

stability when n is increased from 2 to 4, where an almost constant value is reached which does not alter anymore to an appreciable extent by a further increase of the chain length n . The mercury complexes behave exceptionally. Replacement of one or two CH_2 -groups in the chain connecting the two nitrogens by $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, and $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ increases the complex stability to a great extent if new 5-membered chelate rings can be formed by coordination of this heteroatom.

Zürich, Chemisches Institut der Universität und
Laboratorium für Anorganische Chemie der ETH.

200. Untersuchungen über den sterischen Verlauf säurekatalysierter Cyclisationen bei terpenoiden Polyenverbindungen.

2. Mitteilung¹⁾.

Dimerisation von (\pm) -1-Methylen-5,5,8a-trimethyl-trans-2-decalon (Totalsynthese von $(+)$ -(8*S*,8'*S*)-Onoceran-8,8'-diol)²⁾

von E. Romann, A. J. Frey, P. A. Stadler und A. Eschenmoser.

(27. VIII. 57.)

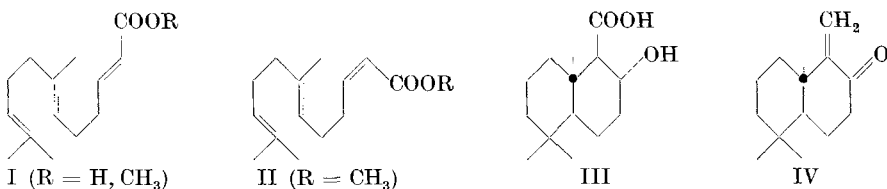
In der vorangehenden Arbeit dieser Reihe¹⁾ ist gezeigt worden, dass die säurekatalysierte Cyclisation der stereoisomeren Triensäuren I und II (bzw. deren Methylester) unter bestimmten Reaktionsbedingungen sowohl in struktureller als auch in sterischer Hinsicht weitgehend selektiv verläuft und in vergleichsweise hohen Ausbeuten (bis zu 70 % im Falle $\text{I} \rightarrow \text{III}$) zu entsprechenden Derivaten des trans-Decalins führt. Dieses Resultat interessiert vorab als Teilergebnis von Untersuchungen über den sterischen Verlauf säurekatalysierter Cyclisationen von derartigen Polyenverbindungen; darüber hinaus beanspruchen die auf solche Weise relativ leicht zugänglichen bicyclischen Verbindungen ein zusätzliches Interesse vom präparativen Standpunkt aus, indem sie sich als potentielle Ausgangsstoffe für synthetische Arbeiten auf dem Gebiete der Di- und Triterpene geradezu aufdrängen.

Die synthetische Erschliessung dieser Naturstoffklassen ist neulich in verschiedenen Laboratorien in Gang gekommen. Abgesehen von den traditionellen Zielsetzungen organisch-chemischer Natur-

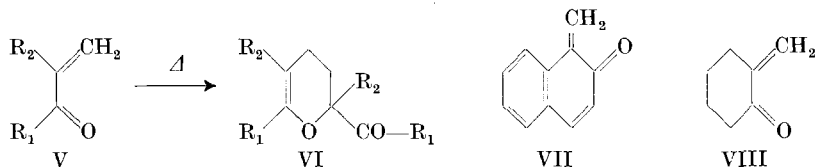
¹⁾ 1. Mitteilung: P. A. Stadler, A. Nechvatal, A. J. Frey & A. Eschenmoser, *Helv.* **40**, 1373 (1957).

²⁾ Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit waren Gegenstand eines am XVI. Internationalen Kongress für reine und angewandte Chemie in Paris, 17. — 24. Juli 1957, gehaltenen Vortrages (vgl. Referatenband II, S. 241).

stoffsynthesen interessieren solche Versuche nicht zuletzt im Hinblick darauf, dass heute auf dem Gebiete der cyclischen Terpenverbindungen die wahrscheinlichen strukturellen Variationen der Kohlenstoffgerüste auf Grund eines umfassenden Tatsachenmaterials und bewährter biogenetischer Arbeitshypothesen bereits weitgehend voraussehbar geworden sind und demzufolge die diesbezüglichen Voraussetzungen für die Möglichkeit einer gezielten synthetischen Bearbeitung konstitutionsanalytischer Probleme auf diesem Gebiete des öfters gegeben sein dürften.



Von den verschiedenen synthetischen Möglichkeiten, die der eingangs erwähnten bicyclischen Hydroxysäure III innewohnen, hat uns vor allem – und dies besonders vom methodischen Standpunkt aus – die Dimerisation des aus III voraussichtlich leicht zugänglichen (\pm)-1-Methylen-5,5,8a-trimethyl-trans-2-decalons (IV) interessiert. Es ist bereits seit längerer Zeit bekannt, dass Methylenketone dieses Strukturtypus unter gewissen konstitutionellen Voraussetzungen einheitlich nach dem allgemeinen Schema V \rightarrow VI ablaufende Dimerisationsreaktionen einzugehen vermögen. Dieser Reaktionstypus war wohl erstmals von *R. Pummerer & E. Cherbuliez*³⁾ anlässlich ihrer



Versuche zur Darstellung des sehr unbeständigen 1-Methylen-1,2-naphthoquinons (VII) erkannt worden; er wurde dann später von *C. Mannich*⁴⁾ bei dem ebenfalls sehr leicht dimerisierenden 2-Methylen-cyclohexanon (VIII) wieder angetroffen und ist in der Folge an weiteren Beispielen besonders von *K. Alder* und Mitarb.⁵⁾ experimentell bearbeitet worden. Als bemerkenswerte Spezialfälle von Dien-

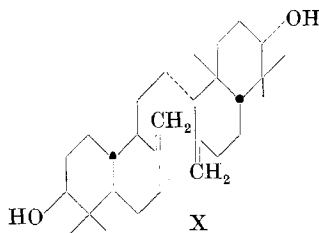
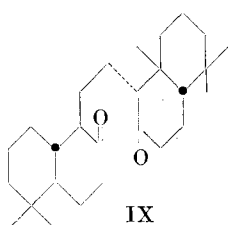
³⁾ *R. Pummerer & E. Cherbuliez*, Ber. deutsch. chem. Ges. **52**, 1392 (1919); vgl. auch *K. Fries & E. Braudes*, Liebigs Ann. Chem. **542**, 48 (1939).

⁴⁾ *C. Mannich*, Ber. deutsch. chem. Ges. **74**, 557 (1941); vgl. auch *C. Mannich & R. Braun*, *ibid.* **53**, 1874 (1920); *K. Dimroth, K. Resin & H. Zetzsch*, *ibid.* **73**, 1399 (1940); *C. Mannich*, *ibid.* **74**, 554 (1941).

⁵⁾ *K. Alder, H. Offermanns & E. Rüden*, Ber. deutsch. chem. Ges. **74**, 905, 920, 926 (1941).

reaktionen⁵⁾ haben diese Dimerisationsvorgänge zwar seit jeher ein gewisses theoretisches Interesse beansprucht – in ihrem strukturellen Verlauf kam ehemals sehr deutlich die Unzulänglichkeit der formalen Versuche zum Ausdruck, den Verlauf von Dienreaktionen pauschal mit Hilfe eines sog. „polaren Reaktionsschemas“ zu interpretieren⁶⁾ – sie scheinen jedoch unseres Wissens bisher keine methodische Anwendung im Rahmen eines gezielten Aufbaus alicyclischer Systeme gefunden zu haben⁷⁾.

Die Übertragung des Reaktionsschemas $V \rightarrow VI$ auf das Methylenketon IV führt zu einer spiropentacyclischen Struktur, die das Kohlenstoffgerüst des Bisnor-onocerandions IX aufweist, einer Verbindung, welche sich in konstitutionell eindeutiger Weise von der erst kürzlich aufgeklärten Triterpenverbindung α -Onocerin⁸⁾ (X) (α -Onoceradienol) ableitet.



Untersuchungen über synthetische Zugänge zur Onocerinstruktur sind in letzter Zeit von mehreren Arbeitsgruppen in Angriff genommen worden⁹⁾. Kürzlich sind denn auch vorläufige Mitteilungen von *D. Elad & F. Sondheimer*^{9d)}, sowie von *E. J. Corey & R. R. Sauers*^{9e)} erschienen, in denen über die Bereitung eines (\pm)-Bis-nor-onocerans^{9d)}, bzw. über eine Synthese des (+)- α - und (+)- β -Onoceradiens und des (+)-Pentacyclosqualens^{9e)} („ γ -Onoceren“) berichtet wird.

Der Versuch, das Kohlenstoffgerüst des Onocerins mit Hilfe der erwähnten Dimerisationsreaktion aufzubauen, schien uns gegenüber anderen Methoden ganz besonders vom stereochemischen Standpunkt

⁶⁾ Vgl. z. B. *C. W. Smith, D. G. Norton & S. A. Ballard, J. Amer. chem. Soc.* **73**, 5273 (1951).

⁷⁾ Es ist hingegen bemerkenswert, dass einer als „Aratison“ bezeichneten, aus pflanzlichem Material isolierten Substanz $C_{20}H_{28}O_2$ nach Untersuchungen von *T. Takemoto & T. Nakajima* (*Chem. Abstr.* **50**, 5579 (1956)) die Struktur eines dimeren *l*-Pino-carvons zukommt.

⁸⁾ a) *D. H. R. Barton & K. H. Overton, J. chem. Soc.* **1955**, 2639. b) *K. Schaffner, R. Viterbo, D. Arigoni & O. Jeger, Helv.* **39**, 174 (1956). c) *J. D. Cocker & T. G. Halsall, J. chem. Soc.* **1956**, 4262.

⁹⁾ a) *F. E. King, C. F. Ritchie & C. J. Timmons, Chemistry and Ind.* **1956**, 1230; *XVI. Int. Kongress für reine und angew. Chemie*, Referatenband II, S. 244. b) *J. D. Cocker & T. G. Halsall, Chemistry and Ind.* **1956**, 1275; *J. chem. Soc.* **1957**, 3441; *XVI. Int. Kongress für reine und angew. Chemie*, Referatenband II, S. 242. c) *D. Elad & F. Sondheimer, Bull. Research Council Israel*, **5 A**, 269 (1956). d) *D. Elad & F. Sondheimer, Proc. chem. Soc.* **1957**, 206. e) *E. J. Corey & R. R. Sauers, J. Amer. chem. Soc.* **79**, 3925 (1957). — Wir danken Prof. *F. Sondheimer* sowie Prof. *E. J. Corey* für die Überlassung ihrer Manuskripte vor Erscheinen der unter d) bzw. e) zitierten Publikationen.

aus attraktiv zu sein¹⁰⁾. Bei der Dimerisation von racemischem Methylenketon IV ist die Bildung von insgesamt vier stereoisomeren, spirocyclischen Dimerisationsprodukten XI–XIV (vgl. Schema a) möglich. Unter der Voraussetzung, dass auf diese Reaktion die heute bezüglich des Ablaufs von *Diels-Alder*'schen Diensynthesen gültigen Vorstellungen¹¹⁾ anwendbar sind, lassen sich für einen kinetisch kontrollierten Reaktionsablauf folgende Voraussagen machen: Für jedes der vier stereoisomeren Dimerisationsprodukte XI–XIV sind je zwei konstellationsisomere Dimerisations-Übergangszustände zu betrachten, von denen jeweils der eine einer sog. „endo“- und der andere einer „exo“-Anordnung (vgl. Fig. 1) entspricht.

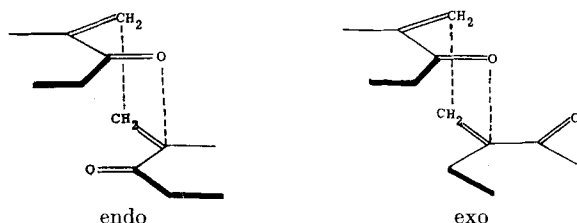


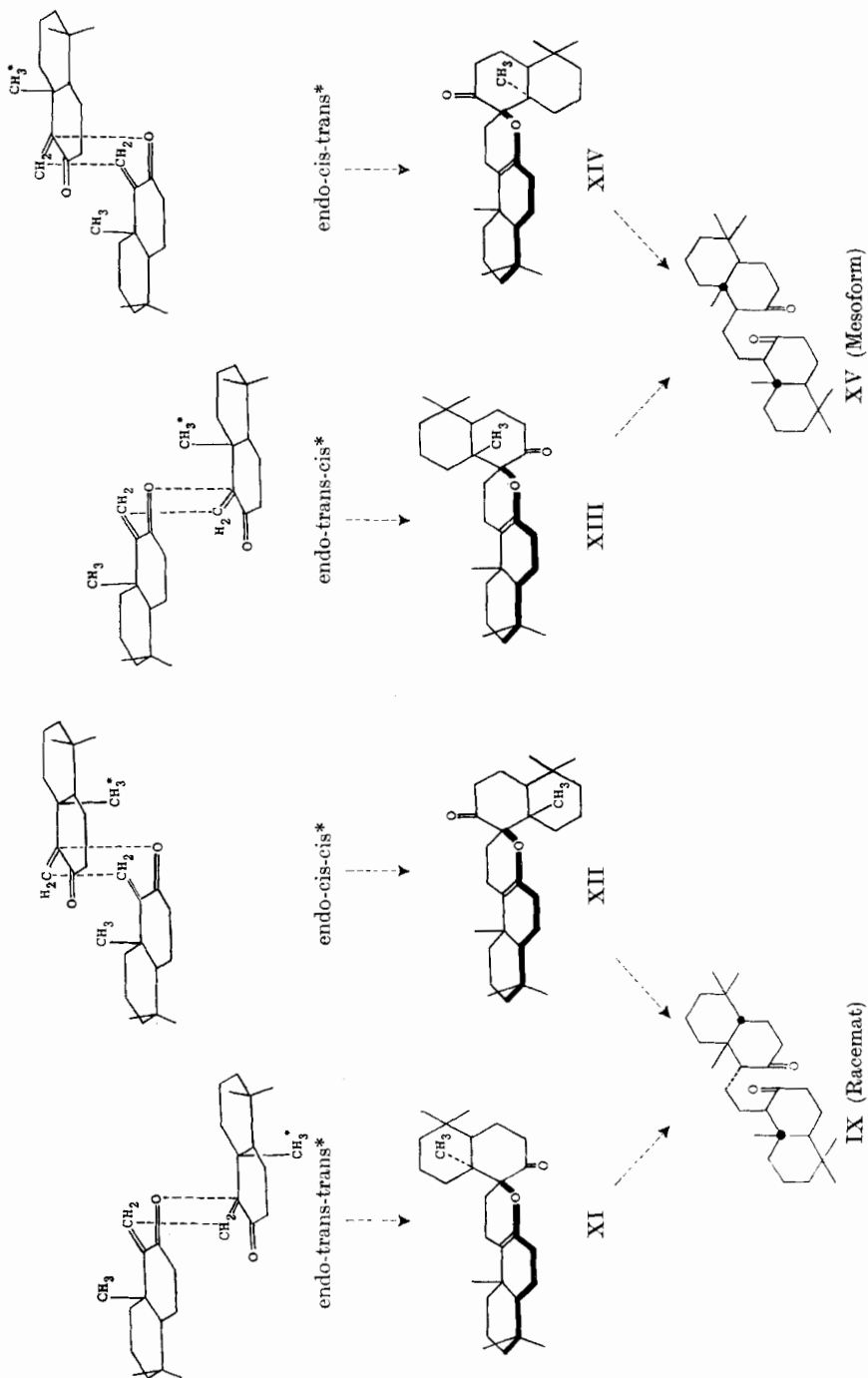
Fig. 1.

Zieht man bezüglich des elektronischen Faktors die bei Diensynthesen gewonnenen Erfahrungen heran (*Alder*'sche Regel von der „maximalen Akkumulation der π -Bindungen“¹¹⁾), so sind die endo-Konstellationen als bevorzugt anzunehmen; Modellbetrachtungen zeigen überdies, dass die exo-Formen auch hinsichtlich des sterischen Faktors durchwegs ungünstiger sein dürften. Die demnach vorzugsweise in Betracht fallenden, vier möglichen endo-Konstellationen sind im Schema a angedeutet. Diese vier Reaktionswege lassen sich des weitern in sterischer Hinsicht differenzieren: als Quelle unterschiedlicher sterischer Hinderung ist im besonderen die anguläre Methylgruppe in dem Sinne anzunehmen, dass jene Reaktionswege, bei welchen der Additionsvorgang *cis* zu dieser Methylgruppe erfolgt, als sterisch stärker behindert erscheinen als jene mit entsprechender *trans*-Addition. Da sich – und dies wiederum auf Grund von Modellbetrachtungen – eine solche Hinderung in der „en“-Komponente (Addition in α -Stellung zur Methylgruppe CH_3^*) stärker auswirken dürfte als in der „exon“-Komponente (Addition in β -Stellung zur

¹⁰⁾ Das stereochemische Hauptproblem einer von racemischen Komponenten ausgehenden, offensichtlich durch Kupplung geeigneter *trans*-Decalinderivate durchzuführenden Synthese der Onocerinstruktur besteht in der Anwendung einer solchen Kupplungsreaktion, welche die racemische Form des Onoceringerüsts gegenüber der Mesoform bevorzugt entstehen lässt. Eine derartige Schwierigkeit fällt naturgemäss hinweg, wenn von einer entsprechenden, optisch aktiven Komponente ausgegangen wird, wie dies übrigens in der Synthese von *E. J. Corey & R. R. Sauers*^{9e)} der Fall ist.

¹¹⁾ *K. Alder & G. Stein*, *Angew. Chemie* **50**, 510 (1937); *K. Alder*, *Liebigs Ann. Chem.* **571**, 157 (1951).

Schema a.



Methylgruppe CH_3), kann von diesem Gesichtspunkt aus bezüglich der relativen Reaktionsgeschwindigkeiten folgende Sequenz erwartet werden:



Als Hauptprodukt einer unter Bedingungen der kinetischen Kontrolle durchgeführten Dimerisation wäre demnach von den vier Isomeren XI–XIV die Verbindung XI zu erwarten, bei welcher die relative räumliche Lage der beiden angulären Methylgruppen derjenigen im eingangs erwähnten racemischen Diketon IX entspricht. Die damit gerechtfertigte Hoffnung, dass sich die Dimerisation des Methylenketons IV als einen stereoselektiven Zugang zur Onocerinstruktur erweisen würde, hat sich bei den nachfolgend zu beschreibenden experimentellen Versuchen im wesentlichen erfüllt.

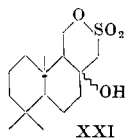
Zur Darstellung des Methylenketons IV ging man vom kristallisierten β -Ketoester XVI aus, dessen Reduktion mit LiAlH_4 zum Diol XVII bereits früher¹⁾ beschrieben worden war. Durch Umsetzung mit einer molaren Menge Mesylchlorid in Pyridin liess sich dieses Diol an der primären Hydroxylgruppe in hoher Ausbeute partiell mesylieren. Das durch Oxydation des Hydroxymesylats XVIII mit Chromsäure gewonnene Ketomesylat XIX ging bei Behandlung mit Natriummethylat¹³⁾ praktisch quantitativ in das gesuchte Methylenketon IV über, welches als ein im Hochvakuum destillierbares Öl erhalten wurde ($\lambda_{\text{max}} = 225\text{--}227 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 3000$); IR.-Banden bei 3100 (w), 1693 (s), 1615 (s) und $885/873$ (s) cm^{-1}); es ist durch sein bei 183° schmelzendes 2,4-Dinitro-phenylhydrazon charakterisiert.

Die fast ausschliessliche Bildung des Diols XVII bei der Reduktion von XVI mit LiAlH_4 ist eine Folge der Tatsache, dass der β -Ketoester XVI sowohl in festem als auch gelöstem Zustand als reine Ketoform vorliegt¹⁾. Unterwarf man den Ketoester vorgängig der Reduktion zwecks Überführung ins Natrium-Enolat einer Be-

¹²⁾ Die Bezeichnungen trans/cis bzw. trans*/cis* haben hier folgende Bedeutung: trans (cis): trans-(bzw. cis)-Addition bezüglich der angulären Methylgruppe (CH_3) in der „enon“-Komponente.

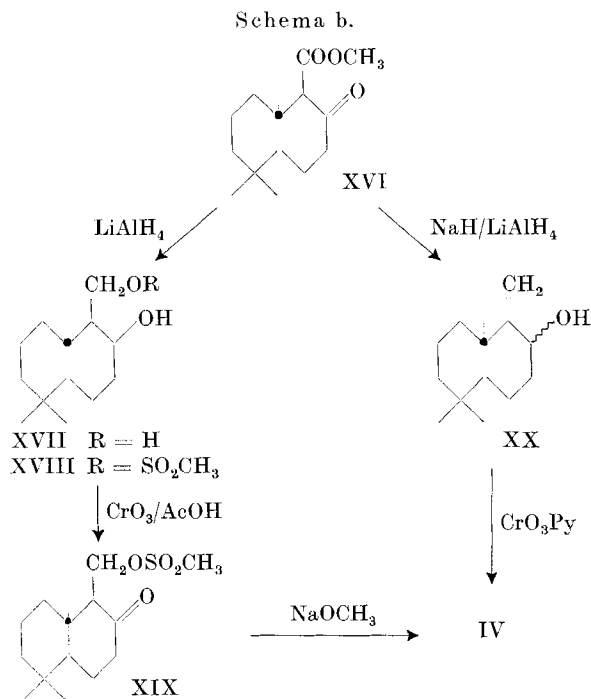
trans* (cis*): trans-(bzw. cis)-Addition bezüglich der angulären Methylgruppe (CH_3 *) in der „en“-Komponente.

¹³⁾ Bei der Umsetzung des Ketomesylats XIX mit K-tert.-Amylat in Äther-Benzol bildeten sich nur untergeordnete Mengen des Methylenketons; hingegen liess sich aus dem dabei entstandenen Reaktionsgemisch eine Verbindung $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{S}$ (Smp. 157°) isolieren,



deren IR.-Spektrum (vgl. exp. Teil) mit der Konstitution XXI vereinbar ist. Die Bildung eines derartigen Produkts wäre in Anbetracht der im Vergleich zu Methylat höheren Basizität und grösserer Raumbeanspruchung von tert.-Amylat nicht unplausibel.

handlung mit NaH , so entsprach das Reaktionsbild erwartungsgemäss eher den bei der Reduktion von enolisierten β -Ketoestern¹⁴⁾ gemachten Beobachtungen: man erhielt ein vorerst öliges Reaktionsgemisch, aus welchem sich durch Chromatographie an Aluminiumoxyd in Ausbeuten von rund 35% ein kristallisierter ungesättigter Alkohol $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}$ der Konstitution XX¹⁵⁾ abtrennen liess. Oxydation desselben mit Chromtrioxyd in Pyridin führte zum Methylenketon IV, womit ein zweiter Weg zur Darstellung dieser Verbindung gefunden war, der sich allerdings gegenüber dem ersten als präparativ weniger ergiebig erwies.

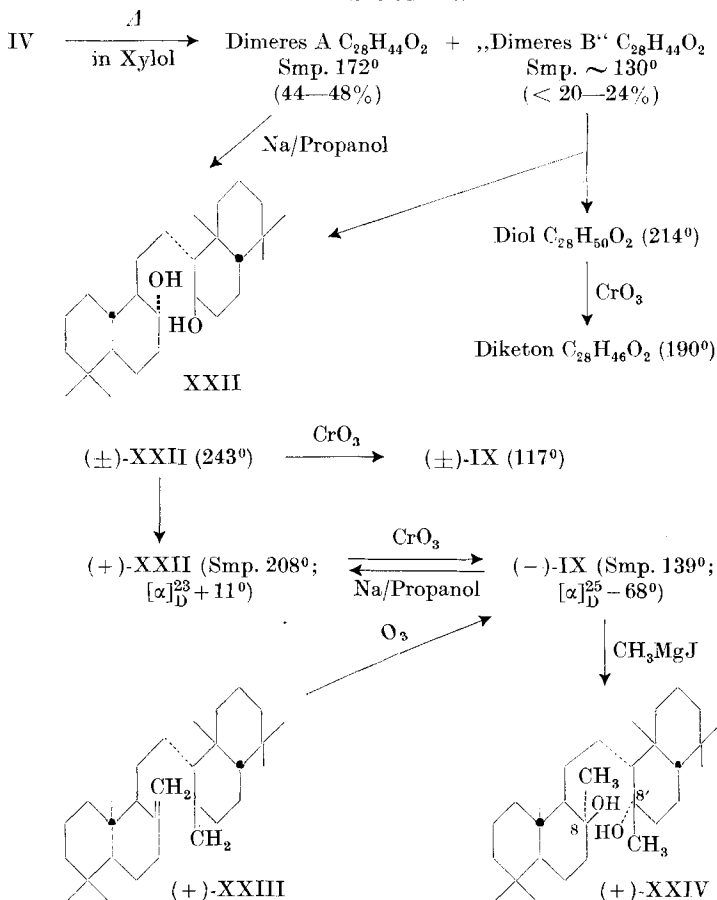


Im Reaktionsschema c sind die Ergebnisse der am Methylenketon IV angestellten Dimerisationsversuche sowie der nachfolgend zur Synthese des im Titel genannten (+)-Onoceran-8,8'-diols (XXIV) durchgeführten Reaktionen zusammengestellt.

¹⁴⁾ A. S. Dreiding & J. A. Hartman, J. Amer. chem. Soc. **75**, 939, 3723 (1953); V. M. Mićović & M. Lj. Mihailović, Bull. soc. chim. Belgrade **19**, 329 (1953).

¹⁵⁾ Die relative Konfiguration der Hydroxylgruppe in dieser Verbindung wurde bisher noch nicht bestimmt. Wir neigen der Ansicht zu, dass wahrscheinlich die äquatoriale, d. h. bezüglich der angularen Methylgruppe die trans-Lage vorliegt (vgl. den Verlauf der Reduktion gewisser α,β -ungesättigter Steroidketone mit LiAlH_4 : E. J. Becker & E. S. Wallis, J. org. Chem. **20**, 353 (1955); D. N. Jones, J. R. Lewis, C. W. Shoppee & G. H. R. Summers, J. chem. Soc. **1955**, 2876.

Schema c.



Erhitzen des Methylenketons in Xylol-Lösung bei Reaktionstemperaturen von $90-130^0$ während 24 Std. führte in durchschnittlich 70% betragenden Ausbeuten zu einem kristallisierten Reaktionsprodukt, aus welchem sich durch Kristallisation aus Aceton eine bei 172^0 schmelzende Hauptkomponente $C_{28}H_{44}O_2$ (Dimeres A) abtrennen liess. Die Verbindung zeigte in ihrem IR.-Spektrum die für ein Dimeres des eingangs formulierten Strukturtypus zu erwartenden Banden bei 1715 und 1685 cm^{-1} (vgl. Fig. 2 im exp. Teil). Die als leichtlösliches Nebenprodukt anfallende, im Reaktionsschema c als „Dimeres B“ bezeichnete Substanz (Smp. $\sim 130^0$) ergab ebenfalls auf die Bruttoformel $C_{28}H_{44}O_2$ stimmende Analysenwerte, und ihr IR.-Spektrum war demjenigen des Dimeren A sehr ähnlich; wie jedoch u. a. aus dem Ergebnis der weiter unten beschriebenen Reduktionsversuche hervorgeht, handelt es sich dabei um ein Gemisch (vgl. Seite 1910).

Der Gehalt des bei der Dimerisation entstehenden kristallisierten Reaktionsproduktes an Dimerem A (rund zwei Drittel) blieb im wesentlichen unverändert, wenn die Reaktionstemperatur im Bereiche von 90 bis 130° variierte (Reaktionsdauer 24 Std.) oder die Dimerisation während 26 Tagen bei Zimmertemperatur durchgeführt wurde. Erhitzte man überdies reines Dimeres A in Xylol-Lösung 24 Std. auf 110° (Dimerisationsbedingungen), so wurden 97 % des eingesetzten Materials unverändert zurückgewonnen; ebenso blieb bei gleicher Behandlung das „Dimere B“ im wesentlichen unverändert. Dies weist darauf hin, dass das unter solchen Bedingungen erhaltene Dimerisationsgemisch das Ergebnis eines kinetisch kontrollierten Reaktionsablaufs ist. Nach den eingangs angestellten stereochemischen Erwägungen sollte demnach dem Reaktionshauptprodukt, dem Dimeren A, die Konstitution XI zukommen. Trifft dies zu, dann wären in dieser Verbindung die stereochemischen Voraussetzungen¹⁶⁾ für eine leicht erfolgende reduktive Öffnung der zur Carbonylgruppe α -ständigen Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung erfüllt, da in ihr der Sauerstoff der Enoläthergruppierung in axialer Lage¹⁷⁾ an das Decalongerüst gebunden ist. Tatsächlich wurde bei der Reduktion des Dimeren A in siedendem 1-Propanol¹⁸⁾ in über 70 % liegenden Ausbeuten ein Diol $C_{28}H_{50}O_2$ erhalten, das bei der Oxydation mit Chromtrioxyd in einheitlich verlaufender Reaktion ein Diketon $C_{28}H_{46}O_2$ (Smp. 117°) ergab. In Übereinstimmung mit der oben am Dimeren A vorgenommenen Konstitutionszuordnung handelt es sich in dieser letzteren Verbindung nicht um die Mesoform XV (vgl. Schema a), sondern um das erwartete racemische Diketon (\pm)-IX. Das in gelöstem Zustand aufgenommene IR.-Spektrum war mit jenem von authentischem (–)-Bisnor-onocerandion (–)-IX deckungsgleich. Schliesslich liess sich das erwähnte entsprechende Diol (Smp. 243°) über das Di-*l*-menthoxy-acetat leicht in optische Antipoden auftrennen¹⁹⁾, wobei sich das (+)-Enantiomere nach Smp. (208°), Misch-Smp., spezifischer Drehung (+11°) und IR.-Spektrum (vgl. Fig. 4 im exp. Teil) mit authentischem (–)-Bisnor-onocerandiol

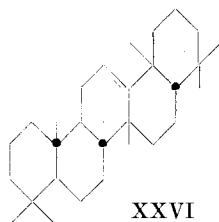
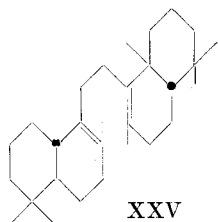
¹⁶⁾ E. J. Corey, J. Amer. chem. Soc. **76**, 175 (1954); E. J. Corey & R. A. Snee, *ibid.* **78**, 6269 (1956); R. S. Rosenfeld & T. F. Gallagher, *ibid.* **77**, 4367 (1955).

¹⁷⁾ Das heisst angenähert orthogonal zur Ebene der Carbonyl-Gruppierung.

¹⁸⁾ Vorversuche mit anderen Reduktionsmethoden (Zink in Xylol, Lithium oder Calcium in flüssigem Ammoniak) führten zu präparativ weniger befriedigenden Resultaten.

¹⁹⁾ Zu diesem Zwecke chromatographierte man direkt das rohe, durch Umsetzung des racemischen Diols mit *l*-Menthoxy-acetylchlorid in Pyridin erhaltene, nicht kristallisierte Reaktionsprodukt an der 100- bzw. 130fachen Menge Aluminiumoxyd (vgl. F. Gautschi, Diss. ETH., Zürich 1955; F. Gautschi, O. Jeger, V. Prelog & R. B. Woodward, *Helv.* **38**, 296 (1955)). Die erhaltenen Fraktionen wurden dann, zu einzelnen Gruppen vereinigt, der alkalischen Hydrolyse unterworfen. Aus den ersten Fraktionen konnte dabei in bis zu 60-proz. Ausbeute das gewünschte (+)-Enantiomere gewonnen werden, welches sich infolge der Schwerlöslichkeit des Racemats sehr leicht in optisch reiner Form isolieren liess.

XXII (vgl. unten) als identisch erwies. Die Oxydation von solchem synthetisch gewonnenem (+)-Diol ergab in über 80% Ausbeute optisch reines (–)-Bisnor-onocerandion IX. Bei der Umsetzung dieses Diketons mit Methylmagnesiumjodid entstand erwartungsgemäss das (+)-Onoceran-8,8'-diol XXIV²⁰) (Smp. 180,5°; $[\alpha]_D^{20} = +44^\circ$)²¹), welches nach *E. J. Corey & R. R. Sauers*^{9e}) durch Wasserabspaltung in (+)- β -Onoceradien (XXV) und durch säurekatalysierte Cyclisation in (+)-Pentacyclosqualen (XXVI; „ γ -Onoceren“) übergeführt werden kann.



Die zu Vergleichszwecken benötigten, authentischen Verbindungen (–)-IX und (+)-XXII liessen sich anstandslos aus (+)- α -Onoceradien XXIII^{8a})²²) herstellen. Die Ozonolyse in Methylenchlorid bei –70° lieferte nach reduktiver Aufarbeitung mit Zink-Essigsäure^{8a}) das (–)-Bisnor-onocerandion (IX) (Smp. 139°; $[\alpha]_D^{25} = -66^\circ$), und durch Reduktion mit Natrium in siedendem Propanol liess sich daraus das entsprechende Diol (+)-XXII (Smp. 208°; $[\alpha]_D^{22} = +11^\circ$) gewinnen. Den beiden Hydroxylgruppen dieses Diols ist auf Grund der Entstehungsweise die äquatoriale Lage, d. h. bezüglich der angulären Methylgruppen die trans-Konfiguration zuzuordnen²³).

Bei der Reduktion des „Dimeren B“ mit Natrium in Propanol isolierte man ein Diolgemisch, welches sich durch fraktionierte Kristallisation in geringe Mengen des schwerlöslichen, bei der Reduktion des Dimeren A als Reaktionshauptprodukt entstehenden Diols XXII (Smp. 243°) und in ein isomeres, möglicherweise noch nicht ganz ein-

²⁰) Das ist (+)-(8*S*,8'*S*)-Onoceran-8,8'-diol in der Nomenklatur nach *R. S. Cahn, C. K. Ingold & V. Prelog* (*Experientia* **12**, 81 (1956)). Die Konfigurationszuteilung bezüglich der Kohlenstoffatome 8 und 8' setzt voraus, dass die *Grignard*-Reaktion den auf Grund stereochemischer Überlegungen eindeutig als bevorzugt zu betrachtenden Verlauf (Addition von CH₃ trans zur angulären Methylgruppe) genommen hat. Vgl. im übrigen ²¹).

²¹) Die Verbindung war nach Smp., Misch-Smp. und optischer Drehung mit dem von *E. J. Corey & R. R. Sauers* hergestellten Diol (Smp. 185°; $[\alpha]_D^{27} = +42^\circ$ ^{9e})) identisch (bezüglich des Smp. vgl. exp. Teil, Anm. 28). Wir danken Prof. *E. J. Corey* für die Zusendung einer Vergleichsprobe.

²²) Das hier verwendete (+)- α -Onoceradien war von *K. Schaffner* und *G. Cainelli* im Laboratorium von Prof. *O. Jeger* auf dem in ^{8a}) beschriebenen Wege aus α -Onocerin hergestellt worden. Wir danken den genannten Herren für die Überlassung der Substanz.

²³) Unter gewissen Voraussetzungen dürfte für die Reduktion des (–)-Bisnor-onocerandions IX und des Dimeren A (XI) zum Diol XXII *a priori* ein konfigurativ identischer Verlauf erwartet werden, da im letzteren Fall zweifellos das entsprechende Di-enolat des Diketons (\pm)-IX als Zwischenprodukt auftritt. Bezüglich der relativen Stabilität von äquatorialer und axialer Lage der Seitenkette in der Ketonstufe vgl. ^{8a}) und ¹).

heitlich erhaltenes, leichter lösliches Diol vom Smp. 214—215° zerlegen liess. Die Oxydation dieser letzteren Verbindung mit Chromtrioxyd führte zu einem entsprechend isomeren Diketon $C_{25}H_{46}O_2$ (Smp. 190°), dessen IR.-Spektrum jenem des racemischen Diketons IX zwar sehr ähnlich war, aber doch einige signifikante Unterschiede aufwies. Ohne diese Fragen experimentell noch weiter bearbeitet zu haben, vermuten wir, dass es sich in dem isomeren Diketon um die Mesoform XV und im „Dimeren B“ möglicherweise um ein Gemisch der Komponenten XI und XIV handelt.

Abschliessend möchten wir auf zwei Aspekte der vorliegenden Untersuchung hinweisen. Da die trans-Verknüpfung der Decalinringe im α -Onocerin endgültig feststeht^{8b}), schliesst das erzielte Ergebnis einen definitiven²⁴) Beweis für das Vorliegen der trans-Ringverknüpfung in den bei der Cyclisation der eingangs erwähnten aliphatischen Triensäuren I und II entstehenden Decalinderivaten (vgl. III) in sich. Des weiteren ist durch diese Arbeit angedeutet, dass dem der Dimerisation von Methylenketonen zugrunde liegenden Reaktionstypus synthetische Möglichkeiten innewohnen, welche sich unter bestimmten Voraussetzungen auch in andern Fällen für die Lösung gewisser Spezialprobleme des stereoselektiven Aufbaues alicyclischer Systeme eignen dürften.

Für die Durchführung der vorliegenden Arbeit standen Mittel aus dem *Schweiz. Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* zur Verfügung.

Experimenteller Teil²⁵).

Hydroxy-mesylat XVIII: 0,464 g Diol XVII (Smp. 151°; 0,00205 Mol), 0,238 g Mesylchlorid (0,00207 Mol) und 9,5 cm³ abs. Pyridin wurden bei 0° unter Schütteln gemischt und 18 Std. bei 0° stehengelassen. Hierauf goss man auf Eis, nahm das Reaktionsgemisch in 300 cm³ Äther auf, wusch die ätherische Lösung vorerst viermal mit je 50 cm³ verd. Salzsäure, hierauf mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und schliesslich mit Wasser. Der nach Entfernung des Lösungsmittels hinterbliebene Rückstand kristallisierte aus Hexan: 0,562 g farblose Kristalle vom Smp. 94°, der sich bei weiterem Umkristallisieren nicht änderte. IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}(\text{OH})$ 3515 cm⁻¹ (s, scharf); 1360 (s) und 1170/1175 (s) cm⁻¹ ($-\text{O}-\text{SO}_2-$) (in KBr).

$C_{15}H_{28}O_4S$ Ber. C 59,19 H 9,27% Gef. C 59,29 H 9,38%

In analog durchgeführten, jedoch grösseren Ansätzen wurden ebenfalls Ausbeuten über 90% erzielt.

Keto-mesylat XIX. Zu einer Lösung von 13,71 g Hydroxy-mesylat XVIII in 250 cm³ Eisessig liess man bei Zimmertemperatur unter Rühren tropfenweise insgesamt 101 cm³ einer Chromsäurelösung (33,3 g CrO₃ in 1000 cm³ Eisessig-Wasser 8:2) zutropfen. Man liess hierauf 2 Std. stehen, erwärmte dann 15 Min. auf 50° und zerstörte anschliessend die überschüssige Chromsäure durch Zusatz von Methanol. Ungefähr die Hälfte des Eis-

²⁴) Die bisherige experimentelle Grundlage für diese Konfigurationszuordnung beruhte im wesentlichen auf einem Vergleich des IR.-Spektrums eines racemischen Derivats von III mit jenem eines entsprechenden, optisch aktiven Abbauprodukts des Lanosterins¹).

²⁵) Die Smp. sind korrigiert und im offenen Röhrchen bestimmt. Die optischen Drehungen wurden in Chloroformlösung mit einem Rohr von 10 cm Länge gemessen, die IR.-Spektren auf einem *Perkin-Elmer-A21*-Apparat mit NaCl-Prisma im Laboratorium von Prof. Hs. H. Günthard und die UV.-Spektren in Äthanollösung auf einem *Beckman*-Spektrophotometer, Modell DK 1, im Laboratorium von PD. Dr. E. Heilbronner aufgenommen. Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. Manser) ausgeführt.

essigs entfernte man im Wasserstrahlvakuum; der Rückstand wurde mit Eis versetzt und durch Zugabe von Kaliumhydrogencarbonat neutralisiert. Hierauf extrahierte man das Reaktionsprodukt mit 3 l Äther und wusch die ätherischen Lösungen mit Wasser. Beim Einengen der mit Natriumsulfat getrockneten Lösung trat teilweise Kristallisation des Reaktionsproduktes ein: 4,50 g, Smp. 94–95°. Das restliche Material kristallisierte aus Hexan: 6,80 g, Smp. 75–86°, daraus nach Umkristallisieren aus Äther: 4,45 g, Smp. 94° (Ausb. 8,95 g; 66%). Aus den Mutterlaugen liessen sich 3,15 g unreiner Kristalle gewinnen (1,1 g: Smp. 89–92°; 2,05 g: Smp. 77–87°).

In einem andern Ansatz wurde das Reaktionsprodukt zur Analyse bis zur Konstanz des Smp. aus Hexan mehrmals umkristallisiert: Smp. 98°; Misch-Smp. mit dem Hydroxymesylat 60–80°. IR.-Spektrum: $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1705 cm^{-1} (s); 1367 (s) und 1178 (s) cm^{-1} ($-\text{O}-\text{SO}_2-$); keine Bande in der $\tilde{\nu}(\text{OH})$ -Region (in KBr).

$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{S}$ Ber. C 59,57 H 8,67% Gef. C 59,40 H 8,78%

(\pm)-1-Methylen-5, 5, 8a-trimethyl-trans-2-decalon (IV). a) Eine auf 0° vorgekühlte Lösung von 4,2 g des Ketomesylats XIX in 60 cm^3 eines Gemisches von abs. Benzol-abs. Methanol (1:1) wurde mit 9,95 cm^3 einer 1,4-n. Natriummethylatlösung (Benzol-Methanol 1:1) versetzt. Man liess das Reaktionsgemisch 30 Min. bei 25° stehen, goss dann auf Eiswasser, nahm in Äther auf und wusch die ätherische Lösung dreimal mit je 100 cm^3 Wasser. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand in einem Kugelrohr bei 0,05 Torr (Badtemperatur 90–115°) destilliert: 2,44 g (87%) eines schwach gelblichen Destillats; IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{O})$ 1693 cm^{-1} (s), $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{C}$ konj.) 1615 cm^{-1} (s); keine Bande in der $\tilde{\nu}(\text{OH})$ -Region; u. a. Banden bei 873 (s), 885 (s), 930 (s) und 3100 cm^{-1} (w) (ohne Lösungsmittel). UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max}} = 225\text{--}227 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 3000$).

2, 4-Dinitrophenylhydrazon von IV: orange Nadeln, Smp. 183–184,5° (viermal umkristallisiert aus Chloroform-Methanol).

$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_4$ Ber. C 62,16 H 6,78 N 14,50%
Gef. „ 62,01 „ 6,75 „ 14,50%

Das als das oben beschriebene Destillat erhaltene Methylenketon wurde ohne weitere Reinigung für die Dimerisationsversuche verwendet.

b) Behandlung des Ketomesylats XIX mit K-tert.-Amylat: 485 mg Ketomesylat wurden in einem Gemisch von 6 cm^3 abs. Äther und 10 cm^3 abs. Benzol gelöst und hierauf bei 0° mit 1,56 cm^3 einer molaren benzolischen K-tert.-Amylatlösung versetzt. Man liess 1 Std. bei 0° und anschliessend 30 Min. bei Zimmertemperatur stehen. Man goss auf Eiswasser, extrahierte mit 400 cm^3 Äther und wusch die ätherische Lösung dreimal mit Wasser. Beim Versuch zur Destillation des Reaktionsproduktes (0,05 Torr; Badtemperatur bis 150°) wurden nur 34 mg eines dem Methylenketon IV entsprechenden Destillats erhalten. Nach Digerieren des Destillationsrückstandes mit tiefsiedendem Petroläther liessen sich 101 mg farbloser Kristalle gewinnen, die nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther konstant bei 157° schmolzen (Tetranitromethan-Probe: negativ; keine Reaktion bei üblicher Behandlung mit einer methanolischen Lösung von 2, 4-Dinitrophenylhydrazin-hydrochlorid). IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}(\text{OH})$ 3560 cm^{-1} (s, scharf); keine Bande im Bereiche von 2500–1500 cm^{-1} , u. a. starke Banden bei 1402, 1343, 1190 cm^{-1} (in KBr).

$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{S}$ Ber. C 59,59 H 8,67 S 10,60%
Gef. „ 59,56 „ 8,73 „ 10,01%

Nach den eben beschriebenen Eigenschaften zu schliessen, scheint in diesem Produkt die Verbindung XXI vorzuliegen.

Die in den Mutterlaugen verbliebenen restlichen 245 mg nicht kristallisierten Materials wurden nicht weiter untersucht.

c) Reduktion des Ketoesters XVI mit LiAlH_4 nach Umsetzung mit NaH (1-Methylen-5, 5, 8a-trimethyl-trans-2-decalol XX): Einer Lösung von 2,51 g des Ketoesters XVI in 75 cm^3 abs. Äther wurde 1 g NaH zugesetzt, das Reaktionsgemisch 1 Std. bei Zimmertemperatur vibriert (H_2 -Entwicklung) und anschliessend eine weitere

Std. unter Rückfluss erhitzt. Hierauf gab man eine Aufschlammung von 2 g LiAlH_4 in 100 cm^3 abs. Äther zu und erhitzte das Reaktionsgemisch eine Std. unter Rückfluss. Nach üblicher Aufarbeitung mit Wasser und *Seignette*-Salz-Lösung erhielt man 2,2 g eines öligen Reaktionsprodukts, das man an 50 g Aluminiumoxyd (Akt. II, neutral) chromatographierte. Die Lösungsmittelgemische Petroläther/Benzol 5:1—1:1 eluierten 922 mg kristallisiertes Material, das nach Kristallisation aus Hexan bei 83—85° schmolz (730 mg). Nach viermaligem Umkristallisieren: Smp. 90—91° (Misch-Smp. mit dem Ketoester XVI vom Smp. 84°: 70°).

Bei einem anderen, analog durchgeführten Ansatz (Ausb. 35% an bei 90° schmelzendem Reaktionsprodukt) wurde eine Probe zur Analyse zweimal sublimiert (80°/0,1 Torr): Smp. 90,5—91°. IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}(\text{OH})$ 3300 cm^{-1} (s, scharf); Banden bei 3090 (w), 1642 (m) und 890 cm^{-1} (s) ($>\text{C}=\text{CH}_2$).

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}$ Ber. C 80,71 H 11,61% Gef. C 80,32 H 11,89%

Bei der mit 96 mg in Essigester bei Zimmertemperatur durchgeführten kat. Hydrierung dieser Verbindung in Gegenwart von vorhydriertem Pd-Katalysator wurden $12,8 \text{ cm}^3$ (1,1 Mol) Wasserstoff aufgenommen. Das als Öl erhaltene Hydrierungsprodukt wurde nicht weiter untersucht.

590 mg des Methylen-decalols XX wurden in einer Mischung von 2 g CrO_3 in 20 cm^3 Pyridin 4 Std. bei Zimmertemperatur stengelassen. Die übliche Aufarbeitung ergab 440 mg eines gelben Rohprodukts, dessen 2,4-Dinitrophenylhydrazon sich mit jenem des Methylenketons IV als identisch erwies. Bei Behandlung unter Bedingungen der Dimerisation (vgl. unten) verhielt sich dieses Rohprodukt im wesentlichen gleich wie das nach a) erhaltene Methylenketon.

Dimerisation des Methylenketons IV. 622 mg frisch destilliertes Methylenketon IV wurden mit $0,8 \text{ cm}^3$ Xylol unter Vakuum in eine Ampulle eingeschmolzen in einem Ölbad 24 Std. auf $110^\circ \pm 5^\circ$ erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und dann in 9 cm^3 wasserfreiem Aceton aufgenommen. Die erste Kristallisation bei 0° lieferte 391 mg Kristalle vom Smp. 148—161°; nach zweimaliger Umkristallisation verblieben 248 mg (40%) vom Smp. 171—172°; in Vorversuchen war festgestellt worden, dass das bis zur Konstanz des Smp. umkristallisierte, nach Chromatogramm und Analyse reine Dimere A bei 172° schmilzt.

Das Material der vereinigten Mutterlaugen wurde vom Lösungsmittel befreit und an der 100fachen Menge Alox (Akt. I, neutral) chromatographiert. Die ersten mit Benzol eluierten Fraktionen lieferten weitere 40 mg (6,4%) Dimere A (Smp. 171°); dasselbe Lösungsmittel eluierte anschliessend mehrere Kristallfraktionen, deren Smp. zwischen 123—125° und 130—132° lagen (insgesamt 150 mg (24%); variable Smp. ohne Depressionen bei den Mischproben mit dem Dimeren A). In diesem Material („Dimeres B“) handelt es sich um ein Gemisch (vgl. Seite 1917).

Dimerisationsprodukt A, Smp. 172° (aus Aceton), Tetranitromethanprobe: braungelb. UV.-Spektrum: $\log \epsilon_{206 \text{ m}\mu} = 3,70$. IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{O})$ 1715 cm^{-1} (s); 1685 cm^{-1} (m; $\text{C}=\text{C}-\text{O}$) (in Chloroform, vgl. Fig. 2).

$\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_2$ Ber. C 81,50 H 10,75% Gef. C 81,46 H 10,51%

„Dimerisationsprodukt B“ (Gemisch): IR.-Spektrum und Analyse einer nach Chromatographie erhaltenen und anschliessend zweimal aus Aceton umkristallisierten Probe (Smp. 130°): IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{O})$ 1715 cm^{-1} (s); 1685 cm^{-1} (m; $\text{C}=\text{C}-\text{O}$) (in Chloroform, vgl. Fig. 2).

$\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_2$ Ber. C 81,50 H 10,75% Gef. C 81,49 H 10,67%

Dimerisationsversuche, die analog, jedoch bei einer Reaktionstemperatur von 130° oder 90° (24 Std.) angestellt wurden, ergaben im wesentlichen das gleiche Resultat. Bei einer Reaktionstemperatur von 65° (Dauer 24 Std.) wurde hingegen Ausgangsmaterial neben nur 21% eines wiederum ähnlich zusammengesetzten Dimerengemisches isoliert.

In einem früheren Versuch waren 670 mg Methylenketon in 9,5 cm³ Xylol vorerst 20 Std. auf 90° und anschliessend 10 Std. auf 110° erhitzt worden: erstes Kristallisat: Smp. 155–165° (417 mg); aus Aceton umkristallisiert: Smp. 169–171° (320 mg, 48%). Die ölige Mutterlauge des [Rohkristallisats] ergab bei der Destillation im Hochvakuum 46 mg eines Destillats, das Ausgangsmaterial enthielt (Identifizierung durch Herstellung des 2,4-Dinitrophenylhydrazons).

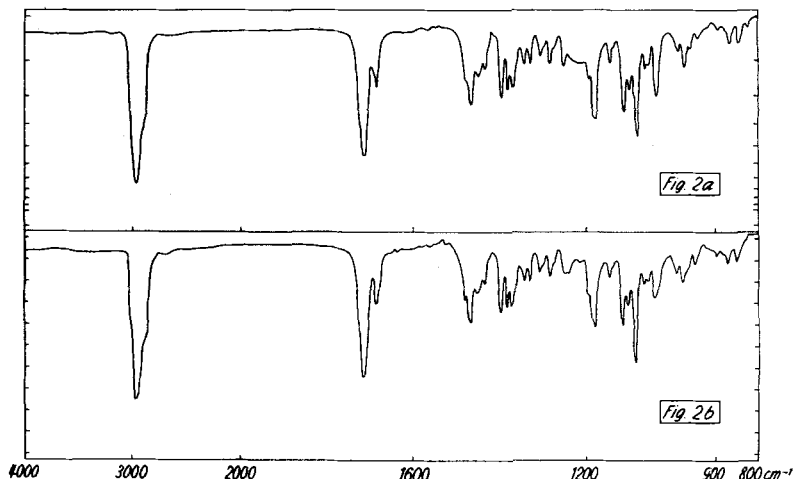


Fig. 2.

- a) Dimeres A (Smp. 172°) in 5-proz. CHCl₃-Lösung.
 b) „Dimeres B“ (Smp. 131°) in 5-proz. CHCl₃-Lösung.

In einem weiteren Versuch wurden 176 mg Methylenketon in 0,3 cm³ Petroläther gelöst und im geschlossenen Rohr (N₂-Atmosphäre) 26 Tage bei Zimmertemperatur (20–25°) stengelassen. Durch direkte Kristallisation aus 4 cm³ Aceton und nochmalige Umkristallisation wurden 76 mg (43%) Dimeres A vom Smp. 171–172° gewonnen. Die Chromatographie des vereinigten Mutterlauge materials (Geruch nach Methylenketon!) an der 100fachen Menge Alox (Akt. I) und nachfolgende Kristallisation der kristallisierten Fraktionen aus Aceton lieferte weitere 7 mg (4%) Dimeres A (Smp. 170,5–172°) neben 39 mg (21%) des zwischen 125 und 130° schmelzenden „Dimerengemisches B“.

Thermische Stabilität des Dimeren A: 176 mg Dimeres A (Smp. 171,5°) in 0,5 cm³ Xylol in geschlossener Ampulle 24 Std. auf 110° ± 5° erhitzt: erste Kristallisation aus Aceton: 166 mg (94%) Dimeres A vom Smp. 172–173°; durch Einengen der Mutterlauge weitere 6 mg (3%) vom Smp. 170,5–172°.

(±)-Bisnor-onocerandiol XXII. 650 mg des Dimeren A wurden in 50 cm³ abs. 1-Propanol unter Rückfluss erhitzt und portionenweise mit insgesamt 9 g Natrium versetzt. Gegen das Ende der Reaktion wurden noch dreimal je 10 cm³ Propanol zugegeben (Reaktionsdauer ca. 3 Std.). Hierauf goss man das Reaktionsgemisch auf Eis, nahm in 1,5 l Äther auf und wusch die ätherische Lösung dreimal mit je 150 cm³ Wasser. Nach Trocknung mit Natriumsulfat und Entfernen des Äthers liess man das Reduktionsprodukt aus dem verbliebenen Propanol auskristallisieren. Es wurden 480 mg farblose Kristalle erhalten (Smp. 239–243°), die nach Umkristallisation aus Propanol bei 242–244° schmolzen.

In einem anderen Ansatz war das rohe Reaktionsprodukt zweimal aus Chloroform-Methanol und anschliessend noch dreimal aus Äthanol umkristallisiert worden: Smp. 243—244° ²⁶⁾.

$C_{28}H_{50}O_2$ Ber. C 80,32 H 12,04% Gef. C 80,25 H 12,07%

IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}(\text{OH})$ 3360 cm^{-1} (s); Banden bei 1028 (s) und 1048 (m) cm^{-1} ; keine Banden im Bereiche von 1500—2500 cm^{-1} (aufgenommen in Nujol; Subst. ist in CHCl_3 schwerlöslich). Die Ausbeuten an Diol (Smp. > 238°) lagen auch bei anderen analog durchgeführten Ansätzen durchwegs zwischen 70 und 79%.

(\pm)-Bisnor-onoceran-dion IX. 181 mg (\pm)-Bisnor-onocerandiol XXII wurden in 40 cm^3 Methyläthylketon gelöst und mit 0,4 cm^3 einer 8-n. Lösung von Chromsäure in Schwefelsäure-Wasser (26,67 g CrO_3 + 23 cm^3 konz. Schwefelsäure mit Wasser auf 100 cm^3 verdünnt) versetzt. Man liess 4 Std. bei Zimmertemperatur stehen, fügte dann etwas Methanol zu, nahm hierauf das Reaktionsgemisch in Eiswasser-Äther auf und arbeitete in üblicher Weise auf. Das Reaktionsprodukt wurde direkt an Alox (Akt. III, neutral) chromatographiert. Petroläther und Petroläther-Benzol-Gemische eluierten unter sich identische kristalline Fraktionen (Smp. 105—106°), welche gesamthaft aus Aceton-Wasser umkristallisiert wurden: 130 mg, Smp. 116—117°. Nach dreimaligem Umkristallisieren einer Probe lag der Smp. bei 117—118°; Misch-Smp. mit authentischem (–)-Bisnor-onocerandion (Smp. 139°): 114—127°. IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{O})$ 1707 cm^{-1} (s). Sowohl die in 5-proz. CHCl_3 -Lösung als auch in 6-proz. CS_2 -Lösung aufgenommenen IR.-Spektren dieses racemischen Diketons und des authentischen (–)-Bisnor-onocerandions waren identisch (vgl. Fig. 3).

$C_{28}H_{46}O_2$ Ber. C 81,10 H 11,18% Gef. C 81,02 H 11,10%

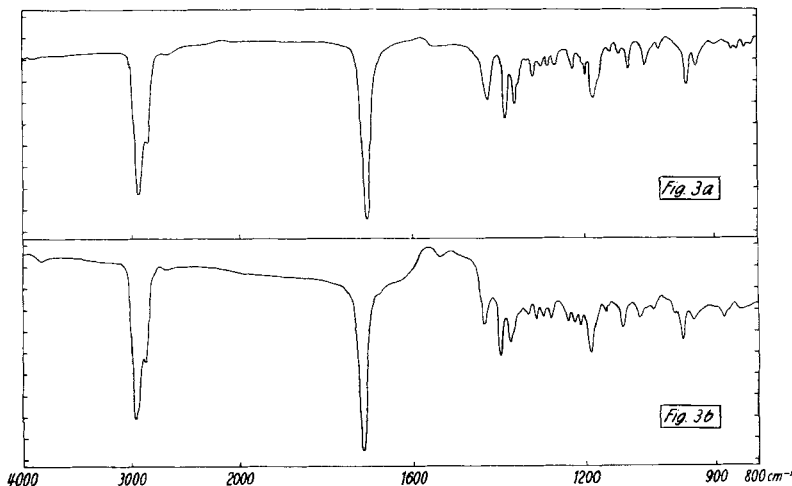


Fig. 3.

a) (–)-Bisnor-onocerandion IX (synthetisch) in 6-proz. CS_2 -Lösung. — Das unter identischen Bedingungen aufgenommene IR.-Spektrum von authentischem (–)-Bisnor-onocerandion ist deckungsgleich.

b) Isomeres Diketon $C_{28}H_{46}O_2$ (Smp. 190°; XV? in CS_2).

²⁶⁾ Dieser Smp. stieg bei weiterem Umkristallisieren nicht mehr an; bei der Auftrennung der Verbindung in optische Antipoden (vgl. S. 1915) schmolz jedoch das durch Hydrolyse gewisser Chromatogramm-Fractionen zurückgewonnene Diolracemat bei 248°.

(+)-Bisnor-onocerandiol XXII (synthetisch). 515 mg racemisches Bisnor-onocerandiol (Smp. 242°) wurden in 15 cm³ Pyridin gelöst und bei Zimmertemperatur mit 590 mg l-Menthoxy-acetylchlorid²⁷⁾ versetzt. Man liess 18 Std. bei Zimmertemperatur stehen und erwärmte anschliessend 15 Min. auf 50°. Hierauf entfernte man ungefähr die Hälfte des Pyridins im Vakuum, nahm den Rest in Eiswasser-Äther auf, wusch die ätherische Lösung erst mit verd. Salzsäure, dann mit verd. Sodälösung und schliesslich mit Wasser. Nach Entfernung des Lösungsmittels verblieben 950 mg eines öligen Reaktionsprodukts, welches direkt an der 100fachen Menge Alox (Akt. II; neutral, Säule mit Benzol vorbehandelt und vor Gebrauch mit Petroläther gewaschen) chromatographiert und dabei nebst 19 ungewichtigen Vorlauffractionen (bis Petroläther-Benzol 4:1) in 33 Fractionen aufgetrennt wurde. Die letzteren unterwarf man, in Gruppen vereinigt, der alkalischen Verseifung:

a) Fractionen 20–22 (Petroläther-Benzol 2:1), 196 mg, ölig, in 3,5 cm³ Äthanol gelöst, mit 1,5 cm³ 5-proz. äthanolischer KOH-Lösung versetzt und eine Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten kristallisierten direkt aus der Reaktionslösung 52 mg des schwerlöslichen, racemischen Diols XXII (Smp. 248°) aus; das Filtrat wurde in Äther-Wasser aufgenommen, die ätherische Lösung mit verd. Sodälösung, dann mit Wasser gewaschen und der nach Entfernung des Lösungsmittels verbliebene kristalline Rückstand aus Aceton umkristallisiert: 34 mg farblose Kristalle, Smp. 208–209°; $[\alpha]_D^{25} = +10^\circ$; Misch-Smp. mit dem ebenfalls bei 208° schmelzenden, authentischen (+)-Bisnor-onocerandiol (vgl. unten) ohne Depression.

b) Die gleiche Behandlung der Fractionen 24–26 (Petroläther-Benzol 2:1, 98 mg) verlief analog und lieferte 30 mg racemisches Diol (Smp. 248°) direkt aus der Reaktionslösung und 10 mg Kristalle vom Smp. 208° nach erfolgter Aufarbeitung.

c) Die wiederum gleiche Behandlung der Spätfractionen 27–33 (Petroläther-Benzol 2:1 und 1:1; 124 mg) ergab neben 28 mg des racemischen Diols (Smp. 248°) 26 mg des bei 208° schmelzenden (–)-Antipoden: $[\alpha]_D^{24} = -10^\circ$.

Die Hydrolyse der mit Benzol und Benzol-Äther (9:1) eluierten Fractionen (308 mg; vermutlich aus Monoester bestehend) lieferte nur racemisches Diol (150 mg; Smp. 246–247°).

d) Die mit Äther eluierten Fractionen 49–52 (111 mg) waren kristallin und bestanden aus racemischem Ausgangsprodukt (Smp. 239–241°).

Ein zweiter Ansatz zur Racemat-Trennung verlief analog: 660 mg Diol (Smp. 243–244°) mit 1,1 g l-Menthoxy-acetylchlorid in 40 cm³ Pyridin umgesetzt: → 1,64 g öliges Rohprodukt; an 130facher Menge Alox chromatographiert, die drei ersten, mit je 100 cm³ Petroläther-Benzol (3:2) eluierten Fractionen (340 mg) wie oben verseift: 57 mg racemisches Diol (Smp. 247°) direkt aus der Reaktionslösung; nach Aufarbeitung des Filtrats und Kristallisation aus Aceton: 92 mg vom Smp. 208–209°. Zur Analyse kristallisierte man dieses Material zweimal aus Aceton um, wobei man jeweils vor der Kristallisation von der schwerstlöslichen Spitzenfraction abtrennte: Smp. 208,5–209°; $[\alpha]_D^{23} = +11^\circ$. Misch-Smp. mit dem authentischen (+)-Bisnor-onocerandiol (Smp. 208,5°) ohne Depression. Das in 5-proz. CHCl₃-Lösung aufgenommene IR.-Spektrum war mit demjenigen des authentischen (+)-Bisnor-onocerandiols identisch (vgl. Fig. 4).

C₂₈H₅₀O₂ Ber. C 80,32 H 12,04% Gef. C 80,56 H 11,95%

(–)-Bisnor-onocerandion IX (synthetisch). 63 mg des synth. (+)-Bisnor-onocerandiols (Smp. 208°) wurden in 15 cm³ Aceton gelöst und mit 0,22 cm³ einer 8-n. Lösung von Chromsäure in Schwefelsäure-Wasser wie oben beschrieben oxydiert.

Kristallisation des Rohprodukts aus Aceton-Wasser: 51 mg farblose Kristalle, Smp. 137–138°. Zur Analyse wurde zweimal aus Aceton-Wasser umkristallisiert: Smp. 139–140°; $[\alpha]_D^{25} = -68^\circ$ (in CHCl₃-Lösung; Mittelwert aus drei Messungen). Misch-Smp. mit dem authentischen (–)-Bisnor-onocerandion (Smp. 139°) ohne Depression.

C₂₈H₄₆O₂ Ber. C 81,10 H 11,18% Gef. C 81,03 H 11,28%

²⁷⁾ Org. Synth. 23, 55 (1943).

(+)-Onoceran-8, 8'-diol XXIV. 75 mg synthetisch gewonnenes (-)-Bisnor-onocerandion IX gab man zu einer Lösung von Methylmagnesiumjodid (Überschuss) in Äther und erhitzte eine Std. unter Rückfluss. Hierauf goss man das Reaktionsgemisch auf Eiswasser-verd. Salzsäure, arbeitete wie üblich auf und chromatographierte das erhaltene Rohprodukt (82 mg) an 3 g Alox (Akt. III, neutral). Die Lösungsmittelgemische Petroläther-Benzol 2:1 und 1:1 eluierten insgesamt 57 mg Kristallfraktionen (Hauptfraktion: Smp. 176—178°), welche nach gemeinsamer Kristallisation aus Methanol 38 mg Kristalle vom Smp. 178,5—180° lieferten. (Aus Mutterlauge: 11 mg, Smp. 170—174°.) Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol: 28 mg, Smp. 180,5—181°; $[\alpha]_D^{20} = +44^\circ$; Misch-Smp. mit dem bei 181°²⁸⁾ schmelzenden Diol XXIV von *E. J. Corey & R. R. Sauers*^{9e)}²³⁾ ohne Depression²⁸⁾.

$C_{30}H_{54}O_2$ Ber. C 80,65 H 12,18% Gef. C 80,52 H 12,11%

IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}(\text{OH})$ 3630 cm^{-1} (w); keine Bande in der $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{O})$ -Region (in CHCl_3).

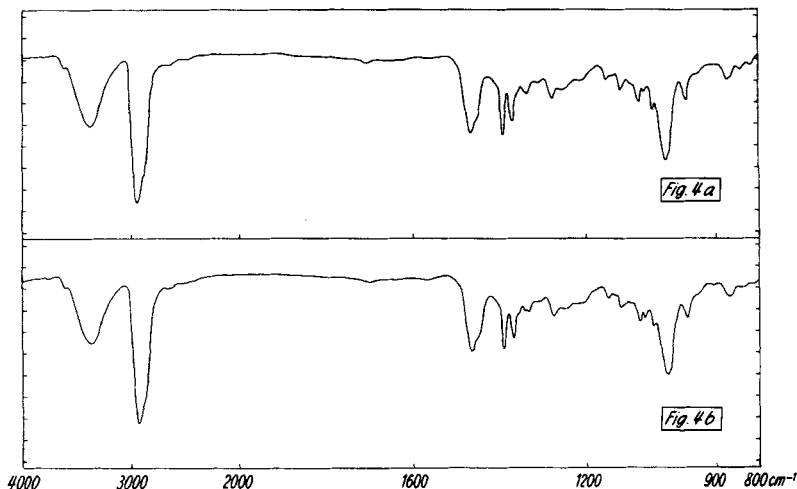


Fig. 4.

- a) (+)-Bisnor-onocerandiol XXII (synthetisch, Smp. 208°) in 5-proz. CHCl_3 -Lösung.
b) Authentisches (+)-Bisnor-onocerandiol (Smp. 208°) in 5-proz. CHCl_3 -Lösung.

(-)-Bisnor-onocerandion IX (durch Ozonolyse von authentischem α -Onoceradien). 220 mg authentisches α -Onoceradien (XXIII; Smp. 193° (unkorr.); $[\alpha]_D^{22} + 29^\circ$) wurden in 9 cm^3 trockenem Methylenchlorid gelöst und bei -70° ca. 5 Min. ozonisiert (Tetranitromethan-Probe negativ). Bei -20° versetzte man die bläuliche Reaktionslösung mit 3,5 cm^3 Eisessig und gab unter Rühren in drei Std. portionenweise insgesamt 550 mg Zinkstaub zu (Reaktionstemperatur -20°). Hierauf nahm man in Eiswasser-Äther auf, wusch die ätherische Lösung erst mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und dann mit Wasser. Die Chromatographie des Rohprodukts an der 30fachen Menge Alox (Akt. III) lieferte aus den Petroläther- und Petroläther-Benzol-Fractionen nach Kristallisation aus Aceton-Wasser insgesamt 141 mg Diketon vom Smp. 138—139°. Zur Analyse wurde eine Probe dreimal aus Aceton-Wasser umkristallisiert: Smp. 139—140°; $[\alpha]_D^{25} = -66^\circ$ (in CHCl_3 -Lösung; Mittelwert aus drei Messungen). IR.-Spektrum: vgl. Fig. 3.

$C_{28}H_{46}O_2$ Ber. C 81,10 H 11,18% Gef. C 80,92 H 10,99%

²⁸⁾ Das Corey-Sauer'sche Vergleichspräparat (Lit. ^{9e)}): Smp. 185—186,5° schmolz in unserer Bestimmung bei 181—181,5° (korrigiert, im offenen Röhrchen bestimmt).

Zur Gewinnung des zu Vergleichszwecken benötigten authentischen (+)-Bisnor-onocerandiols XXII wurden 92 mg des auf diese Weise erhaltenen Diketons in 7 cm³ abs. 1-Propanol gelöst und die siedende Lösung portionenweise mit insgesamt 1,4 g Natrium versetzt, wobei man im Verlaufe der Reaktion noch zweimal je 5 cm³ 1-Propanol zufügte. Man goss hierauf auf Eis und arbeitete in üblicher Weise auf. Die Kristallisation des Rohproduktes aus 7 cm³ Aceton lieferte 69 mg Diol vom Smp. 204–205°. Zur Analyse wurde noch zweimal aus Aceton umkristallisiert: Smp. 208,5–209°; $[\alpha]_D^{25} = +11^\circ$ (in CHCl₃-Lösung). IR.-Spektrum: vgl. Fig. 4.

C₂₈H₅₀O₂ Ber. C 80,32 H 12,04% Gef. C 80,24 H 11,80%

Reduktion des „Dimeren B“. In orientierenden Vorversuchen war festgestellt worden, dass die Reduktion des bei der Dimerisation von IV anfallenden, variabel zwischen 123 und 132° schmelzenden Materials mit Natrium und Propanol ein Reaktionsprodukt liefert, aus welchem (±)-Bisnor-onocerandiol (Smp. > 240°) nur nach mehrfachem Umkristallisieren und in geringer Ausbeute gewonnen werden kann. Die Oxydation solcher Diolgemische mit Chromsäure ergab ein Produkt, das sich chromatographisch leicht in (±)-Bisnor-onocerandion (Smp. 117°) und in ein etwas leichter eluierbares, bei 190° schmelzendes, isomeres Diketon C₂₈H₄₆O₂ auftrennen liess. Dieses Diketon stellte das Hauptprodukt der Oxydation dar, wenn — wie im nachfolgend beschriebenen Ansatz — solches Diolmaterial zur Reaktion gelangte, das durch fraktionierte Kristallisation weitgehend vom hochschmelzenden Diol befreit worden war.

350 mg „Dimerengemisch B“ (Smp. 126–130°) wurden, wie beim Dimeren A beschrieben, mit Natrium und 1-Propanol reduziert. Nach Kristallisation des Reaktionsproduktes aus Aceton: 201 mg Kristalle, Smp. 211–218°.

Dieses Material wurde fünfmal fraktioniert aus Aceton umkristallisiert; dabei erhielt man: 44 mg Diol vom Smp. 242–243° (Diol XXII); 75 mg Diol vom Smp. 214–215° (Mischprobe mit Diol XXII; Smp. 229–240°).

C₂₈H₅₀O₂ (Smp. 214–215°) Ber. C 80,32 H 12,04% Gef. C 80,04 H 12,06%

70 mg dieses tiefschmelzenden Diols wurden in 20 cm³ Aceton gelöst und, wie früher beschrieben, mit 0,2 cm³ einer 8-n.-Lösung von Chromsäure in Schwefelsäure-Wasser oxydiert. Kristallisation des Reaktionsproduktes aus Petroläther: 36 mg, Smp. 188–189°; zweimal umkristallisiert aus Petroläther: Smp. 190–191°.

C₂₈H₄₆O₂ Ber. C 81,10 H 11,18% Gef. C 81,10 H 11,24%

Durch Chromatographie der Mutterlauge an Alox konnten weitere 12 mg des gleichen Diketons (Smp. 187–189°) gewonnen werden.

Das IR.-Spektrum dieses hochschmelzenden Diketons ist jenem von (±)-Bisnor-onocerandion IX sehr ähnlich, weist jedoch deutliche Unterschiede in den Bereichen 1215–1230, 1125–1145 und 985–1000 cm⁻¹ auf (vgl. Fig. 3).

Zusammenfassung.

Die Dimerisation des im Titel genannten Methylenketons IV verlief stereoselektiv und lieferte als Hauptprodukt der Reaktion ein Dimeres C₂₈H₄₄O₂ vom Smp. 172°, welches sich leicht in (+)-(8S, 8'S)-Onoceran-8,8'-diol (XXIV) umwandeln liess.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.