

41. Emil Buchta: Versuche zur Synthese von Steroiden, III. Mittel.*): Diensynthesen mit β -Acetyl-acrylsäure und α -Methyl- β -äthyl-acrolein.

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Erlangen.]

(Eingegangen am 27. Dezember 1947.)

Als philodiene Komponente für Synthesen nach Diels-Alder wird erstmals β -Acetyl-acrylsäure benützt. Mit 2,3-Dimethyl- bzw. 1,4-Diphenyl-butadien entstehen in sehr guter Ausbeute 5,6-Dimethyl-3-acetyl-2-carboxy- bzw. 1,4-Diphenyl-3-acetyl-2-carboxy-1,2,3,4-tetrahydro-benzol. Außerdem wird die Addition von α -Methyl- β -äthyl-acrolein an 2,3-Dimethyl-butadien beschrieben.

Für den Aufbau von Steroiden mit angulären Methylgruppen im tierischen und pflanzlichen Organismus bedient sich die Natur u. a. wahrscheinlich der Diensynthese. Diesen natürlichen Weg *in vitro* zu verwirklichen, sind zahlreiche Versuche in Angriff genommen worden, die bereits sehr schöne Erfolge gezeitigt haben. Von deutschen Forschern seien erwähnt die Arbeiten von E. Dane und Mitarbeitern¹⁾, von W. Bockemüller²⁾ und von St. Breitner³⁾. Dane gelang, ausgehend vom Addukt von 1-Methyl-cyclopentendion-(2,3) an 6-Methoxy-1-vinyl-3,4-dihydro-naphthalin, über einige Zwischenstufen die Darstellung eines Isomeren des Oestrone, das physiologisch aber unwirksam war. W. Bockemüller hat polycyclische Ketone mit einer angulären Methylgruppe synthetisiert, indem er an 2-Methyl-cyclopenten-(2)-on-(1) sowohl aliphatische, als auch semicyclisch gebaute Diene bei höherer Temperatur, nötigenfalls unter Druck in indifferenten Atmosphäre, anlagerte. Aus 2,3-Dimethyl-butadien und 2-Methyl-cyclopenten-(2)-on-(1) wurde ein Trimethyl-tetrahydro-indanon erhalten. Durch Kondensation von 2-Methyl-cyclopenten-(2)-on-(1) mit 6-Methoxy-1-vinyl-3,4-dihydro-naphthalin wurde eine Verbindung gewonnen, die nach der Entmethylierung mit dem Oestron strukturell schon sehr nahe verwandt ist. Dabei können allerdings Strukturisomere entstehen, und die Frage, nach welcher Richtung die Diensynthese verläuft, wurde nicht entschieden. Breitner hat die Anwendbarkeit der Diensynthese zur Darstellung von dem Oestron verwandten Verbindungen untersucht. Das wichtigste Ergebnis dieser Arbeit ist die Darstellung des Addukts aus 6-Methoxy-1-vinyl-3,4-dihydro-naphthalin und Citraconsäureanhydrid und daraus der Aufbau eines racemischen Isomeren des Oestrone, das die gleiche physiologische Wirksamkeit hat wie der Naturstoff. In einer kürzlich erschienenen Mitteilung beschreiben J. Heer und K. Miescher⁴⁾ ebenfalls die Diensynthese von 6-Methoxy-1-vinyl-3,4-dihydro-naphthalin mit Citraconsäureanhydrid.

Nach den Erfahrungen über die Diensynthese ist eine olefinische Bindung zur Anlagerung von Verbindungen mit konjugierten Doppelbindungen dann besonders gut geeignet, wenn sie in Nachbarschaft ungesättigte Gruppen wie $>C=O$ oder $-C=N$ trägt. In der β -Acetyl-acrylsäure (I)⁵⁾ wurde ein neuer philodiener Partner gefunden, der sich leicht und in sehr guter Ausbeute an Diene addiert.

Die Anwendbarkeit für Diensynthesen wurde vorerst am 2,3-Dimethyl- und am 1,4-Diphenyl-butadien erprobt. Erwärmt man in benzolischer Lösung äquimolekulare Mengen der Säure und 2,3-Dimethyl-butadien, so ent-

*) II. Mittel.: s. vorstehende Abhandlung.

1) A. 537, 246 [1939] und frühere Arbeiten; ferner A. 539, 207 [1939]; 552, 113 [1939].

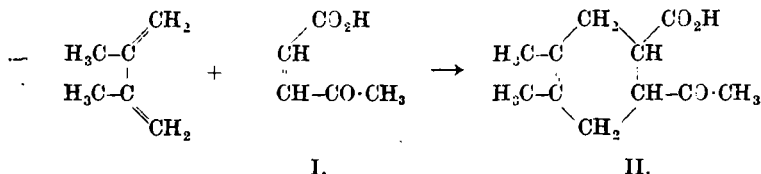
2) Angew. Chem. 51, 188 [1938]; Amer. Pat. 2179809 (C. 1940 I, 3179).

3) Med. und Chem., Bd. IV, S. 317, Verlag Chemie G.m.b.H., Berlin 1942.

4) Experientia 3, 322 [1947].

5) L. Wolff, A. 264, 245 [1891].

steht fast quantitativ 5.6-Dimethyl-3-acetyl-2-carboxy-1.2.3.4-tetrahydrobenzol (II). Die Säure schmilzt unscharf nach Sintern bei 166—167°.

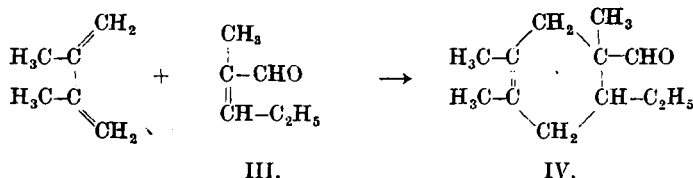


Da der Schmelzpunkt auch nach öfterem Umkrystallisieren aus verschiedenen Lösungsmitteln noch immer unscharf ist, wird angenommen, daß, bedingt durch die zwei asymmetrischen C-Atome, ein Gemisch der zwei möglichen Racemate vorliegt. Analog liegen die Verhältnisse bei dem Addukt aus 1.4-Diphenyl-butadien und β -Acetyl-acrylsäure, dem 1.4-Diphenyl-3-acetyl-2-carboxy-1.2.3.4-tetrahydrobenzol.

Für die Darstellung einer der Säure II entsprechenden γ -Ketosäure mit angularer Methylgruppe käme die α -Methyl- β -acetyl-acrylsäure in Betracht. Diese Säure ist erstmals im Jahre 1940 in der Literatur beschrieben worden; T. Ajello und S. Cusmano⁶⁾ gewannen sie in schlechter Ausbeute aus dem 2.4-Dimethyl-isonitroso-pyrrol über verschiedene Zwischenstufen. Diensynthesen sind damit noch nicht versucht worden. Die schwere Zugänglichkeit der α -Methyl- β -acetyl-acrylsäure veranlaßte mich, für den Aufbau von Verbindungen mit angularer Methylgruppe vorerst eine andere geeignete philodiene Komponente, das nach O. Doebner⁷⁾ leicht zugängliche α -Methyl- β -äthyl-acrolein (III) zu verwenden.

α -Methyl- β -äthyl-acrolein setzt sich mit Isopren zum Dimethyl-äthyl- Δ^3 -tetrahydrobenzaldehyd um, welcher von M. Naef & Cie.⁸⁾ beschrieben ist. Ein Strukturbeweis für das Addukt, das entweder 1.3-Dimethyl- oder 1.4-Dimethyl-6-äthyl- Δ^3 -tetrahydrobenzaldehyd sein kann, wurde nicht erbracht.

Die Anwendbarkeit des α -Methyl- β -äthyl-acroleins für Diensynthesen wurde an seiner Umsetzung mit 2.3-Dimethyl-butadien erprobt und aus den Komponenten durch 30-stdg. Erhitzen im Einschlußrohr auf 180—200° der 1.3.4-Trimethyl-6-äthyl- Δ^3 -tetrahydrobenzaldehyd (IV) als eine farblose Flüssigkeit von schwach terpenartigem Geruch erhalten. Er gibt ein gut krystallisierendes Semicarbazon vom Schmp. 155—156°.



Wir sind damit beschäftigt, durch Oxydation mit Silberoxyd nach M. Delépine den neuen Aldehyd in die 1.3.4-Trimethyl-6-äthyl- Δ^3 -tetrahydrobenzoesäure überzuführen. Eine andere Möglichkeit, um zu dieser oder einer isomeren Säure zu kommen, wäre die, zuerst das α -Methyl- β -äthyl-acrolein mit Silberoxyd zur α -Methyl- β -äthyl-acrylsäure⁹⁾

⁶⁾ Gazz. chim. Ital. 70, 512, 755 [1940].

⁷⁾ B. 35, 1144 [1902].

⁸⁾ Französ. Pat. 672025 (C. 1930 I, 2796).

⁹⁾ A. A. Goldberg u. R. P. Linstead, Journ. chem. Soc. London 1928, 2355.

zu oxydieren und mit dieser dann die Diensynthese zu versuchen, wobei in diesem Falle noch extremere Versuchsbedingungen (längeres Erhitzen auf höhere Temperatur) gewählt werden müßten, da α,β -ungesättigte Säuren mit Dienen schwerer reagieren als die entsprechenden Aldehyde.

Beschreibung der Versuche.

5.6-Dimethyl-3-acetyl-2-carboxy-1.2.3.4-tetrahydro-benzol (II): 4.6 g ($1/25$ Mol) β -Acetyl-acrylsäure und 3.3 g ($1/25$ Mol) frisch dest. 2.3-Dimethylbutadien werden in 50 ccm trockenem Benzol im Ölbad (Badtemp. 100—110°) 7 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten krystallisiert die Verbindung II aus. Man läßt über Nacht stehen, filtriert ab und wäscht mit Petroläther nach; Ausb. an Rohprodukt 7.3 g (93% d.Th.).

Zur Analyse wird abwechselnd aus Benzol und 60-proz. Essigsäure umkrystallisiert. Schmp. 166—167° nach Sintern; löslich in Natriumcarbonat-Lösung.

$C_{11}H_{16}O_3$ (196.2) Ber. C 67.32 H 8.22 Gef. C 67.67 H 8.26.

1.4-Diphenyl-3-acetyl-2-carboxy-1.2.3.4-tetrahydro-benzol: 4.1 g ($1/50$ Mol) 1.4-Diphenyl-butadien und 2.3 g ($1/50$ Mol) β -Acetyl-acrylsäure werden in 30 ccm Xylol 7 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen krystallisiert die Verbindung aus. Man läßt über Nacht stehen, filtriert ab und wäscht mit Petroläther nach; Ausb. an Rohprodukt 4.4 g (68% d.Th.).

Zur Analyse krystallisiert man zuerst aus Benzol, dann aus Alkohol und schließlich aus 60-proz. Essigsäure um. Schmp. 200—201° (Zers.) nach Sintern; löslich in Natriumcarbonat-Lösung.

$C_{21}H_{26}O_3$ (320.4) Ber. C 78.73 H 6.29 Gef. C 78.64 H 6.25.

1.3.4-Trimethyl-6-äthyl- Δ^3 -tetrahydrobenzaldehyd (IV): 10 g α -Methyl- β -äthyl-acrolein (Sdp. 130—140°) und 9 g frisch dest. 2.3-Dimethylbutadien werden im Einschlußrohr 30 Stdn. auf 180—200° erhitzt. Die erhaltene blaßgelbe Flüssigkeit wird der Vakuumdestillation unterworfen und die Hauptfraktion ein zweites Mal destilliert. Sdp.₁₀ 99—103°; Ausb. 4.2 g (23% d.Th.). Farblose Flüssigkeit von schwach terpenartigem Geruch.

$C_{12}H_{20}O$ (180.3) Ber. C 79.94 H 11.18 Gef. C 79.41 H 11.17.

Semicarbazon von IV: 3 g Aldehyd in 20 ccm Alkohol werden mit einer Lösung von 2 g Semicarbazid-hydrochlorid und 1 g Natriumcarbonat in 10 ccm Wasser versetzt. Nach einiger Zeit wird das in rein weißen Krystallen ausgeschiedene Semicarbazon abgesaugt. Ausb. 3.50 g (88% d.Th.); Schmp. nach dem Umkrystallisieren aus Methanol 155—156°.

$C_{13}H_{23}ON_3$ (237.3) Ber. C 65.78 H 9.77 N 17.71 Gef. C 65.43 H 9.62 N 17.95.

42. Werner Winkler: Über das 1.2-Diacetyl-benzol*).

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Leipzig.]

(Eingegangen am 17. November 1947.)

Bei der Oxydation von 1.2-Diäthyl-benzol und besonders von 2-Äthyl-acetophenon mit Silberpermanganat oder gepuffertem Kaliumpermanganat erhält man 1.2-Diacetyl-benzol, das mit Aminosäuren, Polypeptiden und nativem Eiweiß eine außerordentlich empfindliche Blaufärbung gibt.

Leitet man 2-Äthyl-benzoesäure und Eisessig nach P. Mailhe und A. Sibatier¹⁾ über Thoriumoxyd, so erhält man in Ausbeuten bis über 70%

* W. Winkler, Dissertat. Leipzig 1939. Meinem verehrten Lehrer, Hrn. Prof. C. Weygand †, möchte ich für die Anregung zu dieser Arbeit meinen herzlichen Dank aussprechen.

¹⁾ Compt. rend. Acad. Sciences 154, 561 [1912].