

## 122. Untersuchungen über Organextrakte und Harn.

22. Mitteilung<sup>1)</sup>.

### Über die Konstitution des Ketons C aus dem Harn von trächtigen Stuten

von V. Prelog und M. Osgan.

(14. III. 52.)

Unter anderen Verbindungen mit 13 Kohlenstoffatomen wurde in unserem Laboratorium aus dem Harn von trächtigen Stuten eine Keton C benannte Verbindung  $C_{13}H_{22}O_2$  isoliert<sup>2)</sup>. Diese Verbindung lieferte ein Mono-phenylsemicarbazon, liess sich aber durch Kochen mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in saurer Lösung in das Bis-2,4-dinitro-phenylhydrazon des isomeren Diketons D (5-Oxo-cis-tetrahydrojonons) überführen. Das Keton C wurde dadurch mit anderen Jonon-Abkömmlingen aus dem Stutenharn verknüpft, seine Konstitution und der Mechanismus seiner Umwandlung in das Diketon D blieben jedoch unaufgeklärt.

Bei Untersuchungen über das Diketon D haben wir nun gefunden, dass dieses nicht nur durch Behandlung mit Säuren aus Keton C entsteht, sondern dass es auch in das Keton C wieder umgewandelt werden kann. Die Isomerisierung findet teilweise schon bei der Spaltung des Bis-phenylsemicarbazons des Diketons D mit Oxalsäure im Wasserdampfstrom statt. Das Öl, welches auf diese Weise erhalten wird und hauptsächlich aus Diketon D besteht, enthält immer etwas Keton C beigemischt. Das Keton C lässt sich vom Diketon D relativ leicht unterscheiden, indem das Phenylsemicarbazon des ersteren in heissem Methanol gut löslich ist, während sich das Bis-phenylsemicarbazon des Diketons D darin fast gar nicht löst. Es wurde weiter gefunden, dass man das leichter flüchtige Keton C vom Diketon D durch sorgfältige fraktionierte Destillation mit einer Kolonne trennen kann. Dadurch wurde bewiesen, dass es sich tatsächlich um zwei leicht ineinander umwandelbare Isomere handelt und nicht, wie man vielleicht vermuten könnte, um ein Diketon, aus dem sich sowohl Bis-, als auch Mono-Derivate mit Carbonyl-Reagenzien erhalten lassen.

Die IR.-Absorptionsspektren der beiden isomeren Verbindungen des Ketons C (Fig. Kurve 1) und des Diketons D (Fig. Kurve 2)<sup>3)</sup> zeigen besonders eindrücklich, dass zwei verschiedene Individuen vor-

<sup>1)</sup> 21. Mitt., Helv. **34**, 859 (1951).

<sup>2)</sup> V. Prelog, J. Führer, R. Hagenbach & R. Schneider, Helv. **31**, 1799 (1948).

<sup>3)</sup> Die Aufnahme und Interpretation der IR.-Absorptionsspektren verdanken wir Hrn. P.-D. Dr. Hs. H. Günthard.

liegen. Das Spektrum des Ketons C weist zum Unterschied von demjenigen des Diketons D eine starke Bande bei  $3\mu$  auf, die auf die Anwesenheit einer Oxy-Gruppe hinweist. Da das Keton C keine Enol-Eigenschaften besitzt, handelt es sich wohl um ein bicyclisches Oxy-keton. Die Entstehung einer solchen Verbindung aus dem 5-Oxo-cis-tetrahydro-jonon lässt sich durch eine intramolekulare, aldolartige Kondensation zwischen einer der beiden Carbonyl-Gruppen mit einer in  $\alpha$ -Stellung zum zweiten Carbonyl stehenden Methylene-Gruppe erklären.

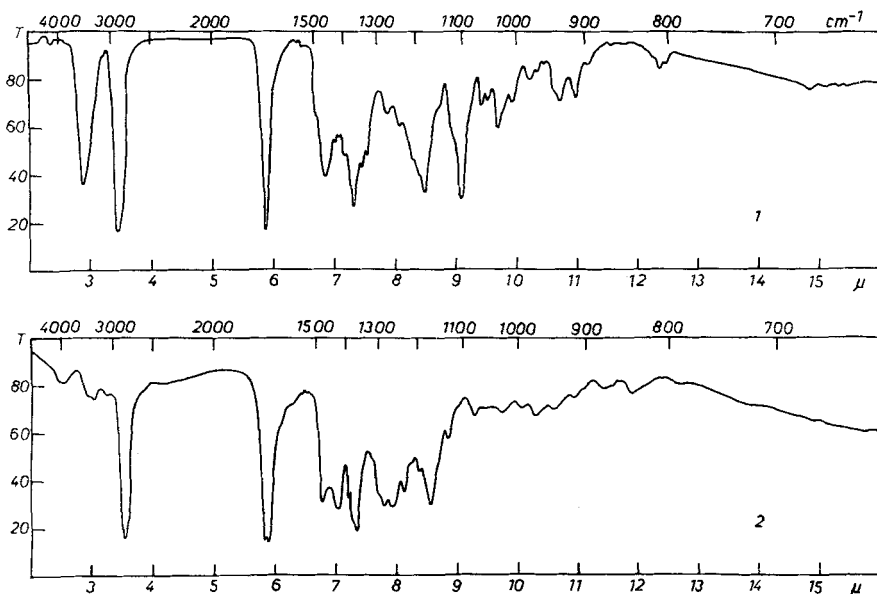


Fig. 1.

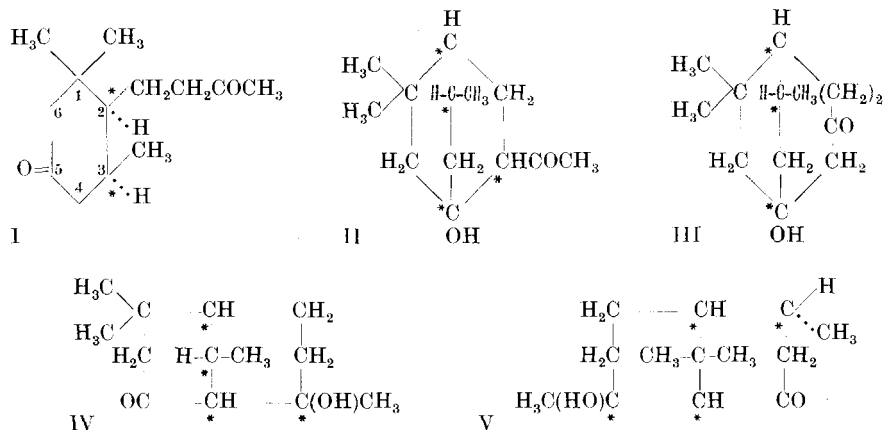
Formell kann man auf diese Weise, ausgehend von racemischen 5-Oxo-cis-tetrahydro-jonon (I), vier bicyclische Oxy-ketone (II bis V) ableiten. Von diesen ist III unwahrscheinlich, da es die Bildung eines Achtringes voraussetzt. Auch V ist wenig wahrscheinlich, weil man annehmen kann, dass die Methylene-Gruppe in Stellung 6 des Jonon-Gerüsts wenig reaktiv ist. Zwischen den beiden übrigbleibenden Alternativen II und IV ist es vorläufig nicht möglich zu entscheiden. Es sei noch erwähnt, dass die Konstitutionen II, IV und V je zwei Diastereomere zulassen. Die Konstitution II zeichnet sich von den beiden anderen dadurch aus, dass das für diese Stereoisomerie verantwortliche, in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonyl-Gruppe stehende asymmetrische Kohlenstoffatom ein Wasserstoffatom trägt. Sollten sich die beiden theoretisch möglichen Diastereomere durch ihre Stabilität genügend unterscheiden, so ist zu erwarten, dass sich unter den angewandten Reaktionsbedingungen nur eines davon bilden wird.

Bekanntlich gehen die meisten  $\beta$ -Oxy-ketone mit einem Wasserstoffatom in  $\alpha$ -Stellung durch Einwirkung von Säuren und Basen in die  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Ketone über. Dies ist aber bei den Oxy-ketonen von der Konstitution II, IV und V nicht möglich, da dabei eine vom

Brückenkopf ausgehende Doppelbindung entstehen müsste, was gegen die *Bredt'sche Regel*<sup>1)</sup> wäre. Es wird deshalb relativ leicht aus dem Keton C durch Säuren das Diketon D zurückerhalten.

Eine ähnliche intramolekulare Kondensation eines monocyclischen Diketons zu einem bicyclischen Oxy-keton findet vermutlich auch bei 4-Oxo-trans-tetrahydro-jonon<sup>2)</sup> statt. Bei der Regenerierung der letzteren Verbindung aus ihrem Bis-phenylsemicarbazon erhält man ein Öl, dessen IR.-Absorptionsspektrum eine starke Bande bei  $3\mu$  zeigt, was auf das Vorliegen eines Oxy-ketons hinweist.

Die Tatsache, dass sich das Keton C aus dem Diketon D durch Einwirkung von Säuren bzw. Aluminiumoxyd so leicht bildet, muss bei der Isolierung und Identifizierung der letzteren Verbindung beachtet werden. Dies ist umso wichtiger, weil das Diketon D für die Chemie der Jonon-Abkömmlinge aus dem Tierreich eine Schlüsselstellung besitzt<sup>3)</sup>. Das aus dem Harn von trächtigen Stuten isolierte Keton C, ist wahrscheinlich kein genuines Stoffwechselprodukt, sondern stellt ein während des Isolierungsprozesses gebildetes Umwandlungsprodukt des Diketons D dar.



Zur Durchführung dieser Arbeit standen uns die Mittel der *Eidg. Arbeitsbeschäftigungskredite* zur Verfügung.

### Experimenteller Teil<sup>4)</sup>.

Das in der vorliegenden Arbeit verwendete Diketon D (5-Oxo-cis-tetrahydro-jonon) wurde durch Oxydation eines Gemisches von natürlichen 5-Oxy-cis-tetrahydro-jonolen (aus dem Harn von trächtigen Stuten) mit Chrom(VI)-oxyd in Eisessig gewonnen<sup>5)</sup>. Die auf übliche Weise erhaltenen neutralen Oxydationsprodukte hat man mit Phenylsemi-

<sup>1)</sup> Vgl. die zusammenfassende Darstellung von *F. S. Fawcett*, *Chem. Rev.* **47**, 219 (1950).

<sup>2)</sup> *V. Prelog & H. L. Meier*, *Helv.* **33**, 1276 (1950).

<sup>3)</sup> Vgl. *Helv.* **31**, 1799, 2133 (1948); **33**, 1725 (1950); **34**, 859 (1951).

<sup>4)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert. Die Absorptionsspektren wurden mit einem *Baird*-Spektrographen aufgenommen.

<sup>5)</sup> Vgl. *Helv.* **31**, 1799 (1948).

carbазid in Methanol versetzt und das ausgefallene Bis-phenylsemicarbazon des Diketons D bis zum konstanten Smp. von 207—209° aus Chloroform-Methanol umgelöst.

Nachweis von Keton C im Spaltungsprodukt des Bis-phenylsemicarbazons vom Diketon D mit Oxalsäure. 3 g des Bis-phenylsemicarbazons wurden mit vierfacher Menge Oxalsäure im Wasserdampfstrom gespalten. Das Destillat hat man mit Kochsalz gesättigt und mit Äther erschöpfend ausgeschüttelt. Die mit verd. Schwefelsäure, Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschenen und mit Natriumsulfat getrockneten ätherischen Auszüge wurden eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. 0,25 g des so erhaltenen farblosen Öls hat man mit einer heissen Lösung von 0,45 g Phenylsemicarbazid in 3 cm<sup>3</sup> Methanol versetzt, kurz erwärmt und mit 2 Tropfen Eisessig angesäuert. Nach 15stündigem Stehen wurde der ausgeschiedene Niederschlag abfiltriert und mit heissem Methanol einige Male ausgekocht. Beim Abkühlen der heiss filtrierten methanolischen Auszüge fielen 0,10 g des Phenylsemicarbazons von Keton C in schönen Nadeln vom Smp. 192° aus. Nach Umlösen aus Methanol stieg der Smp. auf 195—196°. Mit einem authentischen Keton-C-phenylsemicarbazon wurde keine Schmelzpunktserniedrigung beobachtet. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 85° getrocknet.

3,724 mg Subst. gaben 9,508 mg CO<sub>2</sub> und 2,786 mg H<sub>2</sub>O

3,848 mg Subst. gaben 0,436 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 730 mm)

C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> Ber. C 69,94 H 8,51 N 12,23%  
Gef. „ 69,68 „ 8,37 „ 12,59%

Die in Methanol nicht gelösten Anteile (0,28 g) schmolzen nach Umlösen aus Chloroform-Methanol bei 210° und wurden zur Analyse ebenfalls bei 85° getrocknet.

3,748 mg Subst. gaben 9,329 mg CO<sub>2</sub> und 2,527 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub>N<sub>6</sub> Ber. C 68,04 H 7,61% Gef. C 67,92 H 7,54%

Es handelt sich also um das Diketon-D-bis-phenylsemicarbazon.

Isomerisierung des Diketons D zum Keton C mit Aluminiumoxyd. a) 0,84 g des durch Spaltung des Bis-phenylsemicarbazons vom Diketon D erhaltenen Keton-Gemisches hat man in 150 cm<sup>3</sup> Benzol 5 Tage mit 30 g neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) geschüttelt. Die Benzol-Lösung wurde darauf abfiltriert und das Aluminiumoxyd mit Äther, der mit Wasser gesättigt war, gewaschen. Die vereinigten Lösungen wurden eingedampft und der Rückstand wie beschrieben mit Phenylsemicarbazid umgesetzt. Die Aufarbeitung ergab 0,425 g Keton-C-phenylsemicarbazon und 0,44 g Diketon-D-bis-phenylsemicarbazon. Das erhaltene Diketon-D-bis-phenylsemicarbazon wurde mit Oxalsäure im Wasserdampfstrom gespalten und das erhaltene Keton-Gemisch wieder mit Aluminiumoxyd behandelt. Nach der Aufarbeitung konnten 80 mg Keton-C-phenylsemicarbazon und 60 mg Diketon-D-bis-phenylsemicarbazon gewonnen werden.

b) 2,0 g des Keton-Gemisches, welches wie beschrieben aus dem Bis-phenylsemicarbazon von Diketon D gewonnen worden war, schüttelte man 7 Tage in 375 cm<sup>3</sup> Benzol mit 75 g Aluminiumoxyd (Akt. II). Die wie unter a) beschriebenen erhaltenen 1,94 g Öl wurden bei 0,001 mm mit einer *Craig*-Mikrokolonne destilliert.

Fraktion . . . .	1	2	3	4	5
Badtemperatur . .	88°	95°	95°	105—120°	120°
Menge (mg) . . .	226	868	42	380	350

Die Fraktion 2 stellte praktisch reines Keton C dar. Es liess sich daraus direkt das bereits beschriebene, in heissem Methanol lösliche, Phenylsemicarbazon sowie das bisher nicht bekannte 2,4-Dinitro-phenylhydrazon des Ketons C herstellen. Das letztere fiel bei Zimmertemperatur in orangefarbigen Blättchen aus, als man 50 mg der Fraktion 2 mit 110 mg 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in 1,5 cm<sup>3</sup> Methanol versetzte, dem man soviel konz. Salzsäure zufügte, dass sich das 2,4-Dinitro-phenylhydrazin gerade

löste. Zur Analyse wurde zweimal aus Methanol umkristallisiert und im Hochvakuum bei 95° getrocknet; Smp. 154–155°.

3,672 mg Subst. gaben 7,868 mg CO<sub>2</sub> und 2,203 mg H<sub>2</sub>O

3,750 mg Subst. gaben 0,488 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 724 mm)

C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub> Ber. C 58,43 H 6,74 N 14,35%

Gef. ,, 58,48 ,, 6,71 ,, 14,30%

Das IR.-Absorptionsspektrum der Fraktion 2 (Kurve 1) ist von demjenigen des Diketons D (Kurve 2) stark verschieden. Das Diketon D lässt sich jedoch in Form seines Bis-2,4-dinitro-phenylhydrazons aus der Fraktion 2 durch Einwirkung von Säuren erhalten:

68 mg der Fraktion 2 in 2 cm<sup>3</sup> Methanol wurden mit einer Lösung von 170 mg 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in 30 cm<sup>3</sup> Methanol, welches 4 Tropfen konz. Schwefelsäure enthielt, 1/2 Std. unter Rückfluss gekocht. Das nach dem Erkalten abfiltrierte Bis-2,4-dinitro-phenylhydrazon des Diketons D schmolz nach Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol bei 199–200° und wurde zur Analyse durch Trocknen bei 110° im Hochvakuum vorbereitet.

3,696 mg Subst. gaben 7,128 mg CO<sub>2</sub> und 1,734 mg H<sub>2</sub>O

2,968 mg Subst. gaben 0,524 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 730 mm)

C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>O<sub>8</sub>N<sub>8</sub> Ber. C 52,62 H 5,30 N 19,64%

Gef. ,, 52,63 ,, 5,25 ,, 19,56%

Die Fraktion 5 gab mit Phenylsemicarbazid auf übliche Weise das Diketon-D-bis-phenylsemicarbazon vom Smp. 208°. Aus derselben Fraktion schied sich nach einigem Stehen eine geringe Menge einer kristallinen Verbindung, die nach Umkristallisieren aus Hexan bei 117–118° schmolz und nach Sublimation im Hochvakuum folgende Analysenwerte gab.

3,683 mg Subst. gaben 9,966 mg CO<sub>2</sub> und 3,492 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 74,24 H 10,55% Gef. C 73,84 H 10,61%

Im IR.-Absorptionsspektrum, welches in Nujol aufgenommen wurde, konnten starke Banden bei 3 und 6μ beobachtet werden. Es handelt sich also wahrscheinlich um ein Oxy-keton, möglicherweise um eines von den im theoretischen Teil diskutierten Isomeren des Ketons C. Die wenigen mg, welche zur Verfügung standen, erlaubten nicht eine eingehendere Untersuchung dieser Verbindung.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. W. Manser ausgeführt.

### Zusammenfassung.

Das Keton C, C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>, welches früher aus dem Harn von trächtigen Stuten isoliert worden war, entsteht aus dem isomeren Diketon D (5-Oxo-cis-tetrahydro-jonon) durch Behandlung mit Säuren oder Schütteln mit Aluminiumoxyd in benzolischer Lösung.

Auf Grund seiner Entstehung aus dem Diketon D und seines IR.-Absorptionsspektrums wird dem Keton C die Konstitution eines bicyclischen Oxy-ketons II oder IV zugeschrieben.

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