

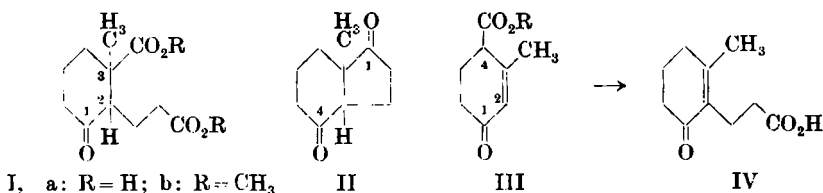
106. Hans Herloff Inhoffen und Eberhard Prinz: Studien in der Vitamin D-Reihe IV*): Synthese der 3-Methyl-3-carboxy-cyclohexanon-(1)-propionsäure-(2 β) sowie ihre Überführung in das 8-Methyl-hydrindandion-(1.4)

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

(Eingegangen am 25. Februar 1954)

Ausgehend vom 4-Carbäthoxy-3-methyl-cyclohexen-(2)-on-(1) (Hagemann-Ester) wird eine einfache 3-Stufen-Synthese der 3-Methyl-3-carboxy-cyclohexanon-(1)-propionsäure-(2 β) beschrieben. Mittels Dieckmann-Kondensation ihres Esters erhält man einen Hydrindandioncarbonsäure-ester, der durch Verseifung und Decarboxylierung in das 8-Methyl-hydrindandion-(1.4) überführbar ist. Über die sterischen Verhältnisse beider Verbindungen können noch keine Aussagen gemacht werden.

Das Grundgerüst der Steroide enthält die Ringe C und D in Form eines hydroaromatischen Ringsystems mit angulärer Methylgruppe, wie es – von sterischen Verhältnissen zunächst abgesehen – im 8-Methyl-hydrindandion-(1.4) (II) vorliegt. Diese Verbindung scheint daher mit ihren beiden funktionellen Gruppen an den C-Atomen 1 und 4 als Ausgangssubstanz nicht nur für die Synthese von natürlichen Steroiden, sondern auch von Vertretern der Vitamin D-Reihe, d.h. von 9.10-*seco*-Steroiden, verwendbar zu sein, sofern die beiden Carbonylfunktionen partiellen Reaktionen zugänglich sind und die Verknüpfung der beiden Ringe C und D schließlich in die erforderliche sterische Konfiguration gebracht werden kann.



Als noch geeigneter muß eine Verbindung angesprochen werden, die alle erforderlichen Bauelemente des Ringes C aufweist, in der jedoch der 5-Ring mit der zweiten Carbonyl-Funktion noch nicht angeschlossen ist, aber die Voraussetzungen für seine schließliche und leicht verlaufende Bildung gegeben sind. In der 3-Methyl-3-carboxy-cyclohexanon-(1)-propionsäure-(2 β) (Ia) sehen wir alle vorgenannten Erfordernisse erfüllt. Diese bisher unbekante Verbindung konnte auf folgendem Wege aufgebaut werden.

Ausgehend von dem bereits mehrfach beschriebenen Hagemann-Ester (III)^{1, 2, 3, 4}), der durch cyclisierende Kondensation von Acetessigestern und

*) III. Mitteil.: H. H. Inhoffen u. H. Krämer, Chem. Ber. 87, 488 [1954].

¹) P. Rabe u. F. Rahm, Liebigs Ann. Chem. 332, 13 [1904].

²) P. Rabe u. F. Rahm, Ber. dtsh. chem. Ges. 38, 969 [1905].

³) C. D. Nenitzescu u. E. Cioranescu, Ber. dtsh. chem. Ges. 75, 1765 [1942].

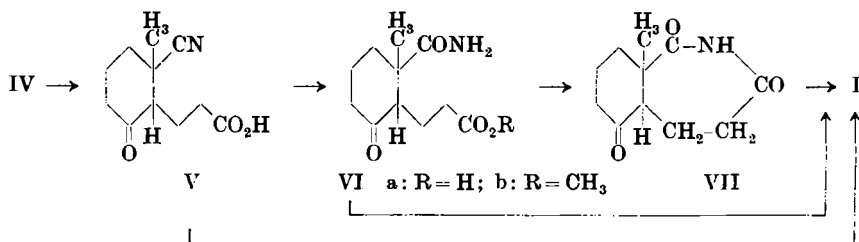
⁴) E. Schwenk u. E. Bloch, J. Amer. chem. Soc. 64, 3050 [1942].

Paraformaldehyd mit anschließender Decarboxylierung und Wasserabspaltung leicht darstellbar ist, wurde durch Kondensation mit β -Chlor-propionsäureester, Verseifung und Decarboxylierung die bekannte 3-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(1)-propionsäure-(2 β) (IV) erhalten.

An die ditertiäre Doppelbindung dieser Säure konnte nun durch 2stdg. Kochen ihrer wäßrig-methanolischen Lösung mit Kaliumcyanid in nahezu quantitativer Ausbeute Blausäure angelagert werden.

Hierfür liefert die Literatur zahlreiche Beispiele. So beschreibt schon A. Lapworth⁵⁾ die Anlagerung von Blausäure bzw. von Kaliumcyanid an Mesityloxyd, und im neuen Houben-Weyl, Band VIII, sind von P. Kurtz⁶⁾ Reaktionen dieser Art zusammengestellt worden. Die Addition von Alkalicyanid geht wahrscheinlich, wie im Falle der α,β -ungesättigten Säuren, so auch bei den α,β -ungesättigten Ketonen in 1.4-Stellung unter Bildung von γ -Ketocarbonsäurenitrilen vor sich, wobei intermediär die Enolate der Keto-nitrile entstehen dürften.

Das primär entstehende Nitril V wurde nicht isoliert, sondern unter den gewählten Bedingungen direkt zum kristallinen Säureamid VIa verseift, welches durch Sublimation i. Vak. bei 180° unter Verlust von 1 Mol. Wasser in das bicyclische Dicarbonsäureimid VII überging. Auch der aus dem Säureamid VIa darstellbare Ester VIb war durch Hochvakuum-Sublimation unter Methanolabspaltung in das Dicarbonsäureimid VII überzuführen. Die Konstitution dieses bicyclischen Imids wurde durch Analyse, chemische Eigenschaften und Ultrarotspektrum sichergestellt. Beide Substanzen VI und VII ließen sich zur gleichen Keto-dicarbonsäure Ia verseifen, die auf Grund des abweichenden Schmelzpunktes und ihrer Befähigung zur nachfolgend angegebenen Ringschlußreaktion offenbar nicht mit der von M. W. Goldberg, F. Hunziker, J. R. Billeter und A. R. Rosenberg⁷⁾ beschriebenen Säure C₁₁H₁₆O₅ identisch ist.



War hiermit das Hauptziel der Arbeit in einfachster Weise erreicht, so sollten noch Konstitution und Eignung der neuen Keto-dicarbonsäure Ia im eingangs dargelegten Sinn durch ihre Überführung in das 8-Methyl-hydrindandion-(1.4) II erhärtet werden. Hierzu wurde nach Veresterung von Ia mit Di-

⁵⁾ A. Lapworth, J. chem. Soc. [London] 83, 999 [1903]; 85, 1214 [1904].

⁶⁾ Houben-Weyl, Methoden d. organ. Chemie, 4. Aufl., Band 8, S. 272.

⁷⁾ Helv. Chim. Acta 30, 200 [1947].

	Disemicarbazone	Mono-2,4-dinitrophenylhydrazone
Banerjee-Shafersches Produkt	Schmp. 246.5–246.8° (Zers.) korr. (bei 221° in das Bad eingeführt)	1. Isomeres: 208.2–209.2° (vorher sinternd) korr. 2. Isomeres: 188.7–190.3° (vorher sinternd) korr.
Eigenes Produkt	258–259° (Zers.)	207–208° uncorr.*)

*) Von uns wurde bisher nur ein Isomeres gefunden.

Da im Hydrindansystem die *cis*-Konfiguration energetisch begünstigt ist, hat die Annahme Wahrscheinlichkeit, daß in dem von uns dargestellten Dike-ton die Ringe C und D ebenfalls in Form eines *cis*-verknüpften Racemats vorliegen.

Beschreibung der Versuche

3-Methyl-3-carbonamido-cyclohexanon-(1)-propionsäure-(2 β) (VIa): 6.9 g 3-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(1)-propionsäure-(2 β) (IV) vom Schmp. 78–80° wurden in 7 ccm Methanol gelöst und mit einer Lösung von 5 g Kaliumcyanid in 12 ccm Wasser versetzt. Es trat Selbsterwärmung des Reaktionsgemisches ein, welches sich im Verlauf von 6 Stdn. tief dunkel färbte, wobei das UV-Absorptionsmaximum (244 μ) langsam abgebaut wurde. Die Reaktionsmischung wurde weitere 40 Stdn. bei Zimmertemp. stehengelassen (bis zum völligen Abbau des Maximums), anschließend unter Eiskühlung tropfenweise mit konz. Salzsäure angesäuert und gründlich mit Äther extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten Ätherextrakte über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels wurden 1.4 g eines schwach bräunlich gefärbten, viskosen Öls erhalten. Nach Anspritzen des Öls mit Aceton fielen 650 mg einer kristallinen Substanz vom Schmp. 160–163° aus. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Aceton stieg der Schmp. auf 169–171°.

$C_{11}H_{17}O_4N$ (227.3) Ber. C 58.13 H 7.54 N 6.16 Gef. C 58.01 H 7.42 N 6.12

Semicarbazone: $C_{12}H_{20}O_4N_2$ (284.3); Schmp. 206–209° (Zers.).

Ber. C 50.69 H 7.09 N 19.71 Gef. C 50.16 H 7.22 N 18.94

Beim Versuch, die Mutterlauge des Säureamids i. Hochvak. zu destillieren, kristallisierte das Öl bei 180° vollständig durch. Ausb. 700 mg VII; aus Aceton Schmp. 249–251°.

$C_{11}H_{15}O_3N$ (209.2) Ber. C 63.14 H 7.23 N 6.69 Gef. C 63.10 H 7.09 N 6.65

3-Methyl-3-carbomethoxy-cyclohexanon-(1)-propionsäure-(2 β)-methyl-ester (Ib): Da die bei der Anlagerung von Blausäure an die 3-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(1)-propionsäure-(2 β) entstehenden Reaktionsprodukte nur sehr unvollständig extrahierbar sind, wurde unter Verzicht auf die Isolierung der Anlagerungsprodukte sofort nach der quantitativen Blausäureanlagerung (vollständiger Abbau des UV-Spektrums) die Totalverseifung zur Dicarbonsäure durchgeführt. In Abänderung der oben gegebenen Vorschrift wurde im einzelnen folgendermaßen verfahren:

1.5 g 3-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(1)-propionsäure-(2 β) (IV) wurden in 8 ccm Methanol gelöst und mit einer Lösung von 1.1 g Kaliumcyanid in 6 ccm Wasser bis zum völligen Abbau des UV-Spektrums (3 Stdn.) unter Rückfluß gekocht. Die anfangs farblose Reaktionsmischung färbte sich dabei allmählich tief dunkel. Anschließend wurde eine Lösung von 1 g Kaliumhydroxyd in 15 ccm Wasser zugegeben und 30 Stdn. am kurzen Steigrohr auf dem Wasserbad erhitzt. Dabei hellte sich die Reaktionsmischung wieder auf (hellbraune Färbung). Unter Eiskühlung wurde tropfenweise mit konz. Salzsäure angesäuert, mit Natriumchlorid gesättigt und mehrfach ausgeäthert. Dann wurden die vereinigten Ätherauszüge über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Es hinterblieb ein fast farbloses, hochviskoses Öl, das nach 2tägig. Aufbe-

wahren über Äther/Petroläther fast völlig zu sternchenförmig angeordneten Nadeln kristallisierte; Schmp. 121–124°. Die Gesamtmenge des Verseifungsproduktes wurde ohne weitere Reinigung, entsprechend der nachstehend gegebenen Veresterungsvorschrift, mit Diazomethan methyliert. Es wurden 1.7 g eines fast farblosen Öls erhalten; Sdp._{0,01} 125 bis 135°. Ausb. 80% d.Th., bezogen auf die Ketosäure.

Cyclisches Imid VII aus der 3-Methyl-3-carbonamido-cyclohexanon-(1)-propionsäure-(2 β) durch Wasserabspaltung: 100 mg Säureamid VIa, Schmp. 164–166°, wurden i. Hochvak. bei Sdp._{0,002} 180–200° sublimiert. Es wurden 85 mg eines weißen Sublimationsproduktes vom Rohschmp. 241–243° erhalten.

Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Aceton schmolz die cyclische Imid VII bei 249–251°. Der Misch-Schmp. mit dem voranstehend beschriebenen Imid VII vom Schmp. 249–251° ergab keine Erniedrigung.

C₁₁H₁₅O₃N (209.2) Ber. C 63.14 H 7.23 N 6.69 Gef. C 62.91 H 7.20 N 6.81

Das Imid reagierte nicht mit Diazomethan und ließ sich nicht als Säure titrieren.

3-Methyl-3-carbonamido-cyclohexanon-(1)-propionsäure-(2 β)-methylester (VIb): 200 mg Säureamid VIa vom Schmp. 162–164° wurden in wenig Methanol gelöst und unter Eiskühlung mit Diazomethanolösung bis zur Gelbfärbung versetzt. Der Diazomethanüberschuß wurde mit wenigen Tropfen Eisessig zerstört, die äther. Lösung mit Natriumhydrogencarbonat und anschließend mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und der Äther abgedampft. Es wurden 213 mg eines farblosen Öls erhalten.

Semicarbazon: Farblose Nadeln aus Methanol, Schmp. 202–204°.

C₁₃H₂₂O₄N₄ (298.3) Ber. C 52.34 H 7.43 N 18.78 OCH₃ 10.40

Gef. C 52.05 H 7.33 N 18.61 OCH₃ 11.42

Cyclisches Imid VII aus dem 3-Methyl-3-carbonamido-cyclohexanon-(1)-propionsäure-(2 β)-methylester durch Methanolabspaltung: 411 mg des rohen öligen Säureamidesters VIb wurden bei 0.01 Torr. sublimiert. Bei 180° trat Reaktion ein (geringe Dampfentwicklung); dabei kristallisierte der ölige Rückstand spontan durch. Er bildete aus Methanol farblose Kristalle vom Schmp. 247–248°; der Misch-Schmp. mit dem Dicarbonsäureimid VII vom Schmp. 249–250° zeigte keine Erniedrigung.

3-Methyl-3-carboxy-cyclohexanon-(1)-propionsäure-(2 β) (Ia) (aus dem Säureamid): 3.77 g Säureamid VIa wurden in 4 ccm Methanol gelöst, mit 60 ccm 7-proz. Kalilauge versetzt und am kurzen Steigrohr 30 Stdn. bis zum Verschwinden der Ammoniak-Entwicklung auf dem Wasserbad erhitzt. Dabei färbte sich die klare Lösung schwach bräunlich. Unter Eiskühlung wurde mit konz. Salzsäure tropfenweise angesäuert, mehrfach ausgeäthert und mit Hydrogencarbonat extrahiert. Der alkalische Extrakt wurde unter Eiskühlung mit konz. Salzsäure angesäuert und wiederholt ausgeäthert. Die äther. Lösung der sauren Anteile wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Es hinterblieben 3.46 g eines hochviskosen, schwach bräunlich gefärbten Öls. 2.4 g dieses Rohproduktes, das im Eisschrank völlig erstarrte, wurden in absol. Äther gelöst und mit Petroläther bis zur beginnenden Trübung angespritzt. Es kristallisierten langsam sternchenförmig angeordnete Nadeln aus. Die Kristallisation wurde durch laufenden Petrolätherzusatz vervollständigt. Ausb. 584 mg vom Schmp. 118 bis 122°. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Äther/Petroläther stieg der Schmp. auf 128–130°.

C₁₁H₁₆O₅ (228.2) Ber. C 57.89 H 7.07 Gef. C 57.98 H 7.07

3-Methyl-3-carboxy-cyclohexanon-(1)-propionsäure-(2 β) (Ia) (aus dem Dicarbonsäureimid VII): 820 mg Dicarbonsäureimid VII vom Schmp. 247–249° wurden mit 20 ccm 5-proz. Kalilauge 20 Stdn. unter Rückfluß gekocht und wie oben aufgearbeitet. Es wurden 710 mg eines schwach bräunlichen, hoch viskosen Öls erhalten, welches nach Lösen in Äther und Anspritzen mit Petroläther 240 mg farblose Stäbchen lieferte; Roh-Schmp. 121–123°. Die Mutterlauge wurde von den an der Kolbenwandung haftenden Kristallen abgegossen, die Kristalle mit absol. Äther gewaschen und die vereinigten Äther-Petroläther-Mutterlaugen cingedampft. Nach erneutem Aufnehmen des öligen Rückstandes in Äther kristallisierte unter Petrolätherzusatz weitere Säure vom

Schmp. 112–118° aus (70 mg). Nach mehrfachem Umkristallisieren des höher schmelzenden Anteils aus Äther-Petroläther stieg der Schmp. auf 130–132°. Der Misch-Schmp. mit der aus dem Säureamid hergestellten Keto-dicarbonsäure war nicht erniedrigt.

$C_{11}H_{16}O_5$ (228.2) Ber. C 57.89 H 7.07 Gef. C 57.96 H 6.90

3-Methyl-3-carbomethoxy-cyclohexanon-(1)-propionsäure-(2 β)-methyl-ester (Ib): 467 mg des öligen Versäufungsrohproduktes des Säureamids wurden in wenig Methanol gelöst und unter Eiskühlung mit überschüss. Diazomethan-Lösung versetzt. Der Überschuß von Diazomethan wurde mit Eisessig zerstört, 100 ccm Äther zugegeben und die methanol-äther. Lösung mit Natriumhydrogencarbonat und anschließend mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel verjagt; es hinterblieben 487 mg eines leicht gelblich gefärbten Öls; Sdp._{0.001} 110–120°.

$C_{13}H_{20}O_5$ (256.3) Ber. C 60.92 H 7.87 OCH₃ 24.2 Gef. C 60.87 H 8.02 OCH₃ 24.2

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Gelbe Nadeln aus Methanol, Schmp. 151–152°.

$C_{19}H_{24}O_8N_4$ (436.4) Ber. C 52.29 H 5.54 N 13.14 Gef. C 52.23 H 5.42 N 12.84

8-Methyl-hydrindandion-(1,4)-carbonsäure-(2)-methyl-ester (VIII): 969 mg Keto-diester Ib (Rohprodukt aus dem Säureamid) wurden in 20 ccm absol. Benzol gelöst und mit 310 mg Natriummethylat (2 Stdn. i.Hochvak. bei 200° getrocknet) versetzt. Unter lebhaftem Rühren wurde 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt (Stickstoffatmosphäre); dabei wurde die Reaktionsmischung flockig bis gelatinös. Nach anschließender Außenkühlung mit Eiswasser wurden unter fortgesetztem Rühren 150 ccm Äther zugesetzt und tropfenweise mit verd. Salzsäure angesäuert. Die äther. Schicht wurde abgetrennt, die wäbr. Phase mehrfach ausgeäthert und die vereinigten Ätherauszüge 2mal mit Natriumhydrogencarbonat gewaschen. Hierauf wurde die ätherische Lösung 3mal mit 15-proz. Kalilauge extrahiert (alkalische Lösung zitronengelb gefärbt), der alkalische Extrakt unter Eiskühlung angesäuert und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherextrakte wurden mit Natriumhydrogencarbonat, anschließend mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es hinterblieben 320 mg eines rosa gefärbten Öls, das mit wäbr. Eisen(III)-chlorid-Lösung in Methanol eine Enolreaktion gab (tiefe Violettfärbung). Der Rückstand zeigte ein schwaches UV-Absorpt.-Max. bei 256 μ und kristallisierte nach längerem Stehenlassen in strahlenförmigen Nadeln. Die auf Ton abgepreßte und mit absol. Äther farblos gewaschene Substanz schmolz zwischen 47 und 52°. Alle Versuche, den Stoff umzukristallisieren, waren erfolglos. Das Ringschlußprodukt ist in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln (Methanol, Äthanol, Aceton, Äther, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform, Benzol) leicht, in Petroläther dagegen schwer löslich. Sdp._{0.001} 120–130°, farbloses, langsam kristallisierendes Öl.

$C_{12}H_{16}O_4$ (224.2) Ber. C 64.28 H 7.19 Gef. C 64.28 H 7.20

8-Methyl-hydrindandion-(1,4) (II): 100 mg des rohen Diketo-esters VIII wurden in 3 ccm Methanol gelöst, 5.5 ccm einer Mischung von konz. Schwefelsäure und Wasser (Verhältnis 1:2) zugegeben und am kurzen Steigrohr 45 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten des Reaktionsgemisches wurde mehrfach ausgeäthert, einmal mit Wasser, zweimal mit Natriumhydrogencarbonat und anschließend wieder mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Äthers wurden 65 mg eines fast farblosen Öls erhalten, das keine Enolreaktion mehr zeigte und weniger viskos war als das Ausgangsprodukt; Sdp.₆ 125–130°.

$C_{10}H_{14}O_2$ (166.2) Ber. C 72.26 H 8.41 Gef. C 71.86 H 8.58

Disemicarbazon (Schmp. 258–259°, Zers.); in Methanol und Chloroform sehr schwer löslich.

$C_{12}H_{20}O_2N_6$ (280.3) Ber. C 51.41 H 7.19 N 29.98 Gef. C 51.28 H 7.16 N 28.77

Mono-2,4-dinitrophenylhydrazon: (Schmp. 207–208°).

$C_{16}H_{18}O_5N_4$ (346.3) Ber. C 55.48 H 5.24 N 16.18 Gef. C 55.50 H 5.25 N 16.26