufgefunden, der nach saurer Spaltung das kristalline Diol XIIIb ergab. Während der Tetrahydropyranyläther XIIIc bei einem Oxydationsversuch mit Chromtrioxyd/Pyridin⁴⁾ unverändert zurückgehalten wurde, lieferte XIIIb unter denselben Reaktionsbedingungen ein kristallisiertes Keton XIV; dessen Charakterisierung wurde durch Ermittlung des Gehaltes an aktivem Wasserstoff und durch das IR-Spektrum vorgenommen.

⁴⁾ L. H. Sarett u. Mitarbb., J. Amer. chem. Soc. **75**, 422 [1953].

Zur Beantwortung der Frage, ob bei den Umsetzungen der sek./tert. Oxidoverbindungen VIa und b mit Lithiumacetylid neben den gewünschten tert. Alkoholen XIIIa und c auch noch die sek. Alkohole XIIa und c auftreten, wurden die Produkte der Oxidoringöffnungs-Reaktionen mit PtO_2 /Eisessig katalytisch hydriert und die gewonnenen äthylsubstituierten Cyclohexanol-Verbindungen einer Chromsäure-Oxydation unterworfen. Während



XI auf diese Weise über XV⁵⁾ das Keton XVI lieferte, konnten unter analogen Bedingungen die Cyclohexanone, die aus hydriertem XIIa und c hätten entstehen müssen, nicht nachgewiesen werden.

Die Oxidoringöffnungen des unsubstituierten Lithiumacetyliids unterscheiden sich von denen der substituierten Lithium-äthynyl-Verbindungen, abgesehen von den erforderlichen andersartigen Bedingungen, durch das verschiedenartige Ausmaß der Bildung der beiden grundsätzlich möglichen Reaktionsprodukte.

Mono-lithium-acetylen führt bei der sek./tert. Oxidoverbindung VIb zum allein fassbaren tert. Carbinol XIIIc. Dieses Ergebnis stimmt überein mit vielen bekannten Angriffen anderer nucleophiler Agentien auf unsymmetrisch substituierte Epoxyde⁶⁾. Handelt es sich dabei um $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionen⁷⁾, so erfolgt auf Grund sterischer Effekte⁸⁾ die Sprengung des Oxidoringes vorwiegend zwischen dem weniger substituierten C-Atom und dem O-Atom unter Bildung des höher substituierten Alkohols.

Die Lithium-alkinyl-Verbindung ergibt bei der Umsetzung mit dem unsymmetrisch substituierten Epoxid VIa ein Gemisch der möglichen sekundären bzw. tertiären Carbinole VII bzw. VIII. Auch für ein solches Verhalten sind Beispiele von Umsetzungen mit anderen nucleophilen Reaktionspart-

⁵⁾ G. Vavon u. V. M. Mitchovitch, Bull. Soc. chim. France [4] 45, 968 [1929].

⁶⁾ Siehe R. C. Elderfield, Heterocyclic Compounds, J. Wiley & Sons, New York 1950, Bd. I, S. 32-39; ferner S. J. Cristol, J. R. Douglass u. J. S. Meek, J. Amer. chem. Soc. 73, 816 [1951]; S. A. Glickman u. A. C. Cope, J. Amer. chem. Soc. 67, 1012 [1945].

⁷⁾ C. K. Ingold, Structure and Mechanism in Organic Chemistry, Cornell University Press, Ithaca, New York, 1953, S. 341-345.

⁸⁾ M. S. Kharasch u. O. Reinmuth, Grignard Reactions of Nonmetallic Substances, Prentice-Hall, New York, 1954, S. 968-975.

nern bekannt⁶⁾. Für S_N1-Reaktionen⁷⁾ ist aus elektronischen Überlegungen⁸⁾ das bevorzugte Auftreten des weniger substituierten Alkohols zu erwarten, indem hier eine Spaltung des Oxidoringes zwischen dem höher substituierten C-Atom und dem O-Atom eintritt.

Beschreibung der Versuche

Sämtliche Umsetzungen und Reinigungsmaßnahmen der oxydationsempfindlichen In-ene und In-diene wurden unter strengstem Ausschluß des Luftsauerstoffs unter reinem 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.

α -[2-Hydroxy-cyclohexyl-(1)]- β -[2-methyl- Δ^1 -cyclohexenyl-(1)]-acetylen (I): 14 g 1-Methyl-2-äthynyl-cyclohexen (I) wurden in 10 ccm absol. Äther gelöst und tropfenweise mit 94 ccm einer Lithiummethylölsung vereinigt, die 725 mg reaktionsfähiges Lithium enthielt. Unter Methanentwicklung trat Gelbfärbung der Reaktionslösung ein, die anschließend 30 Min. unter Rückfluß erwärmt wurde. Nach Abkühlung auf 0° wurde eine Lösung von 10 g Cyclohexen-epoxyd in 10 ccm absol. Äther zugesetzt und anschließend wiederum 30 Min. unter Rückfluß erwärmt. Dann wurde der Äther möglichst weitgehend abdestilliert und nach Zugabe von 35 ccm absol. Tetrahydrofuran erneut 23 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde das rotbraun gefärbte Reaktionsgemisch, das bei Eiskühlung zu einem Kristallgemisch erstarrte, in 75 ccm Äther aufgenommen und mit Eis und Ammoniumchlorid zerlegt. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man ein zähflüssiges, braun gefärbtes Öl mit einem UV-Absorptionsmaximum bei 229–230 μ . Bei der Destillation bei 0.1 Torr ging das Reaktionsprodukt als zähflüssiges, farbloses Öl zwischen 135–141° über; Ausb. 16.8 g (75% d. Th.). λ_{max} 229 bis 230 μ , $\epsilon = 13450$ (Methanol).

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}$ (218.3) Ber. C 82.52 H 10.15 Gef. C 81.06 H 9.91

Zur weiteren Charakterisierung wurde der erhaltene Acetylen-alkohol I in das 3.5-Dinitro-benzoat übergeführt, Schmp. 75.5° (Äthanol).

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{N}_2$ (412.6) Ber. C 64.04 H 5.86 N 6.82 Gef. C 64.23 H 6.04 N 6.73

α -[2-Keto-cyclohexyl-(1)]- β -[2-methyl- Δ^1 -cyclohexenyl-(1)]-acetylen (II): Eine Lösung von 12 g Acetylen-alkohol I in 20 ccm Aceton wurde unter Rühren mit 13 ccm einer Chromsäurelösung versetzt; diese enthielt 133 g Chromtrioxyd und 115 g konz. Schwefelsäure in soviel Wasser gelöst, daß das Gesamtvolumen 500 ccm betrug. Nach beendeter Umsetzung wurde das Oxydationsgemisch auf Eis gegossen, in Äther aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels blieb eine braun gefärbte, unangenehm riechende Flüssigkeit zurück, die mit Petroläther über Aluminiumoxyd filtriert wurde; Rohausb. 7 g (58% d. Th.). Bei der Destillation bei $4 \cdot 10^{-2}$ Torr ging das Acetylen-keton II als schwach gelb gefärbtes Öl zwischen 120–122° über. Das Keton wurde als 2.4-Dinitro-phenylhydrazon charakterisiert; Schmp. 148° (Äthanol/Chloroform).

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_4$ (396.4) Ber. C 63.62 H 6.10 N 14.19 Gef. C 63.53 H 6.00 N 14.32

Zur weiteren Charakterisierung von II wurden 2.6 g dieser Verbindung unter den üblichen Bedingungen einer Grignardierung mit einem Überschuß an Methylmagnesiumbromidlösung versetzt. Nach Aufarbeitung wurde das trockene Rohprodukt (III) mit etwa der gleichen Gewichtsmenge an entwässertem Kaliumhydrogensulfat vermischt und im Kugelrohr destilliert. Bei 2 Torr wurde zwischen 125–130° eine gelb gefärbte, sehr luftempfindliche Flüssigkeit (IV) erhalten, die beim Stehenlassen an der Luft sehr rasch verharzte. λ_{max} 229 und 272 μ .

α -[Δ^1 -Cyclohexenyl-(1)]- β -[2-methyl- Δ^1 -cyclohexenyl-(1)]-acetylen (V): 1 g Acetylen-alkohol I wurde mit der gleichen Gewichtsmenge an Kaliumhydrogen-

sulfat vermischt und im Kugelrohr destilliert. Bei 3 Torr ging zwischen 120–140° eine schwach gelb gefärbte Flüssigkeit über. Von dem nicht weiter gereinigten Destillat wurde ein UV-Spektrum aufgenommen: λ_{max} 229–230 m μ und 265 m μ ³.

Umsetzung von 1-Methyl-1,2-oxido-cyclohexan (VIIa) mit 1-Methyl-2-äthinyl-cyclohexen-(1) zu VII + VIII: Zu 14 g Methyl-äthinyl-cyclohexen, in 15 ccm absol. Äther gelöst, wurden tropfenweise 92 ccm einer Lithiummethyllösung gegeben, die 694 mg reaktionsfähiges Lithium enthielt. Unter Methanentwicklung und geringer Trübung färbte sich die Reaktionslösung orangerot. Das Reaktionsgemisch wurde 40 Min. unter Rückfluß erwärmt und dann mit einer Lösung von 11.5 g Epoxyd VIIa in 10 ccm absol. Äther vereinigt. Anschließend wurde in einer Stickstoffatmosphäre der Äther abdestilliert und nach Zugabe von 40 ccm absol. Tetrahydrofuran erneut 23 Stdn. unter Rückfluß erwärmt. Das rotbraun gefärbte Reaktionsgemisch wurde nach Abkühlung mit einer eiskalten Ammoniumchloridlösung zerlegt, in Äther aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Nach dem Abdestillieren des Äthers und der nicht umgesetzten Ausgangsprodukte i. Vak. der Wasserstrahlpumpe bei Dampfbadtemp. blieb ein rotbraunes Öl zurück; Rohausb. 19.6 g. Dessen Destillation erfolgte bei 5·10⁻² Torr zwischen 121 bis 123°. Es wurde so ein farbloses Öl erhalten (16.7 g = 70% d. Th.), das folgendes Absorptionsmaximum aufwies: λ_{max} 229–230 m μ , ϵ = 13150. Zerewitinoff-Bestimmung: Einwaage 83 mg; ber. 8, gef. 7.2 ccm Methan (unkorr.); entspr. 1 akt. Wasserstoffatom.



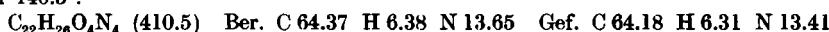
Dehydratisierung des vorstehenden Kondensationsproduktes zu IX: Eine Lösung von 8.32 g des gereinigten Kondensationsproduktes (VII + VIII) in 10 ccm absol. Pyridin wurde unter Schütteln tropfenweise mit 4.6 g Phosphoroxychlorid versetzt und in einem Paraffinbad 45 Min. auf 100° erwärmt. Nach Abkühlung wurde das Reaktionsgemisch auf Eis und Natriumhydrogencarbonat gegeben, in Äther aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet: Rohausb. 5.5 g. UV-Absorptionsmaxima waren aufzufinden bei 238–240 und ferner bei 272 m μ ³.

Das Rohprodukt wurde in Petroläther aufgenommen und an Aluminiumoxyd chromatographiert: Petroläthereluat 3.84 g.

UV-Absorption: λ_{max} 236–238 m μ , ϵ = 7600; λ_{max} 272 m μ , ϵ = 6750 (Methanol). Ein Teil des Petroläthereluats wurde bei 2.5 Torr destilliert und ging bei 177° als farblose Flüssigkeit über; UV-Absorption: λ_{max} 236–238 m μ , ϵ = 8510; λ_{max} 272 m μ , ϵ = 7940 (Methanol). Das Destillat verfärbte sich beim Stehenlassen an der Luft.

Oxydation des obigen Kondensationsproduktes zu X: Zu einer Lösung von 6.9 g des gereinigten Kondensationsproduktes (VII + VIII) in 15 ccm Aceton wurden unter Schütteln und Kühlung langsam 7.15 ccm einer Chromsäurelösung zugesetzt; diese enthielt 133 g Chromtrioxyd und 115 g konz. Schwefelsäure in soviel Wasser gelöst, daß das Gesamtvolumen 500 ccm betrug. Die Temp. wurde während der Umsetzung unter 20° gehalten. Nachdem alles zugetropft war, wurde das Gemisch 2 Stdn. sich selbst überlassen, dann auf Eis gegossen, mit Äther aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand in absol. Benzol aufgenommen und an Aluminiumoxyd chromatographiert. Mit Benzol eluierte man ein nahezu farbloses Öl, Ausb. 3.2 g.

Das Oxydationsprodukt wies in methanolischer wie auch in alkalisch/methanolischer Lösung bei 229 m μ ein Absorptionsmaximum auf. Zur Charakterisierung wurde das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon hergestellt; aus 222 mg Keton ergaben sich hierbei 80.4 mg Rohderivat (20.3% d. Th.). Nach mehrmaligem Umkristallisieren lag der Schmp. bei 140.5°.



Epoxydringöffnungen durch Lithiumacetylid in flüssigem Ammoniak bei erhöhter Temperatur

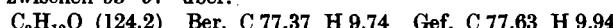
Allgemeine Ausführung: In einen 3-l-Dreihalskolben, der mit Rührer, Tropftrichter, Gaseinleitungs- und -ableitungsrohr versehen war, wurden 1.8 l flüssiges Ammoniak gegeben; darin wurden 3.5 g (0.5 Mol) Lithium gelöst. In die Lösung wurde

solange Acetylen in kräftigem Strom eingeleitet, bis die dunkelblaue Färbung verschwunden war. Darauf tropfte man — unter Beibehaltung eines schwachen Acetylenstromes — 0.45 Mol der Oxidooverbindung, im gleichen Volumen absoluten Äthers gelöst, in die Reaktionslösung ein. Das Reaktionsgemisch wurde in einen auf -70° vorgekühlten Hochdruckautoklaven gegeben, der Dreihalskolben mit insgesamt 300 ccm flüssigem Ammoniak zweimal nachgespült und diese Flüssigkeitsmenge ebenfalls in den Autoklaven gegeben. Es muß streng darauf geachtet werden, daß das Füllvolumen $\frac{3}{4}$ des vorhandenen Raumes nicht übersteigt. Der verschlossene Autoklav wurde nun in einem Thermo- staten auf 70° erwärmt und an zwei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 11 Stdn. auf dieser Temperatur gehalten; der Druck stieg hierbei bis auf 50 at. Anschließend ließ man das Druckgefäß erkalten und kühlte weiter auf -70° ab. Erst als am Manometer kein Überdruck mehr abzulesen war, wurde vorsichtig das Ventil geöffnet und nach Druckausgleich der Verschlußdeckel abgenommen. Durch Beseitigung des zuvor benötigten Kältebades gab man dem Reaktionsgemisch Gelegenheit, die Zimmertemperatur anzunehmen, wobei bereits ein großer Teil des Ammoniaks verdampfte. Nachdem an den Wänden des Autoklaven haftende, harzartige Produkte durch Zugabe von Äther zum größten Teil in Lösung gebracht worden waren, erfolgte die Zersetzung der gebildeten metallorganischen Verbindung durch Zugabe einer gesättigten Lösung von 30 g (0.56 Mole) Ammoniumchlorid. Nach ca. 4 stdg. Stehenlassen war das Ammoniak praktisch entwichen. Die ätherische Schicht wurde von der wäßrigen getrennt und letztere noch mehrfach mit Äther ausgezogen. Die vereinigten äther. Auszüge wurden über Natriumsulfat getrocknet und beim Abfiltrieren vom Trockenmittel zugleich auch von den ungelösten Harzschnüren befreit. Nach Entfernung des Lösungsmittels hinterblieb ein dunkelrot gefärbtes Öl, das über eine kleine Vigreux-Kolonne destilliert wurde.

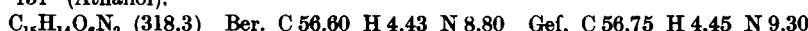
a) Umsetzung mit Cyclohexen-epoxyd zum 2-Äthynyl-cyclohexanol-(1) (XI): Eingesetzt wurden 45 ccm Cyclohexen-epoxyd und 3.5 g Lithium. Bei der Destillation des aufgearbeiteten Reaktionsproduktes ergaben sich folgende Fraktionen:

1. Fraktion: bis 71° bei 40.5 Torr	4.63 g
2. Fraktion: bis 93° bei 28.5 Torr	10.42 g
3. Fraktion: $93-94^\circ$ bei 28.5 Torr	22.92 g
Rückstand	7.1 g

Bei einer nochmaligen Destillation der 2. und 3. Fraktion ging die Hauptmenge (30 g) bei 28.5 Torr zwischen $95-97^\circ$ über.



Zur Charakterisierung wurde das 3,5-Dinitro-benzoat von XI hergestellt; Schmp. $150-151^\circ$ (Äthanol).



b) Umsetzung mit 1-Methyl-1,2-oxido-cyclohexan (VIa) zum 1-Methyl-2-äthynyl-cyclohexanol-(1) (XIIIa): Eingesetzt wurden 78 g (0.7 Mole) VIa und 5.4 g (0.77 Mole) Lithium. Bei der Destillation des aufgearbeiteten Produktes ergaben sich folgende Fraktionen:

1. Fraktion: bis 85° bei 36 Torr	5.29 g
2. Fraktion: $85-100^\circ$ bei 36 Torr	15.5 g
3. Fraktion: $100-104^\circ$ bei 36 Torr	51.48 g

Das krist. Produkt (3. Fraktion) wurde mehrfach aus Petroläther ($40-60^\circ$) umkristallisiert; Schmp. 54° , Sdp.₃₄ 102–103°. Ausb. 33 g (32% d. Th.).



Das 3,5-Dinitro-benzoat von XIIIa besitzt einen Schmp. bei $133-134^\circ$ (Äthanol). $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{N}_2$ (332.3) Ber. C 57.82 H 4.85 N 8.43 Gef. C 58.12 H 4.70 N 8.37

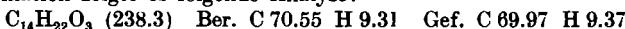
Die Dehydratisierung von XIIIa mit Phosphoroxychlorid/Kollidin (3 Stdn. bei 130°) ergab nach Aufarbeitung und Filtration mit Petroläther über Aluminiumoxyd ein Produkt mit folgender UV-Absorption: $\lambda_{\text{max}} 231 \text{ m}\mu, \epsilon = 6000$.

c) Umsetzung mit dem 4-Tetrahydropyranyläther von 1-Methyl-1,2-oxido-cyclohexanol-(4) (VIb): Eingesetzt wurden 81 g (0.4 Mole) VIb und 3.5 g

(0.5 Mole) Lithium. Bei der Destillation des aufgearbeiteten Produktes unter $5 \cdot 10^{-2}$ Torr ergaben sich folgende Fraktionen:

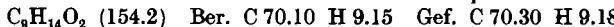
1. Fraktion: unterhalb von 77°	38.8 g
2. Fraktion: 77–91°	14.2 g
3. Fraktion: 111–113°	31.9 g

Die 3. Fraktion bestand aus einem sehr hochviscosen, gelb gefärbten Öl; nach einmaliger Destillation zeigte es folgende Analyse:

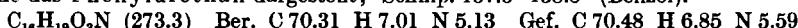


Ein Phenylethan konnte nicht erhalten werden. Die Oxydation mit Chromtrioxyd/Pyridin (s. unten) führte zu keiner Veränderung, denn nach saurer Spaltung war ein krist. Produkt erhältlich vom Schmp. 101°, das mit dem Spaltungsprodukt von XIIIc (s. unten) keine Schmelzpunktsdepression ergab.

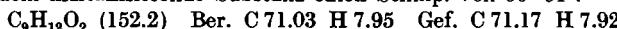
Spaltung des Tetrahydropyranyläthers XIIIc zu XIIIb: 10.58 XIIIc wurden in 40 ccm Äthanol gelöst, mit 40 ccm einer 2-proz. Oxalsäurelösung versetzt und das Gemisch 45 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde die Säure mit Natriumcarbonat neutralisiert und das Gemisch mit Chloroform ausgezogen. Die beiden Phasen wurden voneinander getrennt und die wäßrige Schicht noch mehrfach mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach der anschließenden üblichen Aufarbeitung hinterblieb ein hochviscoses Öl, das nach einiger Zeit kristallin erstarrte (5.12 g = 75% d. Th.). Nach einmaligem Umkristallisieren aus Benzol wies das Produkt einen Schmp. von 100.5–101° auf.



Zerewitinoff-Bestimmung: Bei einer Einwaage von 14.3 mg wurde eine Methanmenge von 5.98 ccm gemessen; ber. 6.24 ccm für 3 H-Atome. Zur weiteren Charakterisierung wurde das Phenylethan dargestellt; Schmp. 157.5–158.5° (Benzol).



Oxydation des Spaltproduktes XIIIb mit Chromtrioxyd/Pyridin⁴⁾ zum Keton XIV: 1.03 g (6.68 mMole) XIIIb wurden in 15 ccm absol. Pyridin gelöst und zu einer Lösung von 4 g (40 mMole) Chromtrioxyd in 40 ccm absol. Pyridin gegeben. Dieses Gemisch wurde über Nacht stehengelassen. Nachdem ein Teil des Pyridins i. Vak. entfernt worden war, wurde der verbliebene Rest mit Äther versetzt, das Gemisch mit verd. Salzsäure angesäuert und die wäßr. Phase nach Abtrennung der äther. Schicht noch mehrfach mit Äther ausgeschüttelt. Nach der wie üblich erfolgenden Weiterverarbeitung der vereinigten Ätherauszüge wurde ein Öl erhalten, das bei der Behandlung mit wenig Benzol erstarrte. Nach Umkristallisieren aus Benzol zeigte die in weißen, spießigen Nadeln kristallisierende Substanz einen Schmp. von 90–91°.



Aus dem IR-Spektrum war die Anwesenheit der intensiven Carbonylbande, 1680 cm^{-1} , zu entnehmen.

Eine Zerewitinoff-Bestimmung ergab eine Methanentwicklung von 5.38 ccm; ber. 5.18 ccm für 2 H-Atome bei einer Einwaage von 17.6 mg XIV.

Katalytische Hydrierung von XI zu XV⁵⁾: 600 mg Platinoxyd in 6 ccm Eisessig wurden bis zur Sättigung mit Wasserstoff geschüttelt; sodann wurde eine Lösung von 6 g XI in 8 ccm Eisessig hinzugegeben. Nach 2.5 Stdn. kam die Hydrierung nach Aufnahme von 2240 ccm Wasserstoff (2170 ccm theoret.) zum Stillstand. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wurde dieser ausgewaschen und die Eisessiglösung in Äther aufgenommen. Mit einer gesätt. Natriumcarbonatlösung wurde neutralisiert und wie üblich weiter aufgearbeitet. Nach Abdampfen des Äthers hinterblieb ein Öl, das bei 120°/28 Torr im Kugelrohr destilliert wurde; Ausb. 5.26 g.

Oxydation von XV zu XVI⁶⁾ nach Heilbron und Mitarbb.¹⁰⁾: Zu einer Lösung von 4 g XV in 4 ccm über Kaliumpermanganat dest. Aceton wurden tropfenweise unter Röhren und Eiskühlung 4 ccm einer in Bezug auf Sauerstoff 8 n schwefelsauren Chromsäurelösung gegeben. Anschließend wurde noch weitere 2 Stdn. gerührt und dann über

⁵⁾ L. Bouveault u. F. Cherlan, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 142, 1087 [1906]; H. K. Sen u. K. Mondal, J. Indian chem. Soc. 5, 623 [1928].

¹⁰⁾ R. G. Curtis, I. Heilbron, E. R. H. Jones u. G. F. Woods, J. chem. Soc. [London] 1958, 461.

Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das Oxydationsgemisch wurde in Äther aufgenommen, wie üblich aufgearbeitet und das Reaktionsprodukt bei 110°/36 Torr im Kugelrohr destilliert; Ausb: 3.2 g

Zur Charakterisierung wurde das Semicarbazon dargestellt (Schmp. 163.5°).

$C_7H_7ON_3$ (183.2) Ber. C 58.99 H 9.35 N 22.93 Gef. C 59.10 H 9.49 N 22.60

Hydrierung von XIIIa, evtl. im Gemisch mit XIIa: In die Hydrierung wurde ein Produkt eingesetzt, das nach der Vorschrift auf S. 859 durch Umsetzung von VIa mit Acetylen dargestellt worden war. Die hierbei erhältene krist. 3. Fraktion (51.48 g) wurde mit Petroläther digeriert und die Petrolätherphase, die evtl. vorliegendes XIIa enthalten müßte, eingedampft. Der Rückstand wurde mit den Fraktionen 1 und 2 vereinigt und dieses Gemisch bei 36 Torr erneut destilliert; hierbei ergaben sich folgende Fraktionen:

1.	75°	2.81 g
2.	75–100°	11.38 g
3.	100–104°	13.83 g

Fraktion 2 wurde mit 50 ccm $n/500 H_2SO_4$ über Nacht geschüttelt (um noch vorhandenes Epoxid zu hydrolysieren), anschließend mehrfach mit Äther ausgezogen und wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand (11.6 g) wurde an Aluminiumoxyd (stand. nach Brockmann) chromatographiert: Äther 8.85 g, Methanol 2.72 g.

Das mit Methanol eluierte Produkt wurde bei 160°/36 Torr im Kugelrohr destilliert und konnte als 1-Methyl-1,2-dihydroxy-cyclohexan erkannt werden.

$C_7H_{14}O_2$ (130.2) Ber. C 64.58 H 10.84 Gef. C 64.73 H 10.78

Die Hydrierung wurde nun, wie bei der Darstellung von XV beschrieben, vorgenommen.

a) Hydrierung der Äther-Fraktion: 6.5 g Substanz, 700 mg Platinoxyd in 14 ccm Eisessig. Innerhalb von 3 Stdn. wurden 1830 ccm Wasserstoff aufgenommen (2120 ccm theoret.). Das Hydrierungsprodukt wurde nach Aufarbeitung bei 120°/36 Torr im Kugelrohr destilliert; Ausb. 6.17 g.

b) Hydrierung eines Produktes, das der Fraktion 3 (S. 859) entsprach: 6 g Substanz, 600 mg Platinoxyd in 12 ccm Eisessig. Innerhalb von 3.5 Stdn. wurden 1910 ccm Wasserstoff aufgenommen (1920 ccm theoret.). Nach der Aufarbeitung wurde das Hydrierungsprodukt bei 120°/36 Torr im Kugelrohr destilliert; Ausb. 4.09 g.

Oxydation der Hydrierungsprodukte a) und b) mit Chromsäure/Aceton

Die Oxydationen wurden, wie bei der Darstellung von XVI beschrieben, vorgenommen.

1. Oxydation des nach a) erhaltenen Hydrierungsproduktes: Eingesetzt 5 g; erzielt 3.4 g nach Destillation bei 110°/36 Torr im Kugelrohr. Ein Semicarbazon konnte nicht erhalten werden.

2. Oxydation des nach b) erhaltenen Hydrierungsproduktes: Eingesetzt 3 g, erzielt 1.8 g nach Destillation des Oxydationsproduktes bei 120–125°/40 Torr im Kugelrohr. Auch in diesem Fall konnte kein Semicarbazon erhalten werden.

Katalytische Hydrierung von XIIIc, evtl. im Gemisch mit XIIc: Die Hydrierung erfolgte wie bei der Darstellung von XV beschrieben, nur fand an Stelle von Eisessig absolut. Äthanol als Lösungsmittel Verwendung.

8 g der 3. Fraktion des Tetrahydropyranyläthers (S. 860) wurden in 18 ccm absolut. Äthanol gelöst und mit 800 mg Platinoxyd katalytisch hydriert. In 2 Stdn. wurden 1345 ccm Wasserstoff aufgenommen (1504 ccm theoret.). Nach der Aufarbeitung wurde das Hydrierungsprodukt bei 130°/10⁻² Torr im Kugelrohr destilliert. Ausb. 7.2 g.

Oxydation des vorstehenden Hydrierungsproduktes aus XIIIc nach Sarett und Mitarb.⁴⁾: 6 g des obigen Hydrierungsproduktes wurden in 30 ccm absolut. Pyridin gelöst und tropfenweise unter Eiskühlung mit einer Suspension des Chromtrioxyd/Pyridin-Komplexes (hergestellt aus 1.65 g Chromtrioxyd und 25 ccm absolut. Pyridin) versetzt. Nach beendetem Eintropfen wurde noch 3 weitere Stdn. gerührt und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach der wie üblich erfolgten Aufarbeitung wurde das Oxydationsprodukt bei 130°/10⁻² Torr im Kugelrohr destilliert. Ein Semicarbazon konnte nicht erhalten werden.