

123. Untersuchungen über Organextrakte und Harn.

23. Mitteilung.¹⁾

Über das 5-Oxo- α -jonon und über die Synthese der Diole A und B, des Ketons C und des Diketons D aus dem Harn von trächtigen Stuten

von V. Prelog und M. Osgan.

(14. III. 52.)

Aus dem Harn von trächtigen Stuten wurden mehrere in Stellung 5 mit einer Sauerstoff-Funktion substituierte Jonon-Abkömmlinge isoliert; unter anderen zwei stereoisomere 5-Oxy-cis-tetrahydrojonole (Diole A und B)²⁾ und das 5-Oxo-cis-tetrahydrojonon (Diketon D). Die Konstitution der erwähnten Verbindungen hat man auf analytischem Wege bewiesen²⁾ 3). In der vorhergehenden Mitteilung¹⁾ wurde gezeigt, dass eine weitere, aus dem Stutenharn isolierte Verbindung, das Keton C, ein Umwandlungsprodukt des 5-Oxo-cis-tetrahydrojonons darstellt. Das 5-Oxo-cis-tetrahydrojonon konnte aus den Produkten erhalten werden, welche aus dem Harn von mit α -Jonon gefütterten Kaninchen isoliert wurden⁴⁾. Der Säugetierkörper ist demnach fähig, eine Sauerstoff-Funktion in Stellung 5 des α -Jonon-Gerüsts einzuführen, in vitro wurden jedoch solche Verbindungen bisher nicht hergestellt.

Es liegt der Gedanke nahe, die in Stellung 5 durch eine Sauerstoff-Funktion substituierten Jonon-Abkömmlinge ausgehend von α -Jonon oder seinen Derivaten mit Hilfe von Reagenzien herzustellen, welche die Methylen-Gruppe in α -Stellung zur Doppelbindung angreifen. Die bisher durchgeführten Umsetzungen von α -Jonon mit solchen Reagenzien lieferten jedoch entweder komplexe Gemische von Reaktionsprodukten, die zu Umlagerungsreaktionen neigen, oder sie verliefen in unerwünschter Richtung. So erhielten G. Büchi, K. Seitz & O. Jeger⁵⁾ durch Einwirkung von N-Brom-succinimid auf α -Jonon und nachfolgende Behandlung des entstandenen Reaktionsgemisches mit Silberoxyd das (2,3,5-Trimethyl-benzal)-aceton. P. Karrer & C. H. Eugster⁶⁾ haben mit der Absicht, eine Sauerstoff-Funktion in Stellung 5 des Jonon-Gerüsts einzuführen, α -Jonon mit Quecksilber(II)-ace-

¹⁾ 22. Mitt., Helv. **35**, 981 (1952).

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

³⁾ V. Prelog & R. Schneider, Helv. **32**, 1632 (1949).

⁴⁾ V. Prelog & J. Würsch, Helv. **34**, 859 (1951).

⁵⁾ Helv. **32**, 39 (1949).

⁶⁾ Helv. **34**, 1400 (1951).

tat¹⁾ umgesetzt, sie erhielten jedoch dabei in guter Ausbeute das Acetyl-Derivat des 4-Oxy- β -jonons.

Nach mehreren Vorversuchen fanden wir schliesslich in dem vor kurzem von *R. V. Oppenauer & H. Oberrauch*²⁾ empfohlenen tert. Butylchromat ein Reagens, durch das sich das α -Jonon (I) verhältnismässig glatt, wenn auch in mässiger Ausbeute in das 5-Oxo- α -jonon (II) überführen lässt.

Das tert. Butylchromat haben schon die zuletzt erwähnten Autoren verwendet, um in β -Jonon eine zusätzliche Carbonyl-Gruppe einzuführen. Sie erhielten dabei eine Verbindung $C_{13}H_{18}O_2$ vom Smp. 55–56°, der sie auf Grund ihres UV.-Absorptionsspektrums die Konstitution eines 5-Oxo- β -jonons zuschrieben. Es handelt sich hier jedoch erwartungsgemäss um das 4-Oxo- β -jonon, welches inzwischen sowohl durch Oxydation von β -Jonon im Kaninchenkörper³⁾, als auch synthetisch von *H. B. Henbest*⁴⁾ und *P. Karrer & C. H. Eugster*⁵⁾ gewonnen wurde.

Das durch Oxydation von α -Jonon mit tert. Butylchromat erhaltene 5-Oxo- α -jonon ist eine schön kristallisierende Verbindung vom Smp. 66–67°, die sich sowohl durch ihr UV.-Absorptionsspektrum (Fig. 1, Kurve 1) als auch durch ihr IR.-Absorptionsspektrum (Fig. 2, Kurve 1)³⁾ von dem isomeren 4-Oxo- β -jonon scharf unterscheidet. Die beiden Absorptionsspektren zeigen, dass die Doppelbindungen in 5-Oxo- α -jonon dieselbe Lage einnehmen, wie im α -Jonon. Das UV.-Absorptionsspektrum des aus 5-Oxo- α -jonon hergestellten Bis-phenylsemicarbazons (Fig. 1, Kurve 2) weist dagegen ein Absorptionsmaximum bei 290 m μ ($\log \epsilon = 4,75$) auf, ebenso wie das β -Jonon-phenylsemicarbazon⁶⁾. Es lässt sich daraus mit Vorbehalt schliessen, dass bei der Herstellung des Derivates eine Doppelbindung in die Konjugation zur anderen verschoben wurde.

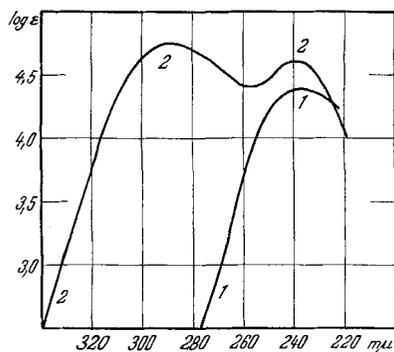


Fig. 1.

¹⁾ Vgl. *W. Treibs*, A. **561**, 165 (1949).

²⁾ *Anales de la Asociación Química Argentina* **37**, 246 (1949).

³⁾ *V. Prelog & H. L. Meier*, *Helv.* **33**, 1277, 1299 (1950).

⁴⁾ *Soc.* **1951**, 1074.

⁵⁾ *Helv.* **34**, 1400 (1951).

⁶⁾ *V. Prelog & H. Frick*, *Helv.* **31**, 2137 (1948).

Die Reduktion des 5-Oxo- α -jonons mit Lithiumaluminiumhydrid in Äther bei -40° führt zu einem Gemisch von isomeren 5-Oxyjonolen. Von den 4 theoretisch möglichen diastereomeren 5-Oxy- α -jonolen wurde eines in kristalliner Form gefasst. Das Fehlen einer Absorption im nahen UV. spricht dafür, dass die Doppelbindungen in dieser Verbindung während der Reduktion nicht in konjugierte Lage verschoben wurden. Durch Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd in Essigsäure konnte daraus das 5-Oxo- α -jonon zurückgewonnen werden.

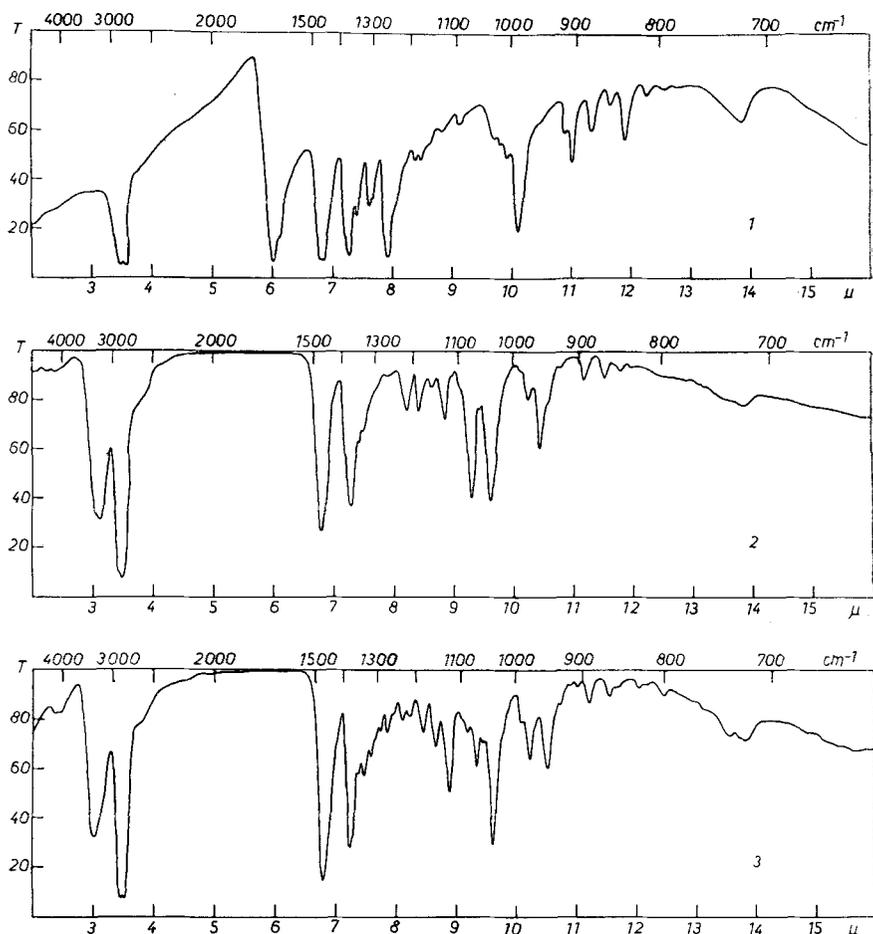


Fig. 2.

Die katalytische Hydrierung des 5-Oxo- α -jonons mit Platinoxid-Katalysator in Eisessig lieferte ein Gemisch von stereoisomeren 5-Oxytetrahydrojonolen. Von den theoretisch zu erwartenden 8 Diastereomeren wurden durch chromatographische Analyse an Aluminiumoxyd und Kristallisation zwei in kristalliner Form abgetrennt. Durch Ver-

Experimenteller Teil¹⁾.

5-Oxo- α -jonon (II). 325 g techn. tert. Butylalkohol in 1,4 l Tetrachlorkohlenstoff wurden unter ständigem Schütteln mit 220 g Chrom(VI)-oxyd versetzt²⁾. Nachdem dieses sich allmählich gelöst hat, trennte man das gebildete Wasser ab und trocknete die rote Lösung des tert. Butylchromats mit 300 g wasserfreiem Natriumsulfat bei 0° im Dunkeln. Das Trocknungsmittel hat man mit Hilfe einer Glassinternutsche abfiltriert, der Niederschlag wurde mit wenig absolutem Tetrachlorkohlenstoff nachgewaschen. Zu den vereinigten Filtraten wurden 300 cm³ Eisessig und 30 cm³ Acetanhydrid zugegeben.

Die so hergestellte, auf 0° abgekühlte Lösung des tert. Butylchromats wurde in drei Ansätzen zu einer eiskalten Lösung von 100 g käuflichem α -Jonon in 600 cm³ Tetrachlorkohlenstoff zugefügt, welche mit 300 g wasserfreiem Natriumsulfat versetzt war. Das Reaktionsgemisch wurde 14 Tage bei 0° unter Feuchtigkeitsausschluss stehengelassen. Das überschüssige Oxydationsmittel wurde darauf unter Rühren und Eiskühlung zuerst mit einer gesättigten wässrigen Oxalsäure-Lösung und dann mit fein gepulverter Oxalsäure zersetzt. Nach 2stündigem Stehen trennte man die Tetrachlorkohlenstoff-Lösung in Scheidetrichter ab. Sie wurde mit Wasser, Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, der 78 g wog, wurde zuerst durch Destillation im Hochvakuum vom unveränderten α -Jonon befreit. 40,4 g α -Jonon liessen sich auf diese Weise zurückgewinnen. Der dunkelbraune Destillationsrückstand wurde in Äther gelöst und mit Aktivkohle behandelt. Nach dem Einengen der ätherischen Lösung kristallisierte das 5-Oxo- α -jonon aus. Es wurde zweimal aus Äther-Petroläther umgelöst, wobei 15,3 g des in grossen Würfeln kristallisierenden Diketons vom Smp. 66—67° erhalten werden konnten. Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert.

3,791 mg Subst. gaben 10,505 mg CO₂ und 3,063 mg H₂O
 C₁₃H₁₈O₂ Ber. C 75,69 H 8,80% Gef. C 75,62 H 9,04%

Das UV.-Absorptionsspektrum ist in Fig. 1 (Kurve 1), das IR.-Absorptionsspektrum (in Nujol) in Fig. 2 (Kurve 1) dargestellt.

Eine kleine Probe des Diketons hat man mit methanolischer Phenylsemicarbazid-Lösung versetzt. Das Bis-phenylsemicarbazon fiel als feines, farbloses Pulver aus und wurde aus Chloroform-Methanol umgelöst, Smp. 222—223°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 150° getrocknet.

3,730 mg Subst. gaben 9,372 mg CO₂ und 2,293 mg H₂O
 2,560 mg Subst. gaben 0,411 cm³ N₂ (21°, 736 mm)
 C₂₇H₃₂O₂N₆ Ber. C 68,62 H 6,83 N 17,79%
 Gef. „ 68,57 „ 6,88 „ 18,05%

Das UV.-Absorptionsspektrum ist in Fig. 1 (Kurve 2) dargestellt.

5-Oxy- α -jonole (III). Zu einer Lösung von 5,1 g des 5-Oxo- α -jonons in 100 cm³ Äther liess man unter Rühren bei -40° im Laufe von 20 Min. eine Lösung von 0,75 g Lithiumaluminiumhydrid in 50 cm³ Äther zutropfen. Nachdem das Gemisch weitere 20 Min. bei -40° gerührt wurde, liess man die Temperatur allmählich auf 10° steigen, worauf das überschüssige Reduktionsmittel durch Zugabe von Äthylacetat zerstört wurde. Die neutralen Reaktionsprodukte wurden darauf wie üblich aufgearbeitet und schliesslich in Benzol-Lösung an 150 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographiert. Nachdem zuerst mit Benzol und Benzol-Äther die sauerstoffärmeren Reduktionsprodukte eluiert wurden, liessen sich mit Äther-Methanol 200:1 2,35 g einer zähen, glasigen Masse

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert. Die Absorptionsspektren im UV. wurden in alkoholischer Lösung mit einem Beckman-Spektrophotometer gemessen; die Absorptionsspektren im IR. wurden mit dem Baird-Instrument aufgenommen.

²⁾ R. V. Oppenauer & H. Oberrauch, *Anales Asoc. Quim. Argentina* **37**, 246 (1949). Wegen der Explosionsgefahr soll das tert. Butylchromat immer bei niedriger Temperatur und im Dunkeln aufbewahrt und mit Vorsicht angewandt werden.

und mit Äther-Methanol 50:1 0,57 g einer kristallinen Verbindung eluieren. Diese letztere wurde mehrmals aus Äther-Petroläther umgelöst und schliesslich zur Analyse im Hochvakuum sublimiert. Smp. 98°.

3,736 mg Subst. gaben 10,157 mg CO₂ und 3,518 mg H₂O
 C₁₃H₂₂O₂ Ber. C 74,24 H 10,55% Gef. C 74,19 H 10,54%

Die Verbindung zeigte im nahen UV. keine Absorption.

195 mg der kristallinen Verbindung wurden bei 0° in 10 cm³ Aceton mit 160 mg Chrom(VI)-oxyd in 10 cm³ Wasser und 0,7 cm³ Schwefelsäure oxydiert. Durch die Aufarbeitung und chromatographische Analyse des Oxydationsproduktes an Aluminiumoxyd liess sich in schlechter Ausbeute 5-Oxo- α -jonon vom Smp. 66° isolieren. Es handelt sich demnach bei der Verbindung vom Smp. 98° um ein 5-Oxy- α -jonol.

Die glasigen Reduktionsprodukte wurden durch katalytische Hydrierung mit Platinoxyd Katalysator in Eisessig und Nachoxydation mit Chrom(VI)-oxyd in Eisessig in das 5-Oxo-cis-tetrahydro-jonon übergeführt, das in Form seines Bis-phenylsemicarbazons vom Smp. 207° identifiziert wurde.

5-Oxy-cis-tetrahydro-jonole (IV). 4,25 g des 5-Oxo- α -jonons wurden in 50 cm³ Eisessig mit einem Katalysator aus 0,25 g vorhydriertem Platinoxid hydriert. Nach Aufnahme von etwas mehr als 4 Mol. Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand. Der Rückstand nach dem Eindampfen der filtrierten Eisessig-Lösung im Vakuum wurde mit 3,5 g Kaliumhydroxyd in 75 cm³ Methanol 2 Std. am Rückfluss verseift. Die übliche Aufarbeitung des Verseifungsproduktes ergab 4,2 g einer farblosen, glasigen Masse, die an 120 g Aluminiumoxyd (Akt. II—III) chromatographiert wurde. Zuerst wurden mit Benzol 1,3 g in Petroläther lösliche Öle eluiert, die nicht weiter untersucht wurden. Mit Äther kamen zuerst 1,55 g einer farblosen, glasigen, nichtkristallisierenden Fraktion und dann 1,27 g einer farblosen Masse, die nach Befeuchten mit Petroläther kristallisierte. Diese letzteren Anteile, welche aus Äther-Petroläther in Form von farblosen Nadeln, vermischt mit kugeligen Kristallaggregaten, kristallisierten, liessen sich durch systematische Kristallisation in zwei Fraktionen trennen. Die in Nadeln kristallisierende Verbindung (0,24 g) schmolz bei 113—114,5° und gab mit dem Diol A aus dem Harn von trächtigen Stuten keine Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse wurde bei 65° im Hochvakuum sublimiert.

3,712 mg Subst. gaben 9,904 mg CO₂ und 4,079 mg H₂O
 C₁₃H₂₆O₂ Ber. C 72,84 H 12,33% Gef. C 72,81 H 12,30%

Das IR.-Absorptionsspektrum der synthetischen Verbindung in Nujol, das mit demjenigen des natürlichen Diols A identisch war, ist in Fig. 2, Kurve 2, dargestellt.

Die in Äther-Petroläther leichter löslichen, kugeligen Aggregate schmolzen nach mehrmaligem Umlösen bei 115—117°. Sie gaben mit dem Diol B aus dem Harn von trächtigen Stuten keine Schmelzpunktserniedrigung.

3,820 mg Subst. gaben 10,192 mg CO₂ und 4,207 mg H₂O
 C₁₃H₂₆O₂ Ber. C 72,84 H 12,33% Gef. C 72,81 H 12,32%

Auch in diesem Falle waren die in Nujol aufgenommenen IR.-Absorptionsspektren der synthetischen (Fig. 2, Kurve 3) und der natürlichen Verbindung praktisch identisch.

5-Oxo-cis-tetrahydro-jonon (V). a) 0,98 g eines rohen Gemisches der stereoisomeren gesättigten 5-Oxy-cis-tetrahydro-jonole, die durch Hydrierung von 5-Oxo- α -jonon mit Platinoxyd-Katalysator in Eisessig erhalten worden waren, hat man in 10 cm³ Eisessig langsam mit einer Lösung von 0,785 g Chrom(VI)-oxyd in 1 cm³ Wasser und 100 cm³ Eisessig versetzt. Nach 15stündigem Stehen hat man die Hauptmenge Eisessig im Vakuum bei Zimmertemperatur abdestilliert, worauf der Rückstand auf übliche Weise aufgearbeitet wurde. Die im Vakuum destillierten, farblosen neutralen Oxydationsprodukte (0,85 g) gaben nach Versetzen mit Phenylsemicarbazid in methanolischer Lösung das kristalline Bis-phenylsemicarbazon, das nach viermaligem Umlösen aus Chloro-

form-Methanol bei 208° schmolz und mit dem Bis-phenylsemicarbazon des Diketons D¹⁾ aus Stutenharn keine Schmelzpunktserniedrigung gab.

4,014 mg Subst. gaben 9,977 mg CO₂ und 2,725 mg H₂O
 C₂₇H₃₆O₂N₆ Ber. C 68,04 H 7,61% Gef. C 67,83 H 7,60%

0,75 g reines Bis-phenylsemicarbazon wurden auf übliche Weise mit 4 g Oxalsäure im Wasserdampfstrom gespalten. Das erhaltene ölige Diketon wurde mit einer *Craig*-Mikrokolonne fraktioniert. Eine der mittleren Fraktionen gab folgende Analysenwerte.

3,648 mg Subst. gaben 9,947 mg CO₂ und 3,436 mg H₂O
 C₁₃H₂₂O₂ Ber. C 74,24 H 10,55% Gef. C 74,41 H 10,54%

Das IR.-Absorptionsspektrum derselben Fraktion war in allen Einzelheiten identisch mit demjenigen des Diketons D.

b) 0,20 g 5-Oxo- α -jonon hat man in Feinsprit mit 20 mg vorhydriertem Palladium-Bariumcarbonat-Katalysator hydriert, wobei 2 Mol. Wasserstoff aufgenommen wurden. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung hat man mit einer Phenylsemicarbazid-Lösung versetzt. Das ausgeschiedene Bis-phenylsemicarbazon schmolz nach zweimaligem Umlösen aus Chloroform-Methanol bei 208° und gab mit dem nach a) erhaltenen Produkt keine Schmelzpunktserniedrigung.

0,46 g des synthetischen 5-Oxo-cis-tetrahydro-jonons wurden in 50 cm³ Benzol mit 20 g neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) 7 Tage geschüttelt. Den öligen Rückstand der filtrierten, eingeengt benzolischen Lösung und des wässrig-ätherischen Eluates hat man mit einer *Craig*-Mikrokolonne destilliert. Das IR.-Absorptionsspektrum einer tiefer siedenden Fraktion war in allen Einzelheiten mit demjenigen des Ketons C identisch²⁾.

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

Zusammenfassung.

Durch Oxydation von α -Jonon mit tert. Butyl-chromat wurde das 5-Oxo- α -jonon bereitet. Daraus hat man die beiden stereoisomeren Diöle A und B, das Diketon D sowie das Keton C, welche früher aus dem Harn trächtiger Stuten isoliert worden waren, synthetisch hergestellt.

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

¹⁾ Vgl. *Helv.* **31**, 1812 (1948).

²⁾ *Helv.* **35**, 981 (1952).