

Der Ätherauszug, der den Malonsäure-diäthylester und das nicht umgesetzte Dimethyl-acetyl-cyclohexen enthält, wird vom Äther befreit und 3 Stdn. mit einem Überschuß an wäßriger 30-proz. Natronlauge unter stetem Rühren verseift. Die obere organische Schicht wird abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und destilliert. Das so zurückgewonnene Dimethyl-acetyl-cyclohexen wird mit der ber. Menge Natriummalonester erneut zur Reaktion gebracht. Ausb. 9.5 g.

Die Rückstände werden wie oben aufgearbeitet und noch zweimal umgesetzt. Gesamtausb. 31.5 g (42% d. Th.).

Nach dem Umkristallisieren aus Essigester wird der Ester VI in kleinen, balkenförmigen Nadeln erhalten, die bei 135° schmelzen. Mit Eisen(III)-chlorid gibt die Verbindung eine rotbraune Enolreaktion.

$C_{15}H_{22}O_4$ (266.3) Ber. C 67.64 H 8.32 Gef. C 66.79 H 8.22

5. 1.3-Dioxo-8.10-dimethyl-dekalin-carbonsäure-(4) (VII): 30.0 g Ester VI werden in 300 ccm wäßriger 2*n* NaOH gelöst und 8 Stdn. bei 70° verseift. Die alkalische Lösung wird auf 0° abgekühlt und vorsichtig mit verd. Salzsäure gegen Kongorot angesäuert. Die vorher braune Lösung wird milchig trübe, und nach kurzem Reiben fällt die freie Carbonsäure in dichten Flocken aus. Zur Vervollständigung der Fällung wird noch einige Stunden in den Eisschrank gestellt. – Ausb. quantitativ. Nach dem Umkristallisieren aus Essigester schmilzt die Substanz bei 136–138° unter Gasentwicklung. Sie gibt mit Eisen(III)-chlorid eine rotbraune Enolreaktion.

6. 1.3-Dioxo-8.10-dimethyl-dekalin (VIII): 26.0 g Säure VII werden in einem langhalsigen 250-ccm-Kolben im Schwefelsäurebad auf 130° erhitzt. Unter Schmelzen setzt eine kräftige Gasentwicklung ein, die durch Umrühren der Masse gefördert wird. Zur Vervollständigung der Decarboxylierung wird die Temperatur noch 5 Min. auf 165° gesteigert. Die nach dem Erkalten erstarrte Masse wird aus Essigester umkristallisiert. Die rein weißen Kristalle zeigen Schmelzpunkt und Eigenschaften, wie sie von Rucicka³⁾ beschrieben worden sind. Die Ausb. beträgt 18 g (90% d. Th.).

Ein besonders reines Produkt erhält man durch anschließende Destillation i. Hochvak.; Sdp._{0.09} 165–170°.

250. Karl W. Rosenmund und Horst Herzberg*): Synthesen in der Reihe der Anthelmintika, VI. Mitteil.**): Die Darstellung santonin-ähnlicher Stoffe

[Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel]

(Eingegangen am 14. August 1954)

Die Bromessigester-Kondensation läßt sich mit 1.3-Dioxo-8.10-dimethyl-dekalin ähnlich wie mit Dimedon ausführen. Sie führt zu einer C-substituierten Diketo-dekalin-essigsäure, die der Santonin-Reihe nahesteht. Deren Reduktion zu der wichtigen Monoketosäure gelingt katalytisch über die Enol-Acetate. Weiter wird gefunden, daß sich auch die Enol-Äther cyclischer 1.3-Diketone katalytisch zu Monoketonen reduzieren lassen.

In der IV. Mitteil.¹⁾ haben wir von einer neuartigen Synthese hydroaromatischer γ -Lactone berichtet.

Wir kondensierten die Alkalisalze cyclischer 1.3-Diketone vom Typ des Dimedons mit Bromessigester zu C-substituierten Cyclohexandion-(1.3)-essigsäure-(2)-estern, wobei

*) Dissertat. Kiel, 1953.

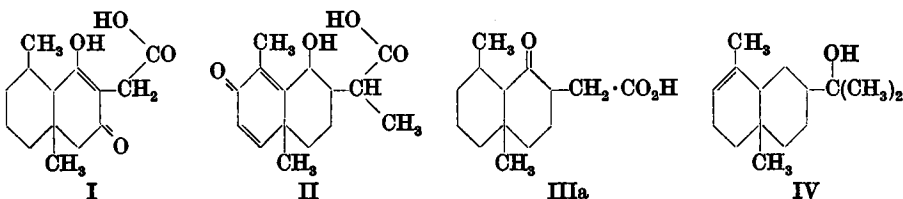
***) V. Mitteil.: K. W. Rosenmund u. H. Herzberg, Chem. Ber. 87, 1575 [1954], vorstehend.

¹⁾ K. W. Rosenmund, H. Herzberg u. H. Schütt, Chem. Ber. 87, 1258 [1954].

als Nebenprodukte in den meisten Fällen die entsprechenden Enol-äther-ester der Glykolsäure auftreten. Mit Acetylchlorid schlossen wir einen Enol-Lactonring und gelangten unter hydrierender Eliminierung einer Carbonylgruppe zu gesättigten Lactonen.

Wir beabsichtigten nun, das genannte Verfahren auf das in der V. Mitteil. ***) dargestellte 1.3-Dioxo-8.10-dimethyl-dekalin (XIII) zu übertragen, um dadurch einmal santonin-ähnliche Stoffe aufzubauen, was uns mit der Synthese der 1.3-Dioxo-8.10-dimethyl-dekalin-essigsäure-(2) (I) gelang, wie ein Formelvergleich mit der Santoninsäure (II) zeigt. Zum anderen konnten wir in der 1-Oxo-8.10-dimethyl-dekalin-essigsäure-(2) (IIIa), zu deren Aufbau 12 Stufen nötig waren, eine Verbindung isolieren, die als Ausgangsstoff für spätere vergleichende Untersuchungen in der Reihe der Sesquiterpen-Lactone dienen soll.

Das 1.3-Dioxo-8.10-dimethyl-dekalin war insofern sehr geeignet, da ihm das C-Skelett des Eudesmols(IV)²⁾ zugrunde liegt, zum anderen ist nach unseren Erfahrungen die Bromessigester-Kondensation nur mit einem cyclischen 1.3-Diketon möglich.



Wegen der schwierigen Zugänglichkeit des Diketons XIII war es zweckmäßig, die zur Bromessigester-Kondensation günstigsten Bedingungen an einer Modells substanz festzulegen. Als solche wählten wir das 1.3-Dioxo-dekalin (V), bei welchem die zur Erreichung höchstmöglicher Ausbeuten an C-substituiertem Reaktionsprodukt notwendigen Bedingungen im wesentlichen die gleichen waren, wie wir sie in der IV. Mitteilung¹⁾ bei der Synthese der Dimedon-essigsäure-(4) beschrieben haben.

Bei der Umsetzung des Kaliumsalzes von V mit Bromessigester in absolut alkoholischer Lösung erhielten wir den rohen 1.3-Dioxo-dekalin-essigsäure-(2)-äthylester (VI) in 40-proz. Ausbeute. Dieses Rohprodukt war nur geringfügig mit seinem Ausgangsprodukt V verunreinigt. Zu der Reindarstellung von VI wurde aus Essigester fraktioniert kristallisiert.

Als Nebenprodukte wurden die beiden Enol-Äther, der Glykolsäure-äthylester-äther des 3-Oxy-1-oxo-oktalins-(2) (VIIa) und des 1-Oxy-3-oxo-oktalins-(1) (VIIb) gebildet.

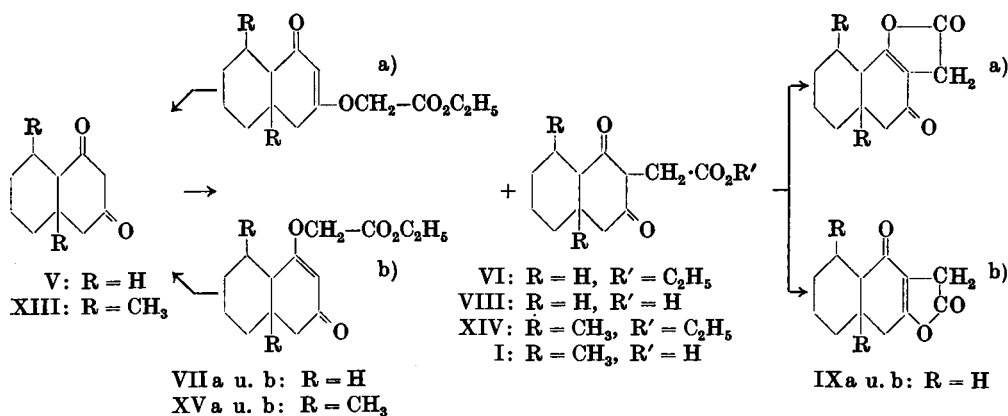
Das Auftreten der beiden Enol-Äther erklärt sich aus der Tatsache, daß das 1.3-Dioxo-dekalin als unsymmetrisches 1.3-Diketon zwei Enol-Formen und damit zwei Enol-Äther bilden kann. Eine Trennung haben wir nicht versucht. In welchem Verhältnis beide vorliegen, d.h. ob einer von ihnen mengenmäßig überwiegt, ist ebenfalls noch nicht bestimmt worden. Für uns waren sie unerwünschte Nebenprodukte, deren wir nur dadurch Herr wurden, daß wir sie nach der Isolierung verseiften und das zurückgebildete Diketon V erneut zur Bromessigester-Kondensation verwendeten.

Wir haben in der V. Mitteilung ausgeführt, daß es grundsätzlich schwierig ist, cyclische 1.3-Diketone vom Typ des Dekalins aus den entsprechenden Carbonsäureestern durch Ketonspaltung herzustellen, ohne daß gleichzeitig oder hauptsächlich Säurespaltung eintritt. Bei dem C-substituierten Ester VI ist bei einer Verseifung die Gefahr der Ringsprengung durch Überlastung des Moleküls mit negativen Gruppen noch größer geworden.

²⁾ Eine Betrachtung des Eudesmols lehrt, daß die Anordnung seines C-Grundskeletts in einer größeren Anzahl von vermischen Naturstoffen zu finden ist. Erwähnt seien das Santonin, das Alantolacton, das Iso- und Dihydro-alantolacton und das Artemisin.

In der Dihydroresorcin-Reihe haben H. Stetter und W. Dierichs die Säurespaltung derartig C-substituierter Derivate zur Darstellung langkettiger Carbonsäuren verwendet³⁾. Während es nun zur Spaltung der 2-Alkyl-cyclohexandione-(1.3) noch eines so stark wirkenden Reagenzes wie Barytwasser bedurfte, fand die Säurespaltung mancher 2.2-dialkylierter Cyclohexandione-(1.3), z. B. des 2-Methyl-2-benzyl-cyclohexandions-(1.3), bereits während seiner Bildung durch Alkohololyse statt, was zur Genüge die Unbeständigkeit solcher Verbindungen demonstriert⁴⁾.

Im Falle des Esters VI deuteten Vorversuche an, daß 20-proz. alkoholische Kalilauge spaltend wirkte. Ohne Nebenreaktionen dagegen gelang die Verseifung bei der Verwendung von 2 n wäßriger Natronlauge. Die so erhaltene rohe Säure, ein Gemisch aus V und VIII, ließ sich auf Grund der geringen Löslichkeit in Essigester gut von dem verunreinigenden Diketon V abtrennen. Es ist somit günstiger, das Reaktionsprodukt der Bromessigester-Kondensation erst nach der Verseifung vom verunreinigenden Ausgangsstoff abzutrennen.



Die analoge Umsetzung des 1.3-Dioxo-8.10-dimethyl-dekalins (XIII) mit Bromessigester, die zu dem 1.3-Dioxo-8.10-dimethyl-dekalin-essigsäure-(2)-äthylester (XIV) führte, zeigte ein wesentlich ungünstigeres Bild. Der rohe Ester XIV wurde zwar kristallin und in 30-proz. Ausbeute erhalten, erwies sich aber als ein Gemisch von XIV mit dem Ausgangsprodukt XIII im Verhältnis von 3:2. Als Nebenprodukte entstanden die Enol-äther-ester XVa und XVb, die in gleicher Weise wie die der 1.3-Dioxo-Dekalin-Reihe isoliert und weiterverarbeitet wurden.

Die Trennung der Verbindungen XIV und XIII war durch fraktionierte Kristallisation nicht mehr möglich, da die Löslichkeitsunterschiede auch in anderen Solvenzien als Essigester zu gering waren. Etwas günstiger lagen die Verhältnisse nach der Verseifung. Hier gelang es, durch mehrmalige Umkristallisation die reine 1.3-Dioxo-8.10-dimethyl-dekalin-essigsäure-(2) (I) zu isolieren.

Wir beabsichtigten, die Säuren VIII und I in die entsprechenden Monoketosäuren umzuwandeln. Da wir uns, entspr. unseren Erfahrungen an anderen cyclischen 1.3-Diketo-essigsäuren-(2), von der direkten katalytischen

³⁾ Chem. Ber. 85, 64 [1952].

⁴⁾ H. Stetter u. W. Dierichs, Chem. Ber. 85, 1061 [1952].

Reduktion keinen Erfolg versprochen, versuchten wir den Weg, mit dessen Hilfe wir in der IV. Mitteil.¹⁾ von der Dimedon-essigsäure-(4) zu der 1.1-Dimethyl-cyclohexanon-(3)-essigsäure-(4) gelangten.

Die Dimedon-essigsäure-(4) wurde mit Acetylchlorid unter Austritt von Wasser in das entsprechende Enol-Lacton der 5-Oxy-3-oxo-1.1-dimethyl-cyclohexen-(4)-essigsäure-(4) umgewandelt. Die Ausbeute betrug hier 74% der Theorie. Dieses Lacton ließ sich leicht unter Eliminierung der einen Oxogruppe katalytisch zu der entsprechenden Monoketosäure reduzieren.

Grundsätzlich waren bei der Übertragung der Reaktion auf die 1.3-Dioxo-dekalin-essigsäure-(2) (VIII) Schwierigkeiten zu erwarten. Die bisher von uns zum Enol-Lacton-Ringschluß herangezogenen 1.3-Dioxo-essigsäuren-(2) waren symmetrisch gebaut, wodurch die beiden möglichen Enolformen identisch waren. Bei den nun verwendeten unsymmetrischen Diketoessigsäuren vom Dekalintyp waren zwei verschiedene Enolformen möglich. Also konnten bei deren Fixierung durch einen Enol-Lacton-Ringschluß zwei Verbindungen entstehen.

Dies war in der Tat der Fall. Bei der Umsetzung der Säure VIII mit Acetylchlorid wurden zwei, in Schmelzpunkt, Löslichkeit und Kristallform verschiedene Enol-Lactone IXa und IXb isoliert, wobei mengenmäßig die eine Kristallform überwog. Die Ausbeute war jedoch sehr gering, hauptsächlich entstanden enol-acetylierte Produkte.

Bei dieser Reaktion sind offenbar Enol-Lacton-Ringschluß unter Wasserabspaltung und Acetylierung Konkurrenzreaktionen. Welche der beiden überwiegt, ist außer vom Enolisationsbestreben von sterischen Verhältnissen abhängig. So wird eine cyclische 1.3-Diketo-essigsäure vom Typ VIII, bei der zwei C-Atome des einen Ringes durch Kondensation mit einem zweiten fixiert sind, dem Enol-Lacton-Ringschluß, der eine Verkürzung einer C-C-Bindung und damit Verschiebung eines ganzen Ringes bedingt, einen größeren Widerstand entgegensetzen als eine Verbindung, die kein kondensiertes Ringsystem besitzt. (Typ Dimedon-essigsäure-(4).) Im ersten Falle wird die Acetylierung des Enols leicht zur mengenmäßig überwiegenden Reaktion.

Aus diesen Gründen ließ sich der geplante Enol-Lacton-Ringschluß der 1.3-Dioxo-8.10-dimethyl-dekalin-essigsäure-(2) (I) überhaupt nicht verwirklichen. Hier entstand ausschließlich ein Gemisch acetylierter Produkte (XVI).

Versuche, diese Enol-Acetate der 1.3-Dioxo-8.10-dimethyl-dekalin-essigsäure-(2) (XVI) katalytisch zu den entsprechenden Monoketosäuren zu reduzieren, schlugen zunächst fehl, weil es nicht gelang, aus dem komplizierten Reaktionsgemisch einheitliche Produkte zu gewinnen.

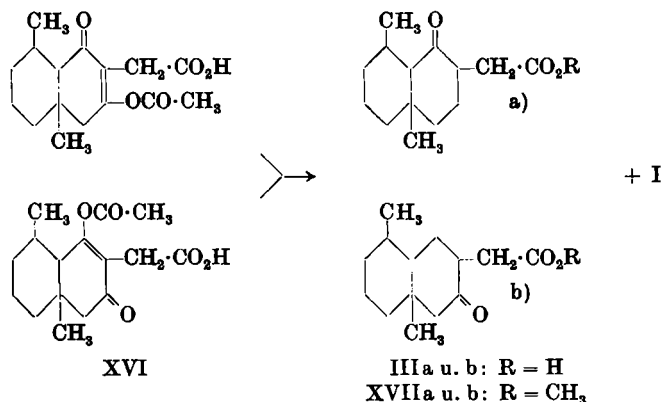
Eine einfachere Reduktion dieser Art haben wir in der IV. Mitteilung¹⁾ beschrieben.

Wir reduzierten das Mono-Enol-Acetat des 1-Phenyl-cyclohexandions-(3.5) i. Ggw. von Palladium und erhielten nach der Aufnahme von fast zwei Moll. Wasserstoff unter Abreduktion von Essigsäure ein Mono-Keton, das 1-Phenyl-cyclohexanon-(3).

Dieses Keton war jedoch nie das einzige Reaktionsprodukt. Gleichzeitig mit ihm entstanden 5-10% 1-Phenyl-cyclohexandion-(3.5). Seine Rückbildung aus dem Enol-Acetat während der Hydrierung muß so gedeutet werden, daß die bei der Reduktion der Enol-Acetate gebildete Essigsäure ihrerseits verseifend auf das Enol-Acetat einwirkt.

Bei dem nun zur Reduktion herangezogenen Enol-Acetat-Gemisch der 1.3-Dioxo-8.10-dimethyl-dekalin-essigsäure-(2) (XVI) zur Gewinnung der entsprechenden Monoketosäuren, der 1-Oxo-8.10-dimethyl-dekalin-essigsäure-(2) (IIIa) bzw. der 3-Oxo-8.10-dimethyl-dekalin-essigsäure-(2) (IIIb) lagen die Verhältnisse wesentlich komplizierter.

Auch hier fand während der Reduktion z. Tl. Rückbildung der Ausgangssäure I statt. Darüber hinaus lagen die genannten Säuren von der einleitenden Enol-Fixierung mit Acetylchlorid oder Acetanhydrid her z. Tl. als Anhydride vor, was die Aufarbeitung des Hydrierungsproduktes erschwerte. Aber auch nach der Zersetzung der Anhydride mit heißer Kalilauge gelang die Trennung der Säuren (I von IIIa und IIIb) nicht, und wir versuchten ihre Reindarstellung über deren Ester.



Der Ester der Säure I ist als gleichzeitiges 1.3-Diketon in Alkali löslich, worin aber die Ester der Säuren IIIa und IIIb unlöslich sind und abgetrennt werden können.

Die Veresterung selbst bereitete insofern Schwierigkeiten, als erst eine Methode gefunden werden mußte, die nur die Carboxygruppe veresterte, nicht aber gleichzeitig die ebenfalls saure enolische Oxygruppe verätherte oder gar eine Ringsprengung herbeiführte. All diese Forderungen schlossen die meisten der bekannten Veresterungsmethoden, von Diazomethan abgesehen, aus.

Allerdings veräthert auch Diazomethan enolische Hydroxyle. B. Eistert und Mitarbb.⁵⁾ haben eine ganze Anzahl verschiedenster 1.3-Diketone mit Diazomethan veräthert.

Ihren Darstellungsvorschriften war jedoch zu entnehmen, daß die Reaktion nicht ohne weiteres gelingt. Meist war ein katalysierender Zusatz von Methanol oder Siedesteinen erforderlich.

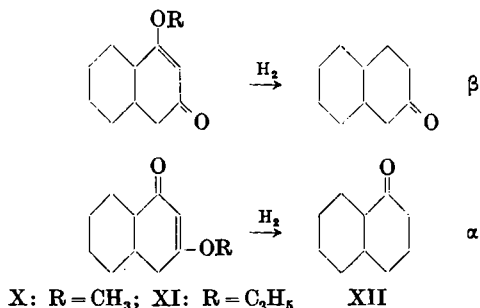
Wir setzten nun, um Versuchsbedingungen zu finden, unter denen cyclische 1.3-Diketone mit Diazomethan nicht verändert werden, eine Modellsubstanz (in Äthanol gelöstes 1.3-Dioxo-dekalin) verschieden lange der Einwirkung ätherischer Diazomethanlösung aus. Hierbei zeigte sich, daß innerhalb von 10–15 Min. keine nennenswerte Verätherung der enolischen Oxygruppe stattfand.

In gleicher Weise ließen wir nun ätherische Diazomethanlösung mit dem nach der Hydrierung der Enol-Acetate XVI gebildeten Säuregemisch reagieren und erreichten tatsächlich die gewünschte Trennung.

⁵⁾ Chem. Ber. 84, 156 [1951].

Während der verunreinigende Methylester der 1.3-Dioxo-8.10-dimethyl-dekalin-essigsäure-(2) mit Natriumcarbonatlösung herausgeschüttelt wurde, blieben die Methylester der 1-Oxo-8.10-dimethyl-dekalin-essigsäure-(2) (XVII a) und der 3-Oxo-8.10-dimethyl-dekalin-essigsäure-(2) (XVII b) als Neutralstoffe zurück. Ihre Verseifung führte zu den wichtigen Säuren IIIa und IIIb, die wir als Ausgangssubstanzen für vergleichende Untersuchungen in der Sesquiterpen-Lacton-Reihe benötigten.

Aus dem Gemisch der Säuren IIIa und IIIb konnten wir durch fraktionierte Kristallisation in überwiegender Menge eine scharf schmelzende und einheitliche Verbindung isolieren. Wir schreiben ihr die Struktur IIIa zu, weil wir auf Grund von Beobachtungen bei cyclischen 1.3-Diketonen vom Typ des 1.3-Dioxo-dekalins eine gewisse Bevorzugung der Enolisation in Richtung auf die Carbonylgruppe in 3-Stellung festgestellt zu haben glauben.



Wir hydrierten nämlich die Enol-methyl-äther des 1.3-Dioxo-dekalins (X) katalytisch mit Palladium. Es entstand α -Dekalon (XII). Auch die mit Hilfe von Äthylbromid dargestellten Enol-äthyläther des 1.3-Dioxo-dekalins (XI) ergaben bei der katalytischen Hydrierung ebenfalls α -Dekalon (XII).

Damit war sichergestellt, daß bei der Hydrierung dieser Enol-Äther tatsächlich ein Monoketon gebildet wurde, was, als weiterer Beweis für die von uns in der IV. Mitteilung¹) geäußerten Ansicht über den Mechanismus der katalytischen Hydrierung enolfixierter cyclischer 1.3-Diketone anzusehen ist.

Der Schmelzpunkt der Semicarbazone der oben erwähnten durch katalytische Hydrierung gewonnenen Dekalone deutete auf ein Gemisch der α - und β -Form hin, in dem jedoch mehr α - als β -Dekalon enthalten sein mußte.

Da nun nach unseren Erfahrungen bei derartigen katalytischen Reduktionen jeweils die Oxogruppe eliminiert wird, die enolfixiert wurde, kann man aus dem bevorzugten Auftreten von α -Dekalon rückwärts auf eine bevorzugte Enolisierung des 1.3-Dioxo-dekalins in 3-Stellung schließen.

Wie weit dieses Versuchsergebnis allgemeine Gültigkeit hat, und ob es sich auch auf die homologen Diketone dieser Reihe übertragen läßt, muß einer späteren Untersuchung vorbehalten bleiben.

Zusammenfassend ist zu sagen: Es wurden zwei cyclische 1.3-Diketone vom Typ des 1.3-Dioxo-dekalins mit Hilfe von Bromessigestern in die C-substituierten Diketo-dekalin-essigsäuren übergeführt.

Die geplante Reduktion der Enol-Lactone dieser Säuren ließ sich nicht verwirklichen, da das Enol-Lacton nur in einem Falle und auch da nur in geringen Ausbeuten erhalten wurde. An ihrer Stelle wurden enol-acetylierte Produkte erhalten. Aber auch diese ließen sich zu der gewünschten Monoketosäure reduzieren. Schwierigkeiten in der Reindarstellung der Monoketosäure wurden durch Veresterung mit Diazomethan behoben.

An den Enol-alkyl-äthern cyclischer unsymmetrischer 1.3-Diketone, deren katalytische Reduktion interessanterweise zu Monoketonen führte, wurde eine gewisse Bevorzugung der Enolisation der einen Carbonylgruppe festgestellt.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemie sagen wir für die Unterstützung der Arbeit unseren besten Dank.

Beschreibung der Versuche

1. 1.3-Dioxo-dekalin-essigsäure-(2)-äthylester (VI): In einer Kaliumäthylatlösung aus 0.78 g Kalium (0.02 Mol) und 10 ccm absol. Äthanol werden 3.3 g 1.3-Dioxo-dekalin vom Schmp. 152° (0.02 Mol) unter Erwärmen gelöst. Nach dem Zutropfenlassen von 3.8 g Bromessigester (0.22 Mol) wird 2 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt, die nun neutral reagierende Mischung nach dem Erkalten mit der doppelten Menge Wasser versetzt, mit verd. Salzsäure angesäuert und ausgeäthert. Die äther. Lösung wird durch Ausschütteln mit 2 n Na₂CO₃ in neutral und sauer reagierende Stoffe aufgeteilt. Die die sauren Produkte enthaltende Natriumcarbonatlösung wird eiskalt vorsichtig mit verd. Salzsäure angesäuert. An der Oberfläche sammelt sich ein weißgelbes Öl, das allmählich durchkristallisiert. Ausb. beträgt 2.0 g (40% d. Th.). Nach dem Unikristallisieren aus Essigester bildet die Substanz mikrokristalline Nadeln, die bei 100–101° schmelzen.

2. Glykolsäure-äthylester-äther des 3-Oxy-1-oxo-oktalin-(2) und des 1-Oxy-3-oxo-oktalin-(1) (VIIa und VIIb): Sie entstehen als Nebenprodukte bei der Bromessigester-Kondensation, Vers. 1. Zu ihrer Isolierung wird der die Neutralstoffe enthaltende Ätherauszug der Vorschrift Nr. 1 nach dem Verjagen des Äthers i. Hochvak. destilliert. Sdp._{0.62} 165–172°. Zur Rückgewinnung des 1.3-Dioxo-dekalins werden sie mit überschüssiger 2 n wäbr. Natronlauge unter Umschwenken verseift (1 Stde.). Nach dem Ansäuern mit verd. Salzsäure kristallisiert das Diketon sofort aus.

3. 1.3-Dioxo-dekalin-essigsäure-(2) (VIII): 2.2 g des Esters VI werden mit überschüss. 2 n NaOH 3 Stdn. auf dem Wasserbad verseift. Nach dem Ansäuern mit verd. Salzsäure wird die Säure durch längeres Reiben unter Eiskühlung zur Kristallisation gebracht. Ausb. quantitativ. Zur Reinigung wird das Rohprodukt in der 30fachen Menge Essigester gelöst und mit Petroläther ausgefällt. Schmp. 176° (Zers.).

C₁₂H₁₆O₄ (224.2) Ber. C 64.25 H 7.19 Gef. C 63.85 H 7.09

4. Lacton der 1-Oxy-3-oxo-oktalin-(1)-essigsäure-(2) und der 3-Oxy-1-oxo-oktalin-(2)-essigsäure-(2) (IXa und IXb): 1.9 g 1.3-Dioxo-dekalin-essigsäure-(2) werden unter Feuchtigkeitsausschluß in 10 ccm frisch destilliertem Acetylchlorid gelöst und im Wasserbad bei 60° 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das erkaltete Reaktionsprodukt wird bei Zimmertemperatur i. Vak. von überschüss. Acetylchlorid befreit, der ölige Rückstand in wenigen ccm Essigester gelöst und mit Petroläther bis zur Trübung versetzt. Über Nacht scheidet sich ein Öl ab, das von Kristallen durchwachsen ist. Ohne die Kristalle abzusaugen, wird das Öl durch tropfenweise Zugabe von Essigester gelöst und erneut mit Petroläther gefällt. Der so vermehrte Kristallbrei wird abgesaugt (etwa 300 mg); er schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Essigester bei 126°. Die Mutterlauge wird i. Vak. eingengt und wiederum mit Essigester-Petroläther behandelt. Das Lacton kristallisiert nun in feinen Nadeln, die bei 142° schmelzen, neben einer geringen Menge der bei 126° schmelzenden Rhombenform.

C₁₂H₁₄O₃ (206.1) Ber. C 69.92 H 6.84 Gef. C 69.21 H 6.69

5. Enol-methyl-äther des 1.3-Dioxo-dekalins (X): 3.2 g 1.3-Dioxo-dekalin (0.02 Mol) werden in einer Äthylatlösung (0.48 g Natrium (0.022 Mol) in 15 ccm absol. Äthanol) gelöst und in der Hitze tropfenweise mit 2.6 g Dimethylsulfat (0.022 Mol) versetzt. Nach 10 Min. wird die Mischung teigig und reagiert neutral. Der Alkohol wird i. Vak. verdampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, angesäuert und mit Essigester ausgezogen. Durch Ausschütteln mit $2n$ Na₂CO₃ werden dem Essigester die sauren Produkte entzogen. Die Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und destilliert. Beim Sdp.₄₈ 105–108° wird der Enol-Äther als ein farbloses Öl erhalten. Ausb. 2.2 g (65% d.Th.).

C₁₁H₁₆O₂ (180.2) Ber. C 73.30 H 8.93 Gef. C 73.31 H 9.01

Durch Ansäuern der Natriumcarbonatlösung werden 0.7 g 1.3-Dioxo-dekalin zurück-erhalten.

6. Hydrierung des Enol-methyl-äthers des 1.3-Dioxo-dekalins: 2.0 g Äther X werden mit 2.0 g Palladium-Bariumsulfat-Katalysator 5-proz. in 50 ccm absol. Äthanol bis zur Aufnahme von 2 Moll. Wasserstoff geschüttelt, was nach etwa 1 Stde. der Fall ist. Stoppt die Wasserstoff-Aufnahme, ehe 2 Moll. absorbiert sind, so läßt sich die Hydrierung durch Zugabe von etwas Tierkohle wieder in Gang bringen. Der Katalysator wird abzentrifugiert, der Alkohol verdampft und der Rückstand destilliert. Sdp.₁₁ 109–120°. Ausb. 1.3 g Dekalon.

C₁₀H₁₆O (152.2) Ber. C 78.99 H 10.57 Gef. C 78.09 H 10.43

Semicarbazon, Schmp. 224° (aus Alkohol). (Das Semicarbazon des reinen *trans*-α-Dekalons schmilzt bei 229° und gibt mit unserem keine Erniedrigung.) Aus der Mutterlauge wird noch ein zweites, in Alkohol leichter lösliches, amorphes Semicarbazon vom Schmp. 212–219° isoliert.

7. Enol-äthyl-äther des 1.3-Dioxo-dekalins (XI): 3.2 g 1.3-Dioxo-dekalin werden, wie im Vers. Nr. 5 beschrieben, umgesetzt, nur daß an Stelle von Dimethylsulfat 2.2 g Äthylbromid zur Enol-Fixierung herangezogen werden. Sdp._{0.54} 112–114°. Ausb. 1.0 g (26% d.Th.). Bei der Hydrierung dieses Enol-Äthers analog Vers. Nr. 6 werden 0.8 g Dekalon vom Sdp.₁₁ 111–118° erhalten.

Das Semicarbazon schmilzt bei 206°.

8. 1.3-Dioxo-8.10-dimethyl-dekalin-essigsäure-(2)-äthylester XIV: 19.4 g 1.3-Dioxo-8.10-dimethyl-dekalin (0.1 Mol) werden analog, wie im Vers. Nr. 1 beschrieben, mit Bromessigester umgesetzt, mit dem Unterschied, daß während der Reaktion mechanisch gerührt wird. Ausb. 5.2 g (20% d.Th.) an Rohprodukt. Es schmilzt nach einmaligem Umkristallisieren aus Essigester bei 109–110°.

9. Glykolsäure-äthylester-äther des 3-Oxy-1-oxo-8.10-dimethyl-oktalins-(2) und des 1-Oxy-3-oxo-8.10-dimethyl-oktalins-(1) (XVa u. b): Ihre Isolierung und Verseifung zu 1.3-Dioxo-8.10-dimethyl-dekalin erfolgt analog Vers. Nr. 2; Sdp._{0.24} 157–167°.

10. 1.3-Dioxo-8.10-dimethyl-dekalin-essigsäure-(2) (I): 5.0 g roher Ester XIV werden in etwas mehr als der berechneten Menge $2n$ wäßr. Natronlauge gelöst und durch 5stdg. Erhitzen auf dem Wasserbad verseift. Nach dem Ansäuern mit verd. Salzsäure fällt die Säure teils als zähes Öl aus, teils bleibt sie kolloidal in Lösung. Nach dreitägigem Stehenlassen im Eisschrank wird abgesaugt, i. Vak. getrocknet und die nun glasig spröde Masse durch Verreiben mit Essigester zur Kristallisation gebracht. Ausb. 4.0 g (88% d.Th.) des bei 165–176° schmelzenden Rohprodukts.

Zur Reindarstellung der darin enthaltenen Säure werden sie mit 30 ccm Essigester ausgekocht, der Essigester abfiltriert und der Rückstand aus viel Essigester-Petroläther umkristallisiert. Nach dreimaligem Umkristallisieren feine Nadeln vom Schmp. 212°.

C₁₄H₂₀O₄ (252.3) Ber. C 66.64 H 7.99 Gef. C 65.74 H 8.03

11. 1-Oxo-8.10-dimethyl-dekalin-essigsäure-(2)-methylester (XVIIa): 3.0 g der Säure I werden mit 5.0 g wasserfreiem Natriumacetat und 20 ccm Acetanhydrid 2 Stdn. auf 60–65° erhitzt. Danach wird die Mischung mit 20 ccm Essigester versetzt, vom Natriumacetat abfiltriert, i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit Essigester

aufgenommen und mit der dreifachen Menge Petroläther bis zur Trübung versetzt. Nach einigem Stehenlassen im Eischrank kristallisieren geringe Mengen nicht acetylierter Ausgangssäure aus. Nach deren Absaugen wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in Alkohol gelöst und mit 2.0 g reduziertem Palladium-Bariumsulfat-Katalysator hydriert. Nach der sehr langsamen Wasserstoff-Aufnahme von etwa 50 ccm erfolgt Zugabe von weiteren 2.0 g Katalysator. Innerhalb von 2 Stdn. werden 330 ccm Wasserstoff aufgenommen. Nach dem Abzentrifugieren des Katalysators wird der Alkohol bis auf ein Volumen von 10 ccm eingeeengt, zusammen mit 15 ccm 10-proz. alkohol. Kalilauge $\frac{1}{2}$ Stde. unter Rückfluß erhitzt, der Alkohol i. Vak. verdampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, mit verd. Salzsäure angesäuert, die organischen Säuren ausgeäthert, der Äther i. Vak. verjagt, der Rückstand scharf getrocknet, wiederum mit absol. Äther aufgenommen und mit überschüss. ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach 10 Min. wird die äther. Lösung zur Entfernung des verunreinigenden Methylresters der 1.3-Dioxo-8.10-dimethyl-dekalin-essigsäure-(2) mit $2n$ Na_2CO_3 ausgezogen, die Ätherlösung mit Natriumsulfat getrocknet und nach Entfernen des Äthers der Rückstand destilliert. Bei $\text{Sdp.}_{0.28}$ 112° geht der 1-Oxo-8.10-dimethyl-dekalin-essigsäure-(2)-methyl ester als farbloses Öl über. Ausb. 1.1 g.

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (252.3) Ber. C 71.38 H 9.63 Gef. C 71.68 H 9.50

12. 1-Oxo-8.10-dimethyl-dekalin-essigsäure-(2) (III a): 1.0 g des Esters XVII werden mit überschüssiger 10-proz. alkoholischer Kalilauge 3 Stdn. auf dem Wasserbad verseift. Der Alkohol wird abdestilliert und die alkalische Lösung nach Zugabe von 30 ccm Wasser mit verd. Salzsäure angesäuert. Nach dreitägigem Stehenlassen im Eischrank kristallisiert die Säure in feinen Nadeln aus. Schmp. $117-118^\circ$ (aus Alkohol/Wasser). Nach längerem Aufbewahren der Mutterlauge kristallisiert eine zweite, unscharf bei $92-97^\circ$ schmelzende, Form aus.

251. Hans Herloff Inhoffen und Joachim Kath: Studien in der Vitamin D-Reihe VII*): Darstellung neuer Dekalinsysteme und deren Verwendung zu Modellsynthesen von 9.10-*seco*-D-Homo-steroid-Verbindungen

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig]
(Eingegangen am 11. August 1954)

Es wird die Darstellung neuer Dekalinsysteme und deren Verwendung zu Modellsynthesen in der 9.10-*seco*-D-Homo-steroid-Reihe beschrieben, die bis zu einem konjugierten Dien-in-System führen.

Parallel zu den Arbeiten von H. H. Inhoffen und H. Krämer¹⁾ sowie H. H. Inhoffen und E. Prinz²⁾ haben wir noch einen dritten Weg beschritten, ein C/D-Ringsystem für die Totalsynthese von 9.10-*seco*-Steroiden bzw. von 9.10-*seco*-D-Homo-steroiden aufzubauen. Wir sind hierbei vom Dekalindion-(1.5) (I) ausgegangen, bei dessen Darstellung aus 1.5-Dioxy-naphthalin wir uns eng an das Verfahren von W. S. Johnson³⁾ hielten.

Aus der Anlagerungsreaktion von Acetylen an dieses symmetrisch gebaute Diketon I in *tert.*-Butanol mit Kalium-*tert.*-butylat gehen eine Mono-(II)

* VI. Mitteil.: H. H. Inhoffen u. G. Quinkert, Chem. Ber. 87, 1418 [1954].

¹⁾ Chem. Ber. 87, 488 [1954].

²⁾ Chem. Ber. 87, 684 [1954].

³⁾ W. S. Johnson, C. D. Gutsche u. D. K. Banerjee, J. Amer. chem. Soc. 73, 5464 [1951].