

3,6-Diketo-5 α -oxy-cholestan (IX) aus 3 β ,5 α ,6 β -Trioxy-cholestan¹⁾: Zu Vergleichszwecken wurden auf die oben beschriebene Weise 400 mg 3 β ,5 α ,6 β -Trioxy-cholestan mit Chromtrioxyd oxydiert. Der Smp. des 3 Tage am Hochvakuum bei 80° getrockneten Präparates lag bei 241–243°; Misch-Smp. mit dem aus 3 α ,5 α ,6 β -Triol hergestellten Oxy-diketon IX ohne Depression.

3,777 mg Subst. gaben 10,774 mg CO₂ und 3,609 mg H₂O
 C₂₇H₄₄O₃ Ber. C 77,83 H 10,64% Gef. C 77,85 H 10,69%
 $[\alpha]_D^{20} = -21^{\circ}$ (c = 1,05 in Chloroform)

Die IR.-Spektren beider Präparate erwiesen sich als vollkommen identisch.

Die Aufnahme und die Diskussion der IR.-Spektren verdanken wir Herrn Prof. Dr. H. H. Günthard. Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Herrn W. Manser ausgeführt.

Zusammenfassung.

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über den sterischen Verlauf von Reaktionen an Steroid-epoxyden wurden die beiden Oxyde des Δ^5 -3 α -Oxy-cholestens („epi“-Cholesterin) hergestellt und ihre Konfiguration aufgeklärt.

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

34. Zur Kenntnis der Sesquiterpene und Azulene.

107. Mitteilung²⁾.

Synthese einiger Abbauprodukte des Cedrens

von Pl. A. Plattner³⁾, A. Fürst³⁾, St. Meyer und W. Keller.

(14. XII. 53.)

Vor kurzem haben wir über die Aufklärung der Konstitution des Cedrens durch systematischen Abbau dieses tricyclischen Sesquiterpens berichtet⁴⁾. Dabei waren wir über eine Reihe bi- und monocyclischer Produkte zu einer optisch aktiven, aliphatischen Methylketodicarbonsäure C₁₀H₁₆O₅ gelangt, für welche aus verschiedenen Gründen die Konstitution II einer 2,2-Dimethyl-3-carboxy-6-keto-heptansäure angenommen werden musste⁵⁾. Es wurde damals erwähnt, dass sich diese Annahme durch Synthese erhärten liess, wofür wir im folgenden die experimentellen Unterlagen bekanntgeben.

¹⁾ V. Prelog & E. Tagmann, Helv. **27**, 1867 (1944).

²⁾ 106. Mitt., Helv. **36**, 1845 (1953).

³⁾ Gegenwärtige Adresse: F. Hoffmann-La Roche & Co., Aktiengesellschaft, Basel.

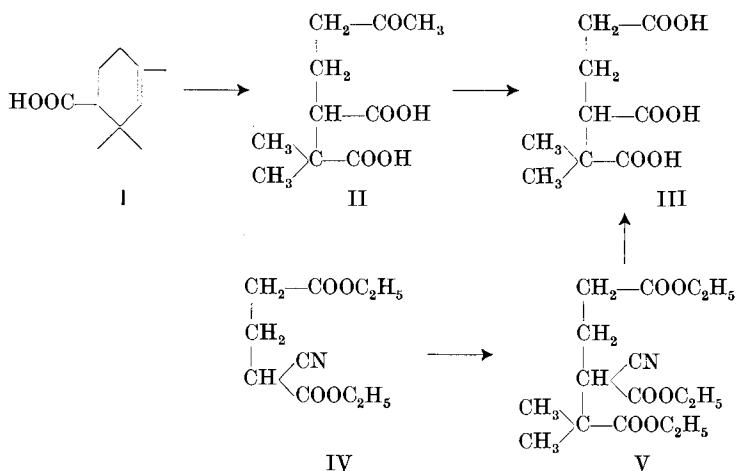
⁴⁾ Pl. A. Plattner, A. Fürst, A. Eschenmoser, W. Keller, H. Klüvi, St. Meyer & M. Rosner, Helv. **36**, 1845 (1953).

⁵⁾ Vgl. St. Meyer, Dissertation ETH., Zürich 1949.

Ein günstiges Ausgangsmaterial zur Synthese der Keto-dicarbon-säure II ist die von *O. N. Jitkow & M. T. Bogart* beschriebene 2,2,4-Trimethyl-cyclohexen-(3)-carbonsäure (I)¹⁾.

Für den Syntheseweg siehe Exp. Teil. Den Beweis für die Konstitution I lieferte die Dehydrierung mit Selen zu 2,4-Dimethyl-benzoessäure.

Die Ozonisierung von I in Essigester lieferte nach der reduktiven Spaltung des Ozonides eine Methylketo-dicarbon-säure $C_{10}H_{16}O_5$, welcher nach der Herstellungsweise die Konstitution II zukommen muss. Eine Mischung des optisch inaktiven Präparates (Smp. 117–118°) mit der Abbausäure (Smp. 110°) schmolz bei 110°. Die Anhydride der racemischen (Smp. 84°) und der natürlichen Säure (Smp. 76°)³⁾ zeigten eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung.



Zur Auftrennung des Racemates von II haben wir Salze mit Brucin und Strychnin bereitet, und nach dem Umkristallisieren dieser Salze konnten beide Antipoden der Dicarbonsäure $C_{10}H_{16}O_5$ optisch rein isoliert werden.

Aus den schwerer löslichen Anteilen der *Brucinsalze* liess sich die (+)-drehende Säure ($[\alpha]_D = +18^\circ$; Smp. 110°) abtrennen, wogegen aus den *Strychninsalzen* der (-)-drehende Antipode ($[\alpha]_D = -16^\circ$; Smp. 110°) abgetrennt werden konnte. Die synthetische rechtsdrehende Säure gab mit dem natürlichen Abbauprodukt ($[\alpha]_D = -15,4^\circ$; Smp. 110°) eine Schmelzpunktserhöhung. Eine Mischung der synthetischen linksdrehenden und der natürlichen Säure schmolz gleich wie die beiden Komponenten. Die IR.-Spektren der Präparate sind identisch.

Als weitere aliphatische Verbindung hatten wir beim Abbau des Cedrens die α, α -Dimethyl- β -carboxy-adipinsäure (III)³⁾ ($[\alpha]_D = +3^\circ$;

¹⁾ Am. Soc. **63**, 1979 (1941).

²⁾ Vgl. *U. Steiner & H. Schinz*, Helv. **34**, 1176 (1951).

³⁾ Helv. **36**, 1845 (1953).

Smp. 139⁰) erhalten, die bei der Oxydation von II mit Bromlauge¹⁾ entstanden war.

In der Literatur sind nun zwei synthetische, optisch inaktive Präparate der Konstitution III beschrieben. Während *Bone & Sprankling* für das von ihnen hergestellte Racemat den Smp. 137–138⁰ fanden²⁾, haben *Perkin & Thorpe* für ihr Präparat den Smp. 155–157⁰ ³⁾ angegeben.

Zur Abklärung dieser Widersprüche haben wir die α, α -Dimethyl- β -carboxy-adipinsäure (III) auf zwei verschiedenen Wegen bereitet.

Einerseits haben wir die Synthese von *Perkin & Thorpe* (l. c.) nachgearbeitet, wobei einzelne Stufen unter etwas modifizierten Bedingungen durchgeführt werden mussten⁴⁾. Die Synthese besteht im wesentlichen in der Kondensation von Cyanessigester mit Acrylsäure-äthylester, die zur Verbindung IV führt. Die Umsetzung von IV mit α -Brom-isobuttersäureester liefert V, welches nach Verseifung und Decarboxylierung als Endprodukt racemisches III ergab.

Das auf diese Weise erhaltene Präparat III schmolz bei 143–144⁰, also deutlich tiefer, als es den Angaben von *Perkin & Thorpe* (l. c.) entspricht.

Andererseits lieferte die Oxydation des synthetischen Racemates von II mit Bromlauge ein Präparat III, welches konstant ebenfalls bei 144⁰ schmolz.

Beide synthetischen Präparate waren unter sich identisch. Die Mischungen mit der optisch aktiven Tricarbonensäure natürlichen Ursprungs schmolzen bei ca. 139⁰. Die IR.-Spektren der Racemate und der Abbausäure sind ebenfalls identisch. Auf eine Trennung der synthetischen Racemate in die optischen Antipoden wurde verzichtet, da infolge des Zusammenhanges mit der Ketosäure II die Verhältnisse wohl genügend klargestellt sind.

Wir danken Herrn Prof. *Hs. H. Günthard* für die Diskussion der IR.-Spektren.

Experimenteller Teil⁵⁾.

Ozonisierung der 2,2,4-Trimethyl-cyclohexen-(3)-carbonsäure (I). Die 2,2,4-Trimethyl-cyclohexen-(3)-carbonsäure (I) wurde nach *Jitkow & Bogert*⁶⁾ durch Kondensation von 1,1,3-Trimethyl-butadien-(1,3) mit Acrolein und nachfolgende Oxydation des entstandenen Aldehyds mit Silberoxyd hergestellt. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus wässriger Essigsäure zeigte die Säure einen konstanten Smp. von 85⁰. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 70⁰ sublimiert.

3,696 mg Subst. gaben 9,669 mg CO₂ und 3,144 mg H₂O
 C₁₀H₁₆O₂ Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 71,39 H 9,52%

1) *Helv.* **36**, 1845 (1953).

2) *W. A. Bone & C. H. G. Sprankling*, *Soc.* **81**, 57 (1902).

3) *W. H. Perkin jun. & J. F. Torpe* *Soc.* **85**, 136 (1904).

4) Vgl. den Experimentellen Teil.

5) Die Smp. sind korrigiert.

6) *Am. Soc.* **63**, 1979 (1941).

200 mg dieser Säure wurden in 35 cm³ Essigester gelöst und unter Eiskühlung mit 2,5 Mol Ozon oxydiert. Nach Verdampfen des Essigesters im Vakuum bei 30° wurde der Rückstand in 5 cm³ Eisessig gelöst und mit kleinen Portionen Zinkstaub unter Schütteln so lange versetzt, bis eine Probe der Lösung auf feuchtem Jodkali-Papier keine Reaktion mehr gab. Nach dem Abfiltrieren wurde die Lösung im Vakuum zur Trockne abgedampft. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther-Extrakt (50 mg) wurde verworfen und die wässrige Lösung mit verd. Schwefelsäure bis zur Reaktion auf Kongo versetzt und mit Äther mehrmals extrahiert. Die vereinigten ätherischen Auszüge (150 mg) schmolzen nach einmaligem Umkristallisieren aus Äther—Petroläther bei 117–118° (110 mg). Weiteres Umkristallisieren änderte den Smp. nicht mehr.

3,642 mg Subst. gaben 7,419 mg CO₂ und 2,451 mg H₂O

C₁₀H₁₆O₅ Ber. C 55,54 H 7,46% Gef. C 55,59 H 7,53%

Es liegt die racemische Keto-dicarbonensäure II vor.

Die Mischung dieses synthetischen Produktes mit der durch Abbau des Cedrens erhaltenen Keto-dicarbonensäure C₁₀H₁₆O₅¹⁾ vom Smp. 110° schmolz bei 110°.

Anhydrid: 30 mg synthetische Keto-dicarbonensäure C₁₀H₁₆O₅ vom Smp. 117–118° wurden mit 2 cm³ Acetanhydrid 1 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Abdestillieren des Acetanhydrids im Vakuum wurde der Rückstand (30 mg, Smp. 79–80°) dreimal aus Äther-Petroläther umkristallisiert; Smp. konstant bei 83–84°.

3,782 mg Subst. gaben 8,394 mg CO₂ und 2,426 mg H₂O

C₁₀H₁₄O₄ Ber. C 60,59 H 7,12% Gef. C 60,57 H 7,18%

Dieses Anhydrid gab mit dem aus Cedren erhaltenen Keto-dicarbonensäure-anhydrid C₁₀H₁₄O₄¹⁾ eine Smp.-Depression von 7°.

Spaltung des Racemates in optische Antipoden. a) *Isolierung der rechtsdrehenden Form.* 500 mg synthetische Keto-dicarbonensäure II wurden in 2 cm³ Alkohol-Wasser 1:1 gelöst und unter Erwärmen mit einer Lösung von 1,82 g Brucin in 5 cm³ Alkohol-Wasser 1:1 versetzt. Nach dem Erkalten kristallisierten 1,5 g farbloses Salz, das aus ca. 7 cm³ Alkohol-Wasser 1:1 umkristallisiert wurde; 600 mg vom Smp. 155–158°. Durch Erwärmen mit verd. Soda-Lösung wurde nun das Brucin-Salz zersetzt. Nach Extrahieren des Brucins mit Chloroform wurde die Soda-Lösung mit Schwefelsäure angesäuert, mit Ammoniumsulfat gesättigt und mit Äther extrahiert. Es wurden 80 mg Keto-dicarbonensäure vom Smp. 102–105° erhalten. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther schmolz dieses Produkt bei 110°.

$[\alpha]_D^{21} = +18,3^{\circ}$ (c = 1,31 in Chloroform)

Die Mischung dieses rechtsdrehenden Produktes mit der aus Cedren erhaltenen Keto-dicarbonensäure (Smp. 110°) zeigte eine Smp.-Erhöhung auf ca. 114°.

b) *Isolierung der linksdrehenden Form.* 4,28 g synthetische Keto-dicarbonensäure II wurden in 50 cm³ Alkohol gelöst und unter Erwärmen mit einer Lösung von 7,57 g Strychnin in 75 cm³ Chloroform versetzt.

Nun wurde der grösste Teil des Chloroforms auf dem Wasserbad abgedampft, die Lösung mit 10 cm³ Wasser versetzt und weiter bis auf ca. 15 cm³ eingengt. Nach dem Erkalten kristallisierten 4 g Salz, das mehrmals aus Wasser umkristallisiert wurde. Vom dritten Umkristallisieren an wurden Proben von je 150 mg Salz durch Erwärmen mit verd. Soda-Lösung zersetzt und gleich wie beim Brucinsalz aufgearbeitet. Jedesmal wurden dabei ca. 60 mg Keto-dicarbonensäure C₁₀H₁₆O₅ zurückerhalten. Diese Produkte hatten dann folgende Eigenschaften:

Umkristallisation	Smp.	Spezifische Drehung in Chloroform
3.	110,5°	$[\alpha]_D^{21} = -10,3^{\circ}$ (c = 0,68)
4.	110,5°	$[\alpha]_D^{21} = -13,8^{\circ}$ (c = 0,60)
5.	110–110,5°	$[\alpha]_D^{21} = -15,8^{\circ}$ (c = 0,63)

¹⁾ Helv. **36**, 1845 (1953).

Nach fünfmaligem Umkristallisieren verblieben noch 600 mg Strychninsalz vom Smp. 120–123°. Nach der Zersetzung mit Soda wurde daraus die Keto-dicarbonsäure $C_{10}H_{16}O_5$ gewonnen.

3,763 mg Subst. gaben 7,645 mg CO_2 und 2,542 mg H_2O
 $C_{10}H_{16}O_5$ Ber. C 55,54 H 7,46% Gef. C 55,44 H 7,56%

Dieses Produkt zeigte in der Mischprobe mit der Keto-dicarbonsäure $C_{10}H_{16}O_5$ aus Cedren keine Smp.-Depression.

Anhydrid der synthetischen linksdrehenden Keto-dicarbonsäure II. 50 mg der synthetischen linksdrehenden Keto-dicarbonsäure (Smp. 110–110,5°; $[\alpha]_D = -15,8^\circ$) wurden $\frac{1}{2}$ Std. mit 4 cm³ Acetanhydrid gekocht. Nach Abdampfen des Acetanhydrids im Vakuum wurde der Rückstand einmal aus Äther-Petroläther umkristallisiert; 25 mg Smp. 70°. Nach einmaligem Sublimieren stieg der Smp. auf 72°.

$[\alpha]_D^{20} = -40,5^\circ$ ($c = 1,1$ in Methanol)

3,604 mg Subst. gaben 7,984 mg CO_2 und 2,287 mg H_2O
 $C_{10}H_{14}O_4$ Ber. C 60,59 H 7,12% Gef. C 60,46 H 7,10%

Mit dem Anhydrid $C_{10}H_{14}O_4$ aus Cedren (Smp. 76°)¹⁾ vermischt zeigte die Substanz keine Smp.-Depression.

α, α -Dimethyl- β -carboxy-adipinsäure (III). a) *Durch Oxydation der synthetischen Keto-dicarbonsäure* $C_{10}H_{16}O_5$. 370 mg racemische Keto-dicarbonsäure II wurden in 8 cm³ 2,5-proz. Natronlauge gelöst und mit 16 cm³ Bromlauge (6 g Natriumhydroxyd und 9,5 g Brom in 100 cm³ Wasser) versetzt. Die Lösung trübte sich dabei sofort, und nach einigen Min. sammelte sich am Boden des Kolbens eine Bromoformschicht an.

Nach 1 Std. wurde die Lösung mit Äther ausgeschüttelt, dann mit verd. Schwefelsäure bis zur Reaktion auf Kongo angesäuert und solange mit festem Natriumhydrogensulfid versetzt, bis eine Probe der Lösung auf Jodkali-Stärke-Papier keine Reaktion mehr gab. Nun wurde mit Ammoniumsulfat gesättigt und mit Äther mehrmals extrahiert. Die vereinigten ätherischen Auszüge (380 mg; Smp. 120–125°) wurden siebenmal aus Äther-Petroläther umkristallisiert; 100 mg vom konstanten Smp. 144°.

3,716 mg Subst. gaben 6,693 mg CO_2 und 2,165 mg H_2O
 $C_9H_{14}O_6$ Ber. C 49,54 H 6,47% Gef. C 49,15 H 6,52%

Die Mischung dieses Präparates mit der aus Cedren erhaltenen Tricarbonsäure $C_9H_{14}O_6$ vom Smp. 139° schmolz bei 139°.

b) *Nach Perkin & Thorpe*²⁾. 2,76 g Natrium wurden in 40 cm³ Äthanol gelöst und 13,6 g Cyanessigsäure-äthylester zugegeben. Nach Kühlen auf -10° wurde das Gemisch tropfenweise unter Rühren mit 12 g Acrylsäure-äthylester versetzt und anschliessend 2 Std. am Rückfluss gehalten (Badtemperatur 105°). Nun wurde das rohe Reaktionsgemisch in einem Stahlrohr mit 12,3 g α -Brom-isobuttersäure-äthylester 8 Std. auf 115–120° erhitzt. Die dunklen Reaktionsprodukte wurden in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen destilliert. Zur Weiterverarbeitung wurde die bei 148–152°/0,3 mm siedende Fraktion (13,8 g) verwendet.

Decarboxylierung: 6 g des obigen Produktes wurden in 6 cm³ konz. H_2SO_4 gelöst und nach dem Zusatz von 8 cm³ Wasser bei einer Badtemperatur von 160–170° gekocht. Die Entwicklung von CO_2 war nach 2 Std. praktisch beendet. Nach weiteren 6 Std. wurden 100 cm³ gesättigte Ammonsulfat-Lösung zugegeben und im *Kutscher-Stuedel*-Apparat mit Äther extrahiert, wonach 3,9 g stickstofffreie ölige Produkte erhalten wurden.

Zur totalen Verseifung wurde das Präparat mit 10-proz. wässrig-alkoholischer Kalilauge am Rückfluss gekocht und nach der Aufarbeitung erneut im *Kutscher-Stuedel* extrahiert.

¹⁾ Helv. **36**, 1845 (1953).

²⁾ Soc. **85**, 136 (1904).

Aus dem erhaltenen Präparat liess sich die α, α -Dimethyl- β -carboxy-adipinsäure nach dem Kristallisieren aus ca. 20-proz. HCl in mässiger Ausbeute erhalten¹⁾; Smp. 144–145°. Die Mischung dieses Präparates mit dem aus II erhaltenen Produkt zeigte keine Smp.-Depression.

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

Zusammenfassung.

Zwei aliphatische Abbauprodukte des tricyclischen Sesquiterpens, Cedren, die α, α -Dimethyl- β -carboxy-adipinsäure (III) sowie die 2,2-Dimethyl-3-carboxy-6-keto-heptansäure (II) wurden synthetisiert; die racemische Verbindung II wurde in ihre optischen Antipoden gespalten.

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

35. Zur Kenntnis der Sesquiterpene und Azulene.

108. Mitteilung²⁾.

Zur Konstitution einiger Azulen-carbonsäuren

von **Pl. A. Plattner**³⁾, **A. Fürst**³⁾, **A. Müller** und **W. Keller**.

(14. XII. 53.)

Vor einiger Zeit haben wir mit der Herstellung und systematischen Untersuchungen der Azulen-carbonsäuren begonnen⁴⁾. Dabei liess es sich zeigen, dass die Dehydrierung der Anlagerungsprodukte von Diazo-essigester an das Indan, bzw. 2-Methyl-indan zu Gemischen von Azulen-carbonsäureestern führt, und es gelang uns, aus diesen Gemischen zwei Paare von isomeren Carbonsäuren in reinem Zustande zu isolieren. Auf Grund der eingehenderen Prüfung ihrer physikalischen Eigenschaften liess sich die Zuteilung der Konstitution an diese Verbindungen als Azulen-5- (I) und -6-carbonsäure (V), bzw. 2-Methylazulen-5- (Ia) und -6-carbonsäure (Va) vornehmen.

Bereits früher haben wir erwähnt, dass sich die Zuordnung der Konstitution an die Isomerenpaare auch durch Überführung in die entsprechenden Isopropyl-azulene bestätigen liess⁴⁾, worüber wir in der Folge eingehender berichten.

Azulen-5-carbonsäure \rightarrow 5-Isopropyl-azulen. Aus dem Äthylester der Azulen-5-carbonsäure (I) liess sich über das 5¹-Oxy-5-

¹⁾ Die schlechte Ausbeute an III findet möglicherweise ihre Erklärung durch die Annahme, dass der α -Brom-isobuttersäureester bei der Umsetzung HBr verlor und eine *Michael*-Reaktion mit IV einging.

²⁾ 107. Mitt., Helv. **37**, 266 (1954).

³⁾ Gegenwärtige Adresse: *F. Hoffmann-La Roche & Co.*, Aktiengesellschaft, Basel.

⁴⁾ *Pl. A. Plattner, A. Fürst, A. Müller & A. R. Somerville*, Helv. **34**, 971 (1951).