

HANS HERLOFF INHOFFEN, GERHARD QUINKERT und SIEGISMUND SCHÜTZ

Studien in der Vitamin D-Reihe, XXIII¹⁾

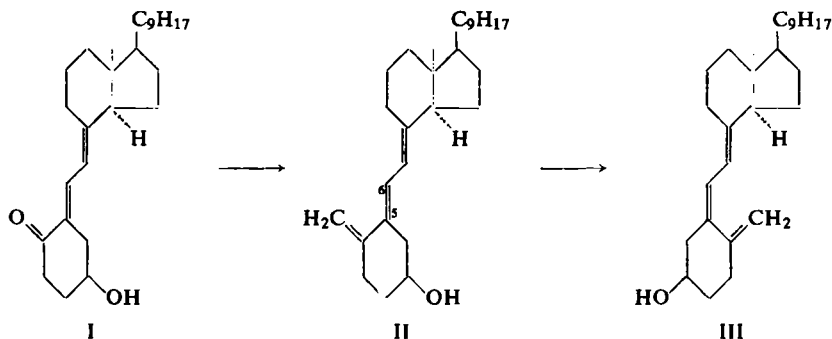
AUFBAU DES *trans*-HYDRINDAN-KETONS AUS VITAMIN D₃ ZUM VINYLOGEN ALDEHYD

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig

(Eingegangen am 21. März 1957)

Durch Wittig-Reaktion des *trans*-Hydrindan-ketons aus Vitamin D₃ mit dem Ylen aus Allylbromid wurde eine Butadien-Verbindung erhalten, die sich durch partielle Ozonisierung der endständigen Doppelbindung mit anschließender reduktiver Spaltung durch Lithiumalanat sowie nachfolgende Mangandioxyd-Oxydation in den bekannten vinylogen Aldehyd überführen ließ.

Das verzweigte Problem der Vitamin D-Synthese konnte in letzter Zeit dadurch vereinfacht werden, daß es endlich gelang, das Triensystem des Vitamins D₂ partial-synthetisch aufzubauen. Erstens ließ sich das 5,6-*trans*-Vitamin D₂²⁾ (II) (als C-3-Epimeren-Gemisch) durch Wittig-Reaktion zwischen dem 5,6-*trans*-C₂₇-Keton (I) und Triphenylphosphin-methylen darstellen, I → II, und zweitens gelang es, das (am C-3 einheitliche) 5,6-*trans*-Vitamin D₂ (II) durch UV-Licht zum 5,6-*cis*-Vitamin D₂³⁾ (III) zu isomerisieren.



Zum Aufbau des 5,6-*trans*-C₂₇-Ketons (I) seinerseits war der Aldehyd IVb (7,8-*trans*) erforderlich, den man nach HEILBRON aus Vitamin D₂ (III) durch Abbau gewinnen kann⁴⁾ und der durch eine Aldolkondensation mit 4-Hydroxy-cyclohexanon in das 5,6-*trans*-C₂₇-Keton (I) übergeführt wird⁵⁾.

¹⁾ XXII. Mitt.: H. H. INHOFFEN, Angew. Chem. **69**, 236 [1957]; XXI. Mitt.: H. H. INHOFFEN, G. QUINKERT, S. SCHÜTZ, D. KAMPE und G. F. DOMAGK, Chem. Ber. **90**, 664 [1957].

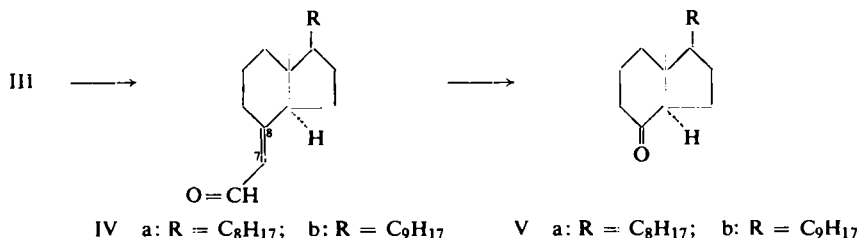
²⁾ H. H. INHOFFEN, J. KATH, W. STICHERLING und K. BRÜCKNER, Angew. Chem. **67**, 276 [1955]; Liebigs Ann. Chem. **603**, 25 [1957].

³⁾ H. H. INHOFFEN, G. QUINKERT und H.-J. HESS, Naturwissenschaften **44**, 11 [1957].

⁴⁾ J. M. HEILBRON, K. M. SAMANT und F. S. SPRING, Nature [London] **135**, 1072 [1935]; J. M. HEILBRON, R. N. JONES, K. M. SAMANT und F. S. SPRING, J. chem. Soc. [London] **1936**, 905; A. WINDAUS und U. RIEMANN, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **274**, 206 [1942].

⁵⁾ H. H. INHOFFEN, K. BRÜCKNER und R. GRÜNDEL, Chem. Ber. **87**, 1 [1954].

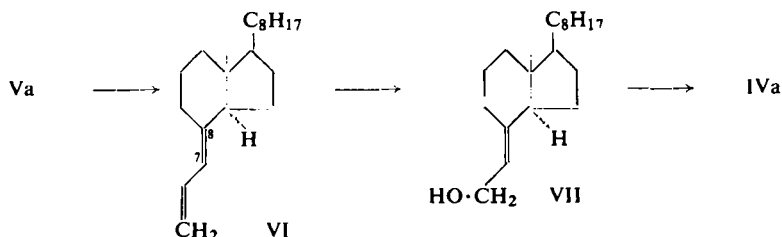
Somit hat sich das Syntheseproblem auf den Aldehyd IV reduziert. Der Gesamtaufbau der Vitamine D kann nun nach Art der modernen Formal-Synthesen durch eine neue Relais-Substanz weiter vereinfacht, d. h. dem Endziel näher gebracht werden. Es sind nämlich außer den Abbau-Aldehyden der beiden Vitamin D-Reihen noch die Abbau-Ketone (Hydrindan-ketone) bekannt, die durch weitergehende Oxydation entstehen⁶⁾, IV \rightarrow V



Es ist ohne weiteres einleuchtend, daß bei unserer Arbeitsrichtung die Abbau-Ketone (V) als das restliche Syntheseproblem übrigbleiben, wenn das Teilproblem der Umwandlung der Abbau-Ketone in die Abbau-Aldehyde vorweg gelöst werden könnte. Bezüglich der anschließenden Beschreibung unseres Reaktionsweges ist noch zu bemerken, daß wir zunächst aus Zweckmäßigkeitsgründen von der D₂-Reihe mit der ungesättigten, methylverzweigten Seitenkette C₉H₁₇ (b) auf die D₃-Reihe mit der gesättigten, niederhomologen Seitenkette C₈H₁₇ (a) umgeschaltet haben.

Das *trans*-Hydrindan-keton (Abbau-Keton) Va von BROCKMANN⁶⁾ wurde zunächst nach WITTIG⁷⁾ mit dem Ylen aus Allylbromid kondensiert und das Butadien-Derivat VI in einfacher Weise erhalten. Wir konnten uns hierbei auf unseren kürzlichen Befund stützen, daß die *trans*-Struktur der Hydrindan-ketone bei Wittig-Reaktionen erhalten bleibt⁸⁾. Wegen der unsymmetrischen Struktur des eingesetzten Ketons sollte grundsätzlich die Bildung zweier *cis,trans*-isomerer Reaktionsprodukte möglich sein. Zur Zeit haben wir anscheinend das 7.8-*trans*-Isomere in Händen, was mit einer stärkeren sterischen Behinderung der intermediären Komplexverbindung durch den ankondensierten 5-Ring gedeutet werden kann.

Das Butadien-Derivat VI enthält ein überzähliges Kohlenstoffatom, das sich unter gleichzeitiger Erzeugung der benötigten funktionellen Gruppe durch eine partielle



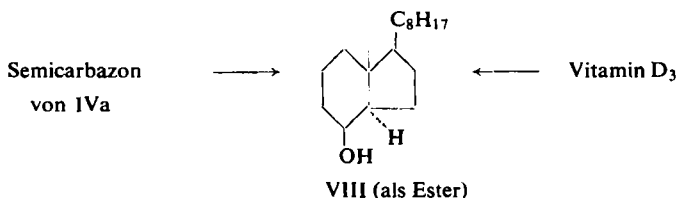
⁶⁾ A. WINDAUS und W. GRUNDMANN, Liebigs Ann. Chem. **524**, 295 [1936]; H. BROCKMANN und A. BUSSE, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **256**, 252 [1938].

⁷⁾ G. WITTIG und U. SCHÖLLKOPF, Chem. Ber. **87**, 1318 [1954].

⁸⁾ H. H. INHOFFEN, G. QUINKERT, S. SCHÜTZ, D. KAMPE und G. F. DOMAGK, Chem. Ber. **90**, 664 [1957].

Ozonisierung der endständigen Doppelbindung eliminieren läßt. Es hat sich hierbei als zweckmäßig herausgestellt, das Ozonid mit LiAlH_4 reduktiv aufzuspalten und den ungesättigten Alkohol VII im Rohzustand mittels Mangandioxyds⁹⁾ zum α,β -ungesättigten Aldehyd (IVa) weiter zu oxydieren.

Der so partialsynthetisch gewonnene Aldehyd (IVa) wie auch sein Semicarbazon erwiesen sich durch Analyse, UV- und IR-Spektrum sowie Schmp. und Misch-Schmp. einwandfrei als identisch mit dem aus Vitamin D_3 bereiteten Abbau-Aldehyd. Außerdem haben wir das Semicarbazon des ungesättigten Aldehyds nochmals dem Ozonabbau unterworfen und nach reduktiver Aufspaltung sowie Veresterung den von uns kürzlich beschriebenen Ester des *trans*- C_{18} -Alkohols⁸⁾ VIII gewonnen, womit noch einmal die unveränderte *trans*-Struktur des C,D-Systems bewiesen werden konnte; die Ausbeute war hier allerdings sehr gering.



Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT sowie der Fa. E. MERCK AG., Darmstadt, und den FARBENFABRIKEN BAYER, Werk Elberfeld, spreche ich für die gewährte Unterstützung meinen Dank aus.

H. H. I.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Wittig-Reaktion sowie die Mangandioxyd-Oxydation wurden unter Stickstoff ausgeführt.

Allyliden-Verbindung VI: 7.7 g staubfeines *Allyl-triphenylphosphoniumbromid* wurden zu einer äther. *Lithiumbutyl-Lösung* (30 ccm = 32.3 mg akt. Li) gegeben und die Mischung anschließend 2 Stdn. im verschlossenen Gefäß gerührt. Danach gab man eine Lösung von 3.84 g *trans-Hydrindan-ke-ton Va* in 60 ccm absol. Äther hinzu. Das vorher rote Reaktionsgemisch hellte sich auf und wurde bei weiterem Rühren langsam gelb, wobei ein weißer Niederschlag ausfiel. Nach 48stdg. Rühren bei Zimmertemp. wurde das Gemisch in 400 ccm Äther aufgenommen, vom ausgefallenen Niederschlag abfiltriert und mit Äther nachgewaschen. Die ätherische Lösung wurde mit 40 ccm 5-proz. Salzsäure ausgeschüttelt und danach mit Natriumhydrogencarbonat und Wasser neutralisiert. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und dem Abdampfen des Lösungsmittels verblieben 4.6 g Rückstand. Dieses Rohprodukt wurde in Petroläther/Benzol gelöst und an Al_2O_3 (stand. nach Brockmann) chromatographiert. Das gewünschte *Dien VI* ließ sich mit Petroläther eluieren. Das erhaltene, wasserhelle Öl, 1.64 g, hatte im UV Absorptionsmaxima bei 233 $\text{m}\mu$ (24400) und 240 $\text{m}\mu$ (26000) sowie einen Haltepunkt bei 248 $\text{m}\mu$ (15500), ferner charakteristische Doppelbindungs-Banden im IR bei 1642, 1592, 982, 894 cm^{-1} .

$\text{C}_{21}\text{H}_{36}$ (288.5) Ber. C 87.42 H 12.58 Gef. C 87.73 H 12.24

Partielle Ozonisierung von VI: 1.027 g *Dien VI* wurden in 40 ccm absol. Petroläther gelöst und bei -10° 157.4 mg *Ozon* durchgeleitet. Die Ozonidlösung wurde tropfenweise unter

⁹⁾ J. ATTENBURROW, A. F. B. CAMERON, H. J. CHAPMAN, R. M. EVANS, B. A. HEMS, A. B. A. JANSEN und T. WALKER, J. chem. Soc. [London] 1952, 1094.

Rühren und Eiswasserkühlung zu einer Suspension von 600 mg LiAlH_4 in 50 ccm absol. Petroläther zugegeben und über Nacht bei Zimmertemp. gerührt. Anschließend ließ man 10 ccm Essigester hinzutropfen, wobei mit Eiswasser gekühlt und gerührt wurde; schließlich wurde mit verd. Schwefelsäure zerlegt. Nach der üblichen Aufarbeitung mit Äther erhielt man 835 mg eines hellgelben Öls (*VII*), das noch das UV-Spektrum der Ausgangsverbindung VI aufwies; die Extinktion des Hauptmaximums (240 m μ) betrug 2500 (9.6% Ausgangsprodukt).

Mangandioxyd-Oxydation zum Aldehyd IVa: Das bei der Ozonisierung gewonnene Rohprodukt von *VII*, 835 mg, wurde in 100 ccm absol. Petroläther gelöst und in einem verschlossenen Gefäß unter Stickstoff über Nacht mit 8.5 g Mangandioxyd geschüttelt. Danach wurde abfiltriert und das Mangandioxyd gut mit absol. Petroläther gewaschen. Nach dem Abddestillieren des Lösungsmittels verblieben 653 mg eines leicht gelb gefärbten Öls (*IVa*), das im UV bei 236 m μ (16000) (in Petroläther) absorbierte. Bei einem weiteren Ansatz betrug die Extinktion 18500.

Die Semicarbazonfällung brachte 505 mg rohes Aldehydsemicarbazon. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol lag der Schmp. bei 217.5–219° (350 mg). Eine Probe wurde mehrmals aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 219–220°. Der Misch-Schmp. mit dem durch Abbau aus dem natürlichen Vitamin D_3 gewonnenen Abbau-Aldehyd-semicarbazon lag bei 220–221°; das Vergleichspräparat schmolz bei 220–221.5°.

Die beiden verglichenen Semicarbazone gaben das gleiche IR-Spektrum und stimmten auch in weiteren physikalischen Daten gut überein (vgl. Tabelle).

$\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{ON}_3$ (347.5)	Ber. C 72.57	H 10.73	N 12.09
	Gef. C 71.78, 73.20	H 10.56, 10.52	N 12.47, 9.85

Semicarbazone der Aldehyde IVa	Schmp.	(CHCl_3) [α] _D ²⁰	UV (CHCl_3) λ	ϵ
nach BROCKMANN ⁶⁾	229–230°	+ 132.8°	275 m μ	33900
durch Abbau gewonnen	220–221.5°	+ 148.2°	276 m μ	34100
partialsynthetisch dargestellt	219–220°	+ 145.5°	276 m μ	35000

Ozonabbau des Semicarbazons von IVa: 217 mg Semicarbazon von *IVa* wurden in 40 ccm absol. Tetrahydrofuran gelöst und bei 0° 139.5 mg Ozon durchgeleitet. Die mit Ozon behandelte Lösung ließ man unter Rühren und Eiswasserkühlung zu einer Suspension von 600 mg LiAlH_4 in 50 ccm absol. Äther zutropfen. Anschließend wurde 30 Min. zum Sieden erhitzt und danach unter Eiswasserkühlung 10 ccm Essigester tropfenweise zugegeben. Schließlich wurde mit verd. Schwefelsäure zerlegt, ausgeäthert, die ätherischen Auszüge neutralisiert, getrocknet und der Äther abgezogen. Es verblieb ein leicht gelb gefärbtes, zähes Öl, 166 mg, das i. Hochvak. im Kugelrohr destilliert wurde, Sdp._{0.001} 120–135°. Das Destillat, 140 mg, ein wasserhelles Öl, wurde mit 190 mg 3.5-Dinitrobenzoylchlorid in 25 ccm absol. Pyridin 2 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt und über Nacht stehengelassen. Danach wurde auf Eiswasser-Hydrogencarbonat gegossen und mehrmals ausgeäthert, die vereinigten ätherischen Auszüge mit verd. Schwefelsäure bis zur deutlich sauren Reaktion ausgeschüttelt, schließlich mit Natriumhydrogencarbonat sowie Wasser neutral gewaschen und nach dem Trocknen das Lösungsmittel abdestilliert. Es verblieben 118 mg Rückstand, die in Aceton-Methanol gelöst wurden. Nach dem Anspritzen mit Wasser kristallisierten etwa 5 mg aus, die man aus Petroläther umkristallisierte. Das gewonnene Produkt vom Schmp. 162–163° (*Ester von VIII*) wurde mit dem 3.5-Dinitrobenzoat des C_{18} -trans-Alkohols⁸⁾ vom Schmp. 163° verglichen, das durch Ozonisierung aus Vitamin D_3 gewonnen worden war; der Misch-Schmp. ergab keine Depression.