

werden unter Kühlung in einer Eis-Kochsalz-Mischung tropfenweise 0.85 ccm frisch dest. Benzoylchlorid unter Rühren gegeben. Nach kurzer Zeit scheiden sich Kristalle von Pyridin-hydrochlorid ab. Nach 20stdg. Stehenlassen bei 0° wird das überschüss. Benzoylchlorid durch einige Tropfen Wasser zersetzt und die Lösung in etwa 200 ccm Eiswasser eingegossen. Der abgeschiedene Sirup wird in Chloroform aufgenommen und die wäbr. Lösung noch dreimal mit Chloroform geschüttelt. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie unter a). Der zurückbleibende Sirup wird in wenig heißem Alkohol gelöst. Schmp. 112 bis 113° (aus Äthanol); $[\alpha]_D^{20}$: +53° (Chlf.). Ausb. 82% d. Theorie.

$C_{21}H_{24}O_{11}$ (452.2) Ber. C 55.73 H 5.35 Gef. C 55.61 H 5.45

Die Verbindung ist leicht löslich in Aceton und Chloroform, wenig löslich in Äthanol und sehr schwer löslich in Wasser.

293. Karl W. Rosenmund und Horst Herzberg: Synthesen in der Reihe der Anthelmintika, VII. Mittel.*): Die Darstellung neuer hydroaromatischer γ -Lactone der Dekalin-Reihe

[Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel]

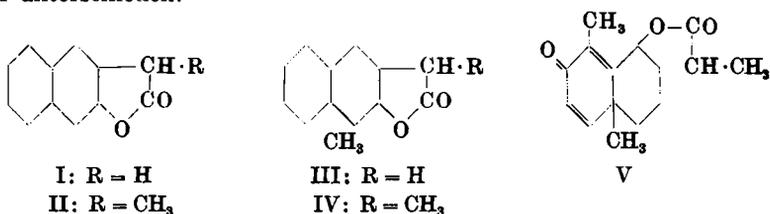
(Eingegangen am 16. Oktober 1954)

Mit Hilfe der Reformatszkischen Kondensation werden aus dem 10-Methyl-dekalin-(2) und Bromessigester sowie α -Brom-propionsäureester die entsprechenden Oxysäuren aufgebaut, die nach der Dehydratisierung mit Schwefelsäure lactonisiert werden.

In der VI. Mittel. haben wir von Versuchen zur Darstellung solcher hydroaromatischer γ -Lactone berichtet, die sich vom Dekalin ableiten und deren C-Skelett dem Eudesmol ähnelt.

Spätere Versuche, das dort angewandte Verfahren (Kondensation cyclischer 1.3-Diketone mit Bromessigester) in der Weise zu variieren, daß anstatt Bromessigester α -Brom-propionsäureester zur Kondensation herangezogen wurde, schlugen fehl. Es bildete sich ein so geringer Prozentsatz an C-substituiertem Produkt, daß eine Fortführung der Versuche nicht lohnend war.

Im Zuge unserer Untersuchungen über das Verhältnis von chemischer Konstitution und vermicer Wirkung beim Santonin (V) war es jedoch wichtig, Lactone zu prüfen, die sich in den nachstehenden Gruppen voneinander unterscheiden.



Lacton I ist das einfachste Lacton der Dekalinreihe. In bezug auf das Santonin sind die einzigen gemeinsamen Merkmale zwei linear verknüpfte Sechsringe und der Lactonring.

Lacton II leitet sich von der 3-Oxy-dekalin-[α -propionsäure]-(2) ab. Durch zusätzliche Einführung der Methylgruppe entspricht der Lactonring dem das Santonin.

*) VI. Mittel.: K. W. Rosenmund u. H. Herzberg, Chem. Ber. 87, 1581 [1954].

Bei Lacton III ist als weitere Annäherung an das Santonin der Dekalinring in 10-Stellung methyliert.

Lacton IV kommt als Derivat der 3-Oxy-10-methyl-dekalin-[α -propionsäure]-(2) dem Grundgerüst des Santonins am nächsten.

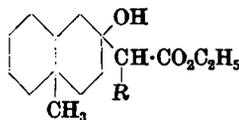
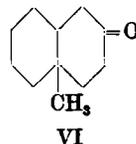
Diese vier Lactone sollten es ermöglichen, den Einfluß der angulären sowie der im Lactonring befindlichen Methylgruppe auf die vermicide Wirkung im Santonin festzustellen.

Die Lactone I und II sind bekannt¹⁾. Um die Lactone III und IV zu synthetisieren, benötigten wir als Ausgangsstoff 10-Methyl-dekalon-(2).

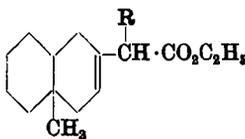
Aber gerade die Darstellung dieses Stoffes birgt erhebliche Schwierigkeiten, was schon die Vielzahl der beschriebenen, meist unbefriedigenden Verfahren zeigt.

So erwiesen sich die Verfahren von J. W. Cook und C. A. Lawrence²⁾ sowie Chang-Kong Chuang, Yü-Lin Tien und Chi-Ming Ma³⁾ als zu umständlich, da hier, ausgehend vom 1-Methyl-cyclohexanon-(2), zur Synthese des 9-Methyl-dekalon-(1) zehn Reaktionsstufen erforderlich sind. Aber auch das „Benzyliden-Verfahren“⁴⁾, bei dem man Dekalon in 2-Stellung blockiert und dann angular methyliert, war präparativ kaum lohnender. Am besten bewährte sich noch die Robinson-Kondensation⁵⁾, die, modifiziert nach F. D. Gunstone und R. M. Heggie⁶⁾, kürzlich einem japanischen Arbeitskreis zur Synthese des Santonins verhalf.

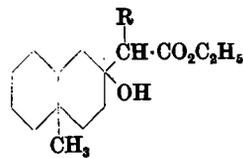
Bei der Umsetzung von 10-Methyl-dekalon-(2) (VI) mit Bromessigester und Zink in Benzol erhielten wir den 2-Oxy-10-methyl-dekalin-essigsäure-(2)-äthylester (VII). Dieser wurde nach Siedepunkt und chemischem Verhalten als ein Gemisch zweier stereoisomerer Formen erkannt, denen wahrscheinlich die Strukturen VIIa und VIIb zuzuschreiben sind. Eine von ihnen ließ sich nur schwer dehydratisieren und wurde von Kaliumhydrogensulfat als Wasser abspaltendes Mittel kaum angegriffen. Da wir mit Acetanhydrid als Dehydratisationsmittel die Bildung eines α,β -ungesättigten Esters befürchteten, zogen wir Thionylchlorid zur Wasserabspaltung heran. Hiermit wurden beide Formen, VIIa und VIIb, glatt unter Bildung des 10-Methyl- Δ^2 -oktalin-essigsäure-(2)-äthylesters (VIII) dehydratisiert.



VIIa: R = H
Xa: R = CH₃



VIII: R = H
XI: R = CH₃



VIIb: R = H
Xb: R = CH₃

Ob sich die Doppelbindung bei Verb. VIII tatsächlich an der bezeichneten Stelle befindet, oder ob sie von 1 nach 2 verläuft, wurde experimentell nicht entschieden. Sicher ist jedoch, daß es sich bei dem von uns isolierten Produkt um einen β,γ -ungesättigten Ester handelt.

¹⁾ C. H. Boehringer Sohn A.G., C. 1932 II, 426; Franz. Pat. 716890.

²⁾ J. chem. Soc. [London] 1937, 817.

³⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 69, 1494 [1936].

⁴⁾ W. S. Johnson u. H. Posvic, J. Amer. chem. Soc. 69, 1361 [1947].

⁵⁾ du Feu, J. M. Quillin u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 1937, 53.

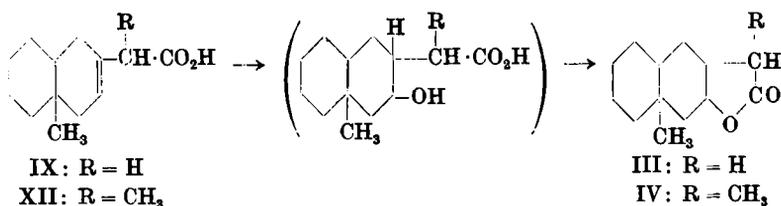
⁶⁾ J. chem. Soc. [London] 1952, 1437.

Aus den Befunden bei der Chlorierung des β -Dekalons⁷⁾ sowie aus dem verschiedenen Verhalten der Ester VIIa und VIIb, aber auch deren nicht angular methylierten Analoga⁸⁾ bei der Dehydratisierung läßt sich folgern, daß, wohl aus sterischen Gründen, die Bildung des Δ^2 -ungesättigten Oktalinringes begünstigt ist. Deswegen schreiben wir dem 10-Methyl- Δ^2 -oktalin-essigsäure-(2)-äthylester vorläufig die im Formelbild VIII wiedergegebene Konstitution zu.

Für den weiteren Verlauf der Synthese war es von Wichtigkeit, die β,γ -ständige Doppelbindung des Esters VIII auch nach der Verseifung zu der entsprechenden Säure zu erhalten, da nur die β,γ -ungesättigte Verbindung zu dem von uns gewünschten Lactonringschluß befähigt war. Befriedigenderweise trat bei der alkalischen Verseifung keine Wanderung der Doppelbindung ein. Die so erhaltene 10-Methyl- Δ^2 -oktalin-essigsäure-(2) (IX) entfärbte Brom und Permanganat. Bei ihrer Destillation i. Vak. fand weder Lactonbildung noch Zersetzung statt.

Die erwünschte Lactonbildung erreichten wir durch langsames Erwärmen mit 60-proz. Schwefelsäure.

Die Doppelbindung wird zunächst hydratisiert, wobei OH und H in der Weise angelagert werden, daß eine γ -Oxysäure entsteht. Diese erleidet im sauren Medium unter Austritt von Wasser sofort einen Lactonringschluß unter Bildung des Lactons der 3-Oxy-10-methyl-dekalin-essigsäure-(2) (III).



Zur Darstellung des Lactons der 3-Oxy-10-methyl-dekalin- $[\alpha$ -propionsäure]- (2) (IV) setzten wir 10-Methyl-dekalin-(2) (VI) mit Zink und α -Brom-propionsäure-äthylester um. Es entstanden auch hier zwei stereoisomere Ester (Xa und Xb), die in analoger Weise zu den in der Essigsäure-Reihe beschriebenen Versuchen mit Thionylchlorid zu dem 10-Methyl- Δ^2 -oktalin- $[\alpha$ -propionsäure]- (2)-äthylester (XI) dehydratisiert, zu der 10-Methyl- Δ^2 -oktalin- $[\alpha$ -propionsäure]- (2) (XII) verseift, anschließend mit Schwefelsäure lactonisiert wurden. Das entstandene Lacton der 3-Oxy-10-methyl-dekalin- $[\alpha$ -propionsäure]- (2) (IV) war wie sein Analogon in der Essigsäure-Reihe flüssig und von terpenartigem Geruch. Es ist gegen Askariden stark wirksam.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemie danken wir für die Unterstützung der Arbeit.

Beschreibung der Versuche

1. 2-Oxy-10-methyl-dekalin-essigsäure-(2)-äthylester (VII): 10.0 g 10-Methyl-dekalin-(2)⁷⁾, Schmp. 47°, werden in 50.0 ccm über Natrium getrocknetem Benzol gelöst und 5.5 g mit Quecksilber(II)-chlorid aktivierte Zinkwolle sowie 12.0 g Brom-essigsäure-äthylester hinzugefügt. Nach wenigen Minuten beginnt die Reaktion, die

⁷⁾ E. Lehmann u. B. Krätschell, Ber. dtsch. chem. Ges. **67**, 1867 [1934].

⁸⁾ R. S. Thakur, J. chem. Soc. [London] **1932**, 2120.

bald so stürmisch wird, daß Kühlung des Reaktionsgefäßes mit Wasser notwendig wird. Sobald das Benzol zu sieden aufhört, wird das Reaktionsgefäß 30 Min. im siedenden Wasserbad gehalten. Nach dieser Zeit ist die Zinkwolle bis auf einen geringen Rest in Lösung gegangen. Nach dem Abkühlen wird die zinkorganische Verbindung mit verd. Schwefelsäure zersetzt, die Benzolschicht abgetrennt, 2 mal mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und destilliert. Sdp.₁₀ 160–170°. Ausb. 10.2 g (75% d.Th.).

C₁₅H₂₆O₃ (254.4) Ber. C 70.81 H 10.29 Gef. C 71.05 H 10.07

2. 10-Methyl- Δ^2 -oktalin-essigsäure-(2)-äthylester (VIII): 13.1 g VII werden in einem Gemisch aus 22 ccm absol. Äther und 49.6 g Pyridin (über Kaliumhydroxyd getrocknet) gelöst und auf –5° abgekühlt. In diese Lösung läßt man unter mechanischer Rührung innerhalb von 2 Stdn. 7.46 g Thionylchlorid eintropfen. Nach dieser Zeit wird der dicke Reaktionsbrei mit der 3–4fachen Menge Wasser zersetzt, 100 ccm Äther zugegeben, die äther. Phase von der wäßrigen getrennt, der Äther mit Natriumsulfat getrocknet und nach dem Verjagen des Äthers der Rückstand destilliert. Sdp.₉ 142–145°; Ausb. 10.3 g (85% d.Th.).

3. 10-Methyl- Δ^2 -oktalin-essigsäure-(2) (IX): 10.3 g des Esters VIII werden mit der 1/2fachen der ber. Menge 10-proz. alkohol. Kalilauge 10 Stdn. unter Rückfluß verseift. Der überschüss. Alkohol wird abdestilliert und nach Zugabe von Wasser die neutralen Verunreinigungen mit Äther ausgezogen. Nach dem Ansäuern der alkalischen Lösung mit verd. Salzsäure wird die organische Säure mit Essigester ausgezogen, die Essigesterlösung mit Natriumsulfat getrocknet und nach dem Entfernen des Lösungsmittels der Rückstand i. Vak. destilliert. Sdp.₁₀ 180–181°; Ausb. 7.2 g (80% d.Th.).

C₁₃H₂₀O₂ (208.3) Ber. C 74.94 H 9.69 Gef. C 75.48 H 9.87

4. Lacton der 3-Oxy-10-methyl-dekalin-essigsäure-(2) (III): 7.0 g der Säure IX werden mit 100 ccm 70-proz. Schwefelsäure von +10° überschichtet und unter mechanischem Rühren auf dem Wasserbad mit einer Sparflamme erhitzt, bis die Temperatur der Mischung auf 45° gestiegen ist (etwa 2 Stdn.). Während dieser Zeit geht die Säure IX in Lösung. Nun wird die Temperatur innerhalb weniger Minuten auf 55° gesteigert, sofort anschließend auf 0° abgekühlt, mit Eis und Eiswasser zersetzt und die organische Substanz ausgeäthert. Zur Entfernung der nicht lactonisierten Säure IX wird die Ätherlösung solange mit 2n Na₂CO₃ ausgezogen, bis eine Probe nach dem Ansäuern mit verd. Salzsäure sich nicht mehr trübt. Die Ätherlösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und der Rückstand nach dem Verjagen des Äthers destilliert. Ausb. 6.2 g (88% d.Th.).

C₁₃H₂₀O₂ (208.3) Ber. C 74.94 H 9.69 Gef. C 74.90 H 9.55

5. 2-Oxy-10-methyl-dekalin-[α -propionsäure]-(2)-äthylester (X): Die Darstellung erfolgt aus 5.5 g 10-Methyl-dekalin-(2) in 20 ccm Benzol, 3.5 g Zinkwolle und 6.8 g α -Brom-propionsäure-äthylester analog Nr. 1. Sdp.₉ 164–169°; Ausb. 6.5 g (72% d.Th.).

C₁₆H₂₈O₃ (268.4) Ber. C 71.59 H 10.52 Gef. C 71.58 H 10.71

6. 10-Methyl- Δ^2 -oktalin-[α -propionsäure]-(2)-äthylester (XI): 5.9 g Ester X werden mit 3.5 g Thionylchlorid analog Versuch Nr. 2 dehydratisiert. Sdp.₉ 152–157°, redestilliert 148–149°. Ausb. 4.8 g (87% d.Th.).

C₁₆H₂₈O₂ (250.4) Ber. C 76.74 H 10.46 Gef. C 76.20 H 10.31

7. 10-Methyl- Δ^2 -oktalin-[α -propionsäure]-(2) (XII): Die Darstellung erfolgt aus XI analog Versuch Nr. 3. Aus 4.8 g Ester werden 3.7 g (87% d.Th.) der Säure erhalten. Sdp.₁₀ 184°.

8. Lacton der 3-Oxy-10-methyl-dekalin-[α -propionsäure]-(2) (IV): Die Lactonisierung der Säure XII erfolgt analog Versuch Nr. 4. Aus 9.2 g Säure werden 8.2 g Lacton (89% d.Th.) erhalten. Sdp.₁₃ 172–175°.

C₁₄H₂₂O₂ (222.3) Ber. C 75.61 H 9.98 Gef. C 74.73 H 9.92