

Die Cyclosäure schmolz nach zweimaliger Sublimation im Hochvakuum bei 214° und war identisch mit der Säure von Versuch 1, sowie mit der Oxysäure VI, die durch Verseifung des Oxyesters V erhalten worden war.

3,802 mg Subst. gaben 9,001 mg CO₂ und 3,336 mg H₂O
 C₁₀H₁₈O₃ Ber. C 64,49 H 9,74% Gef. C 64,61 H 9,82%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Herr W. Manser) ausgeführt. Die Aufnahme der UV.-Spektren besorgte Herr A. Halbeis, diejenige der IR.-Spektren Herr A. Hübscher, die Interpretation der letztern Herr Prof. H. H. Günthard.

Zusammenfassung.

Bei Behandlung des Gemisches der stereoisomeren 1,1,2-Trimethyl-2-carbäthoxy-cyclohexanole-(3) mit PCl₅ und nachfolgender Verseifung wurden 1,1,2-Trimethyl-cyclohexen-(3)-carbonsäure-(2) und 2,7-Dimethyl-octadien-(2,6 bzw. 2,7)-säure-(1) erhalten, deren Methylester durch Destillation mit einer *Podbielniak*-Kolonne getrennt wurden.

Die 2,7-Dimethyl-octadien-(2,6 bzw. 2,7)-säure-(1) (Geraniumsäure vom m-Cymoltyp) lieferte bei der Cyclisation nicht das einfach ungesättigte cyclische Isomere, sondern dessen Hydrat, die 1,1,2-Trimethyl-cyclohexanol-(3)-carbonsäure-(2).

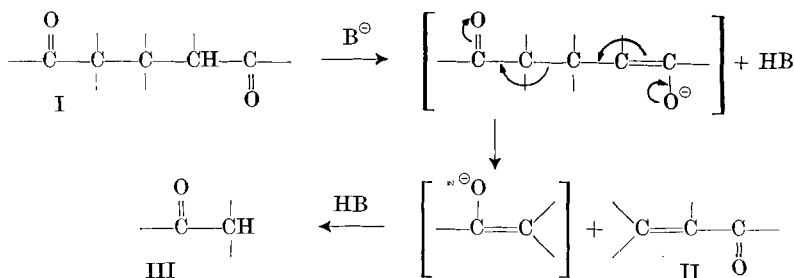
Organisch-chemisches Laboratorium
 der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

232. Zur basenkatalysierten Spaltung von 1,5-Dicarbonylverbindungen

von S. A. Julia, A. Eschenmoser, H. Heusser und N. Tarköy.

(13. X. 53.)

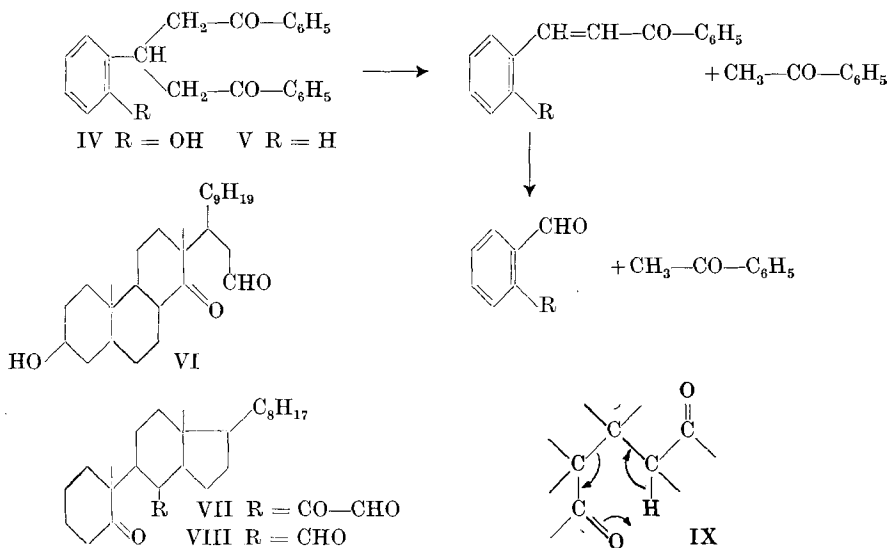
Wie die Arbeiten über die Totalsynthese von Steroiden gezeigt haben, kommt der Kondensation nach *Michael* als Aufbaureaktion eine grosse Bedeutung zu. Auf Grund der Reversibilität dieser Reaktion ist zu erwarten, dass ihre Umkehrung, d. h. im besonderen die nach dem allgemeinen Schema I → II + III erfolgende Spaltung von



1,5-Dicarbonylverbindungen, in geeigneten Fällen als spezifische Abbaureaktion brauchbar ist. Da speziell bei alicyclischen Naturstoffen nach oxydativen Umwandlungen häufig 1,5-Dicarbonylverbindungen angetroffen werden, verdient die umgekehrte *Michael*-Reaktion auf diesem Gebiete, sowohl vom analytischen, wie auch vom präparativen Standpunkt aus, besonderes Interesse.

Im Zusammenhang mit anderen Arbeiten interessierten wir uns für die präparativen Möglichkeiten eines Abbaus des Ringes A bei den Steroiden. Wir haben Versuche angestellt, einen solchen mit Hilfe einer „*Michael*-Spaltung“ durchzuführen. Die dabei am Modellbeispiel der Überführung von Cholesten-(4)-on-(3) (X) in „Des-A-cholestanon-(5)“ (XIV)¹⁾ gewonnenen Erfahrungen sollen im folgenden mitgeteilt werden.

Die Spaltbarkeit von 1,5-Dicarbonylverbindungen ist schon von *St. v. Kostanecki*, *A. Cornelson* & *G. Rossbach*²⁾ im Verlaufe ihrer Arbeiten über die basenkatalysierte Kondensation von aromatischen Aldehyden mit Acetophenon beobachtet worden. Diese Autoren stellten u. a. fest, dass einerseits das Diketon IV beim Kochen mit konz. Kalilauge Salicylaldehyd und Acetophenon liefert und anderseits die Verbindung V „bei der Destillation“ in Benzaldehyd und Acetophenon zerfällt.



¹⁾ Dieses tricyclische Keton ist erstmals von *H. H. Inhoffen* & *Huang-Minlon*³⁾ erhalten und kürzlich von *A. R. Pinder* & *R. Robinson*⁴⁾ näher charakterisiert worden; es kann nach den genannten Autoren in mässiger Ausbeute durch oxydativen Abbau von Cholestadien-(1,4)-on-(3)³⁾ bzw. 2-Oxymethylen-cholesten-(4)-on-(3)⁴⁾ hergestellt werden. Über seine Bezeichnung als Des-A-cholestanon-(5) vgl. ⁴⁾.

²⁾ *A. Cornelson* & *St. v. Kostanecki*, B. **29**, 240 (1896); *St. v. Kostanecki* & *G. Rossbach*, B. **29**, 1488 (1896).

³⁾ *H. H. Inhoffen* & *Huang-Minlon*, B. **72**, 1686 (1939).

⁴⁾ *A. R. Pinder* & *R. Robinson*, Soc. **1952**, 1224; *R. P. A. Sneed*, Ph. D. Thesis, Oxford 1950.

Umgekehrte *Michael*-Reaktionen sind in der Folge besonders von *D. Vorländer*¹⁾, sowie von *C. K. Ingold & W. J. Powell*²⁾ untersucht und seither von mehreren Autoren beschrieben worden³⁾. Als solche, die im Zusammenhang mit der Konstitutionsaufklärung von Naturstoffen durchgeführt wurden, sind zu erwähnen: Die pyrolytische Spaltung der Verbindung VI aus Ergosterin⁴⁾, der durch Alkalisichelmele bewirkte Übergang von Santorsäure in Santorsäure⁵⁾ und die Spaltung des Caryophyllensäure-dimethylesters mit Natriumamid⁶⁾. Schliesslich haben erst kürzlich *J. W. Cornforth, G. D. Hunter & G. Popják*⁷⁾ im Zusammenhang mit Arbeiten über die Biosynthese des Cholesterins ein instruktives Beispiel der Anwendung einer *Michael*-Spaltung als Abbaureaktion beschrieben. Cholesterin wurde in die Verbindungen VII und VIII übergeführt, aus welchen sich durch „Pyrolyse“ (450°) in Gegenwart von Pottasche der Ring A als 2-Methyl-cyclohexanon abspalten liess.

Da die *Michael*-Kondensation eine exotherme Reaktion ist, erfordert ihre Umkehrung im allgemeinen höhere Reaktionstemperaturen. Als Katalysatoren kommen insbesondere Basen in Betracht (vgl. I → II + III). Wie aber gewisse, nach dem Schema der *Michael*-Kondensation verlaufende Reaktionen durch Säuren katalysiert werden⁸⁾, so sind im Prinzip derartige Spaltungen auch unter dem Einfluss von Säuren möglich⁹⁾. Was die durch blosser Pyrolyse bewirkten Reaktionen anbetrifft, so ist u. a. denkbar, dass diese im Sinne des Schemas IX ablaufen.

Für den eingangs erwähnten Abbau von Cholesten-(4)-on-(3) (X) zogen wir als geeignetes Zwischenprodukt das Diketon XIII in Betracht¹⁰⁾. Zu dessen Herstellung wurde das nach *R. B. Turner*¹¹⁾ aus X leicht zugängliche Enollacton XI in Anlehnung an Arbeiten von *G. I. Fujimoto*¹²⁾ sowie *R. D. H. Heard & P. Ziegler*¹³⁾ mit einem Mol Phenyl-magnesiumbromid umgesetzt. Als kristallisiertes Reaktionsprodukt konnte dabei eine bei 153° schmelzende Verbindung C₃₂H₄₈O₂ isoliert werden, welcher auf Grund der folgenden Eigenschaften nicht die Konstitution eines Diketons, sondern jene des Aldols XII zukommen muss.

Das IR.-Absorptionsspektrum weist u. a. neben der Hydroxylbande bei 3330 cm⁻¹ nur eine einzelne Carbonylbande bei 1701 cm⁻¹

¹⁾ *D. Vorländer*, B. **33**, 3185 (1900); *D. Vorländer & F. Köthner*, A. **345**, 158 (1906).

²⁾ *C. K. Ingold & W. J. Powell*, Soc. **119**, 1976 (1921).

³⁾ Vgl. z. B. *H. Meerwein, H. Bräke, W. Komant & H. Morschel*, J. pr. [2] **116**, 229 (1927); *H. Meerwein & G. Killing*, B. **53**, 1833 (1920); *P. L. de Benneville, D. D. Clagett & R. Connor*, J. Org. Chem. **6**, 690 (1941); *L. I. Smith & V. A. Engelhardt*, Am. Soc. **71**, 2676 (1949).

⁴⁾ *Th. Achtermann*, Z. physiol. Ch. **225**, 141 (1934); *F. Laucht*, Z. physiol. Ch. **237** 236 (1935).

⁵⁾ *R. B. Woodward, F. J. Brutschy & H. Baer*, Am. Soc. **70**, 4216 (1948).

⁶⁾ *A. Eschenmoser & A. Fürst*, Exper. **7**, 290 (1951); *J. Schreiber*, Diplomarbeit ETH., Zürich 1950.

⁷⁾ *J. W. Cornforth, G. D. Hunter & G. Popják*, Biochem. J. **54**, 590 (1953).

⁸⁾ Vgl. *D. S. Breslow & Ch. R. Hauser*, Am. Soc. **62**, 2385 (1940).

⁹⁾ Vgl. z. B. *D. Vorländer & F. Köthner*, l. c.

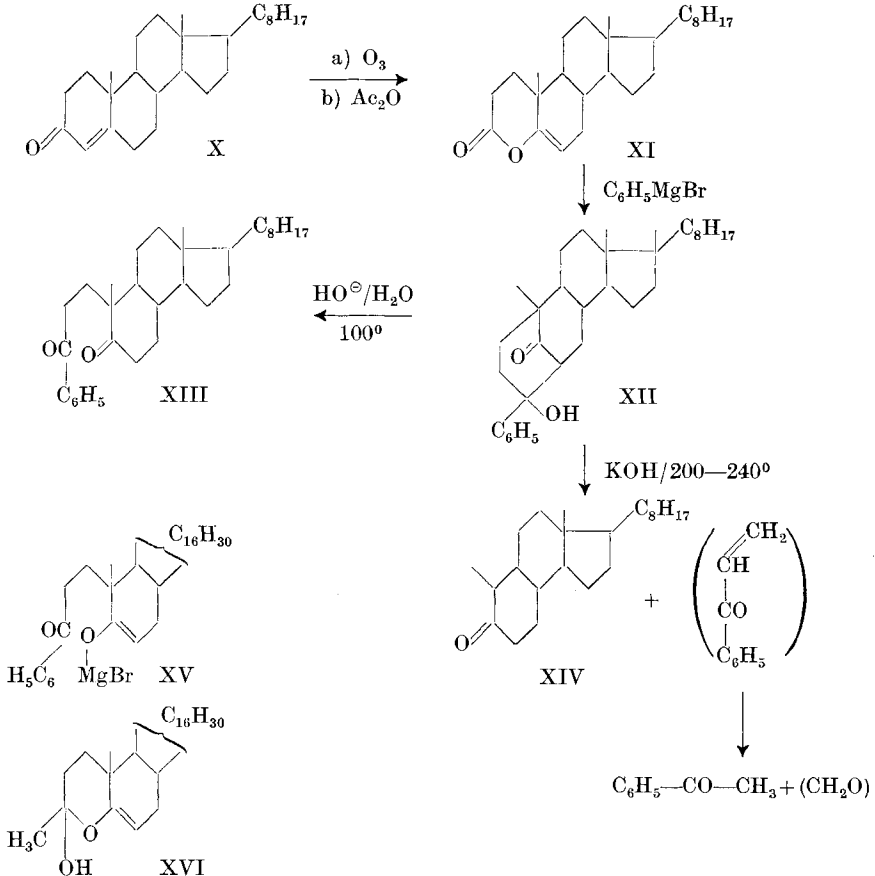
¹⁰⁾ Vorversuche hatten gezeigt, dass 1,3-Dibenzoyl-propan beim Erhitzen mit konz. NaOH bei 130–140° sehr rasch Acetophenon abspaltet (Diplomarbeit *M. Rosner*, ETH., Zürich 1950; vgl. auch *A. Cornelson & St. v. Kostanecki*, l. c.). Beim blossen Erhitzen auf 230° blieb das Diketon jedoch unverändert.

¹¹⁾ *R. B. Turner*, Am. Soc. **72**, 579 (1950).

¹²⁾ *G. I. Fujimoto*, Am. Soc. **73**, 1856 (1951).

¹³⁾ *R. D. H. Heard & P. Ziegler*, Am. Soc. **73**, 4036 (1951).

auf; andererseits fehlt im UV.-Spektrum das für Acylbenzole charakteristische Absorptionsmaximum in der Gegend von $240\text{ m}\mu$. Die Substanz zeigt mit Tetranitromethan keine Färbung; die Bestimmung nach *Zerewitinoff* ergab einen Wert von etwas mehr als einem Atom aktiven Wasserstoff. Schliesslich entstand beim Erhitzen der Verbindung mit verd. KOH in einheitlicher Reaktion das Diketon XIII (Smp. 107° ; IR.: Carbonylbanden bei 1701 und 1683 cm^{-1} ; UV.-Absorptionsmaximum bei $242\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,1$).



Es ist anzunehmen, dass der Ketoalkohol XII durch intramolekulare Aldolisierung des bei der *Grignard*-Reaktion auftretenden Zwischenproduktes XV entsteht¹⁾. Seine Isolierung ist insofern bemerkenswert, als *R. D. H. Heard & P. Ziegler* (l. c.) bei der Umsetzung des Enollactons XI mit Methyl-magnesiumjodid unter ähnlichen

¹⁾ Über ähnliche intramolekulare Aldolisierungen vgl. *V. Prelog & M. Osgan*, *Helv.* **35**, 981 (1952); *A. C. Cope, F. S. Fawcett & G. Munn*, *Am. Soc.* **72**, 3399 (1950); *A. C. Cope & E. C. Hermann*, *Am. Soc.* **72**, 3405 (1950).

Reaktionsbedingungen nicht das entsprechende Aldol, sondern das Halbacetal XVI erhielten.

Da XII bei der Behandlung mit Alkali eine umgekehrte Aldolierung zum Diketon XIII erleidet, führten wir die Spaltversuche direkt mit dem Ketoalkohol XII durch. Nach eingehender Variation der Reaktionsbedingungen gelang es, die gewünschte Spaltung durch Erhitzen mit KOH auf 200–240° in Gegenwart von Äthylenglykol zu erzielen. Dabei wurde das Lösungsmittel zwecks Entfernung leichtflüchtiger Reaktionsprodukte sukzessive abdestilliert. Aus den schwerflüchtigen Anteilen liess sich nach chromatographischer Reinigung an Aluminiumoxyd in höchstens 20-proz. Ausbeute ein Keton $C_{23}H_{40}O$ vom Smp. 60° isolieren. Durch Vergleich des bei 177° schmelzenden 2,4-Dinitrophenylhydrazons mit einem authentischen Vergleichspräparat¹⁾ erwies es sich als identisch mit Des-A-cholestanon-(5) (XIV)²⁾. Im leichtflüchtigen Anteil konnte Acetophenon als 2,4-Dinitrophenylhydrazon nachgewiesen werden; seine Entstehung ist auf eine Aldolspaltung des primär gebildeten Phenyl-vinyl-ketons zurückzuführen.

Infolge der unbefriedigenden Ausbeute bietet die hier beschriebene Reaktionsfolge gegenüber den oxydativen Abbaumethoden (vgl. Anmerkung 1, Seite 1886) für die präparative Herstellung des Ketons XIV keinen Vorteil.

Für Stipendien, welche die Durchführung der vorliegenden Arbeit ermöglichten, dankt der eine von uns (S. A. J.) der *Eidg. Techn. Hochschule* in Zürich sowie dem *Centre National de la Recherche Scientifique* in Paris und der andere (A. E.) dem *Battelle Memorial Institute, International Division* in Genf.

Experimenteller Teil³⁾.

Umsetzung von XI mit Phenyl-magnesiumbromid. Zu einer mit Eis gekühlten Lösung von 1,045 g Enollacton XI⁴⁾ in 20 cm³ absolutem Äther wurden unter Rühren langsam 1,15 Äquivalente einer titrierten Lösung von Phenyl-magnesiumbromid in Äther zugetropft. Hierauf liess man über Nacht bei Zimmertemperatur stehen, zersetzte dann das Reaktionsgemisch mit einer wässrigen Lösung von Ammoniumchlorid, extrahierte mit Äther und wusch die ätherischen Lösungen mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und anschliessend mit Wasser. Nach Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man durch Kristallisation des Rückstandes aus Äther-Hexan 515 mg farblose Kristalle (Smp. 143–145°), welche nach dreimaligem Umkristallisieren bei 153–155° schmolzen.

4,060 mg Subst. gaben 12,310 mg CO₂ und 3,764 mg H₂O

4,231 mg Subst. gaben 0,342 cm³ CH₄ bei 22°/723 mm

(0,301 cm³ CH₄ bei 0°, 760 mm)

$C_{32}H_{46}O_2$ Ber. C 82,70 H 10,41 1 „H“ 0,22%

Gef. „, 82,74 „, 10,37 „, 0,32%

¹⁾ Wir danken Prof. *Sir Robert Robinson* für die freundliche Überlassung des Vergleichspräparates.

²⁾ Es darf angenommen werden, dass die Methylgruppe C-19 in XIV äquatoriale Lage einnimmt, d. h. dass ihr α -Konfiguration zukommt.

³⁾ Die Smp. sind korrigiert und im offenen Röhrchen bestimmt.

⁴⁾ Hergestellt nach der Vorschrift von *R. B. Turner* (l. c.).

$[\alpha]_D^{18} = +43,8^{\circ}$ (CHCl_3); Tetranitromethanprobe negativ; UV.- und IR.-Spektrum: vgl. Theoretischer Teil.

Diketon XIII. 650 mg Ketoalkohol XII wurden in einer Lösung von 2,0 g KOH in 20 cm³ Wasser 1,5 Std. unter Stickstoff am Rückfluss gekocht. Hierauf verdünnte man das Reaktionsgemisch mit Wasser, extrahierte mit Äther und wusch die ätherischen Lösungen mit Wasser neutral. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurden durch Kristallisation aus Äther-Methanol 514 mg farblose Kristalle vom konstanten Smp. 107—107,5^o erhalten.

3,268 mg Subst. gaben 9,878 mg CO₂ und 3,028 mg H₂O

C₃₂H₄₈O₂ Ber. C 82,70 H 10,41% Gef. C 82,49 H 10,37%

$[\alpha]_D^{18} = +55,8^{\circ}$ (CHCl_3); $\lambda_{\text{max}} = 242 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,1$;

I.R.-Spektrum: vgl. Theoretischer Teil.

Des-A-cholestanon-(5) (XIV), 660 mg Ketoalkohol XII wurden mit 1,5 g pulverisierter KOH gründlich vermischt und zusammen mit 60 cm³ Äthylenglykol in einen Vigreux-Kolben (100 cm³) gegeben. Man destillierte dann bei Atmosphärendruck innert 20 Min. insgesamt 44 g des Lösungsmittels ab (Badtemp. 200—240^o; Destillationstemp. ca. 190^o). Der Rückstand wurde in Wasser und Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser neutral gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das nach Entfernung des Lösungsmittels erhaltene Öl (550 mg) chromatographierte man an der 30fachen Menge Aluminiumoxyd (Akt. II). Von den durch Petroläther/Benzol (9:1) eluierten Fraktionen liessen sich 60 mg Kristalle (Smp. zwischen 51 und 56^o) gewinnen, welche nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol-Wasser bei 60^o schmolzen¹⁾.

3,622 mg Subst. gaben 11,016 mg CO₂ und 3,915 mg H₂O

C₂₃H₄₀O Ber. C 83,06 H 12,13% Gef. C 83,00 H 12,10%

$[\alpha]_D^{21} = +18,1^{\circ}$ (CHCl_3)²⁾.

2,4-Dinitrophenyl-hydrazon: Smp. 177—178^o (aus Chloroform-Methanol); Misch-Smp. mit einem bei 172^o schmelzenden, authentischen Vergleichspräparat: 173—175^o.

3,806 mg Subst. gaben 9,492 mg CO₂ und 2,874 mg H₂O

C₂₉H₄₄O₄N₄ Ber. C 67,94 H 8,65% Gef. C 68,06 H 8,45%

Das während der Reaktion erhaltene Destillat nahm man in Äther auf und wusch die ätherische Lösung mit Wasser. Nach Entfernung des Lösungsmittels hinterblieben geringe Mengen eines gelblichen, stark nach Acetophenon riechenden Öls. Dieses lieferte bei der Umsetzung mit einer methanolischen Lösung von 2,4-Dinitrophenyl-hydrazinhydrochlorid 50 mg eines 2,4-Dinitrophenyl-hydrazons, welches nach fünfmaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol bei 240^o schmolz; Misch-Smp. mit einem authentischen, bei 241^o schmelzenden Präparat des 2,4-Dinitrophenyl-hydrazons von Acetophenon ebenso.

In anderen, unter ähnlichen Bedingungen durchgeführten Ansätzen war der Reaktionsverlauf im wesentlichen der gleiche; im günstigsten Falle konnte das Keton XIV in einer Ausbeute von 20% in kristalliner Form isoliert werden. Trotz mannigfacher Variation der Reaktionsbedingungen (Temperatur, Reaktionsdauer, Lösungsmittel, Katalysator) konnte keine höhere Ausbeute an gewünschtem Spaltprodukt erzielt werden.

Die Spaltung des Diketons XIII unter den oben beschriebenen Bedingungen ergab im wesentlichen das gleiche Resultat.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. Manser) ausgeführt und die IR.-Absorptionsspektren auf einem Baird-, „Double-beam“-Spektrographen unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Günthard aufgenommen.

¹⁾ Die anderen Fraktionen des Chromatogramms konnten nicht zur Kristallisation gebracht werden.

²⁾ Nach A. R. Pinder & R. Robinson (l. c.); Smp. 52^o; $[\alpha]_D^{18} = +14,2^{\circ}$ (CHCl_3); 2,4-Dinitrophenyl-hydrazon Smp. 179^o.

Zusammenfassung.

Am Beispiel des Cholesten-(4)-ons-(3) wird ein neuer Abbau des Ringes A von Steroiden beschrieben. Dieser beruht auf der Anwendung einer umgekehrten *Michael*-Reaktion (*Michael*-Spaltung).

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

233. Über Steroide und Sexualhormone.

193. Mitteilung¹⁾.

**Über die konfigurative Verknüpfung des Lanostadienols
mit cyclischen Diterpenen und Triterpenen**

von E. Kyburz, B. Riniker, H. R. Schenk, H. Heusser und O. Jeger.

(13. X. 53.)

Vor einem Jahr haben wir die Umwandlung des Lanostadienols (I) in das einfach ungesättigte, tetracyclische Triketon II²⁾ beschrieben und gleichzeitig darauf hingewiesen, dass diese Verbindung ein geeignetes Abbauprodukt zur konfigurativen Verknüpfung des Lanostadienols mit dem bicyclischen Diterpenalkohol Manool (IX)³⁾ darstellt. Bei den seinerzeit angewandten Reaktionen wurden die asymmetrischen Kohlenstoffatome 5 und 10 des Lanostadienols (I) nicht berührt, so dass die Verbindung II in bezug auf die Verknüpfungsstellen der beiden ersten Ringe (A und B) noch die unveränderte Konfiguration besitzt.

Die α -Diketo-Gruppierung der Verbindung II lässt sich unter milden Bedingungen mit alkoholischem Wasserstoffperoxyd spalten, wobei die ungesättigte Keto-dicarbonsäure III entsteht. In dieser Verbindung III kann die zum Carbonyl C-11 und zur Ketogruppe C-7 konjugierte Doppelbindung mit Zink in Eisessiglösung leicht reduktiv entfernt werden. Das Reduktionsprodukt, die gesättigte Keto-dicarbonsäure IV⁴⁾, besitzt, was die Konfiguration der Kohlenstoffatome C-8 und C-9 betrifft, die thermodynamisch bevorzugte

¹⁾ 192. Mitt., Helv. **36**, 1410 (1953).

²⁾ E. Kyburz, M. V. Mičović, W. Voser, H. Heusser, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. **35**, 2073 (1952).

³⁾ J. R. Hosking & C. W. Brandt, B. **68**, 1311 (1935); O. Jeger, O. Dürst & G. Büchi, Helv. **30**, 1853 (1947).

⁴⁾ Die Keto-dicarbonsäure IV haben wir bereits früher (Helv. **35**, 2073 (1952)) hergestellt. In präparativer Hinsicht ist jedoch die in dieser Arbeit beschriebene Variante zur Bereitung dieser Verbindung günstiger.