

Zusammenfassung.

Die Abspaltung von 1 Mol Wasser aus Phenyl-osazonen und Phenyl-osotriazolen der Sorbose- und der Tagatose-Reihe führt zu 3,6-Anhydro-Derivaten, deren Konstitution aufgeklärt werden konnte.

Die Anhydro-Derivate besitzen vorwiegend Tagatose-Konfiguration.

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

5. Synthese von Δ^2 -Dihydro-muconsäure und von Tetraphenylhexatrien aus *d,l*- β -Oxyadipinsäure

von M. Viscontini und H. Köhler.

(5. XI. 53.)

Mit Hilfe von Magnesium wurde neuerdings eine Methode ausgearbeitet, die es erlaubt, die bis anhin zum Teil schwer zugänglichen β -Ketosäureester leichter darzustellen¹). Diese β -Ketosäureester sind ihrerseits Ausgangsprodukte zur Herstellung von β -Oxysäureestern, die bisher nur durch Reduktion unter sehr energischen Bedingungen zugänglich waren²). So erhielt z. B. R. Richter³) den *d,l*-3-Oxyadipinsäure-1-äthyl-6-methylester (VI), indem er den 3-Keto-adipinsäure-1-äthyl-6-methylester (V) mit H₂ und Pt in Schüttelautoklaven bei 65–70° unter 100 Atm. 17 Std. reduzierte. Solch drastische Bedingungen scheinen nicht immer nötig zu sein. Wir haben aus dem β -Ketosäureester V mit H₂ und Raney-Nickel bei Zimmertemperatur und Atmosphärendruck den β -Oxysäureester VI in quantitativer Ausbeute erhalten.

Wie zu erwarten ist, lassen sich weder der β -Oxysäureester VI noch die freie β -Oxyadipinsäure (I) leicht rein isolieren. Bei der Destillation des Esters erhält man das *d,l*-5-Carbäthoxy-pentanolid-(4,1) (VIII) und bei der Verseifung mit Ba(OH)₂ ein schön kristallisiertes Produkt VII (Smp. 166–167°), das ebenfalls bei der Verseifung des Lactons VIII mit Ba(OH)₂ gebildet wird und die Eigenschaften einer Dihydro-muconsäure besitzt.

Bekanntlich sind vier verschiedene Dihydro-muconsäuren möglich: die Δ^2 -cis-, die Δ^2 -trans-, die Δ^3 -cis- und die Δ^3 -trans-Form. Bisher

¹) M. Viscontini & K. Adank, Helv. **35**, 1342 (1952); M. Viscontini & N. Merckling, Helv. **35**, 2280 (1952).

²) M. Skogh, Acta chem. Scand. **6**, 809 (1952).

³) Helv. **33**, 20 (1950).

Die nunmehr leicht zugängliche Methoxy-adipinsäure erlaubt eine einfache Darstellung des 1,1,6,6-Tetraphenyl-hexatriens-(1,3,5) (XII). Eine *Grignard'sche* Synthese, ausgehend vom Ester X mit C_6H_5MgBr , führt zum 1,1,6,6-Tetraphenyl-3-methoxy-hexandiol-(1,6) (XI), aus welchem man durch Wasser- und Methanol-Abspaltung in Gegenwart von Metaphosphorsäure das Tetraphenylhexatrien (XII) erhält.

Da die neue Darstellungsmethode der β -Ketosäureester bisher nur allgemein geschildert wurde¹⁾, geben wir als Beispiel im experimentellen Teil eine ausführliche Beschreibung der Synthese des β -Keto-adipinsäure-äthylmethyl-esters.

Der *Jubiläumsspende für die Universität Zürich* sind wir für die Bereitstellung von Mitteln zu grossem Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil.

3-Keto-adipinsäure-1-äthyl-6-methylester (V). In einem 2-l-Dreihalskolben, welcher mit Rührer, Tropftrichter und Rückflusskühler versehen war, liess man unter Feuchtigkeitsausschluss 21,8 g (0,9 g Atom) Magnesiumspäne mit 125 cm³ abs. Äthanol bei Zimmertemperatur reagieren. Die Reaktion wurde mit 2 cm³ CCl_4 in Gang gebracht. Sobald sie träge wurde, gab man 125 cm³ trockenen Äther hinzu, wonach sie sofort auflebte. Es wurde ohne Kühlung oder Erwärmung so lange gerührt, bis das Magnesium vollständig in Lösung gegangen war (eventuell noch etwas abs. Äther zugeben!). Nun tropfte man langsam 115 g (0,885 Mol) Acetessigeste, verdünnt mit 120 cm³ trockenem Äther, unter Eiskühlung und gutem Rühren zu. Der weisse Niederschlag von Magnesium-äthylat löste sich dabei auf. Unter sehr guter Kühlung mit Eis-Kochsalz und starkem Rühren tropfte man nun 132,5 g (0,885 Mol) Bernsteinsäure-monomethylester-chlorid (II), gelöst in etwa 120 cm³ Äther, in die Lösung des Magnesium-Komplexes ein. Ein öliges Niederschlag fiel langsam aus. Nachdem alles eingetragen war, rührte man noch 1 Std. bei Zimmertemperatur und liess über Nacht stehen. Das Gemisch wurde dann mit Eis und verdünnter Schwefelsäure versetzt, wobei sich die Ätherschicht abtrennte. Man gab so lange verdünnte Schwefelsäure hinzu, bis die wässrige Schicht sauer reagierte. Die ätherische Schicht wurde abgetrennt, mit Wasser und wenig $NaHCO_3$ neutral gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und hierauf destilliert. Ausbeute 176 g (81% der Theorie) vom Kupplungsprodukt IV, Sdp. 108–110°/0,12 mm.

173 g dieses Produktes V wurden bei 0° mit 1,05 Äquivalenten einer 5-proz. äthanolischen NH_3 -Lösung, dann mit 10 cm³ H_2O versetzt und über Nacht stehengelassen. Nach Abdampfen des Äthanol behandelte man den Rückstand mit Eis, brachte die Lösung mit verdünnter Schwefelsäure auf pH = 4 und ätherte das ausgeschiedene Öl aus. Die ätherische Schicht wurde abgetrennt, mit $NaHCO_3$ neutral gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und hierauf destilliert. Man erhielt 73,5 g 3-Keto-adipinsäure-1-äthyl-6-methylester (52% der Theorie). Sdp. 148–150°/12 mm.

$C_9H_{14}O_5$	Ber. C 53,46	H 6,98	$OCH_3 + OC_2H_5$ als OCH_3	30,69%
(202,2)	Gef. „ 53,23	„ 6,89	„ „ „ „	30,77%

Die Ausbeute kann bis auf 56–60% d.Th. gesteigert werden, wenn man das Kupplungsprodukt IV nicht destilliert, sondern direkt mit der äthanolischen NH_3 -Lösung behandelt.

d,l-3-Oxyadipinsäure-1-äthyl-6-methylester (VI). 60 g β -Keto-adipinsäure wurden in 300 cm³ abs. Äthanol gelöst und mit 30 g frisch zubereitetem *Raney-Nickel*-Katalysator (nach *R. Cornubert & J. Phéllisse*)²⁾ hydriert. Die berechnete Menge Wasser-

¹⁾ *M. Viscontini & K. Adank; M. Viscontini & N. Merckling*, l. c.

²⁾ C. r. **229**, 460 (1949).

stoff wurde inert wenigen Std. aufgenommen. Man dampfte das Äthanol unter Vakuum ab und erhielt 57 g rohen β -Oxyadipinsäureester VI, den man nicht ohne Zersetzung destillieren konnte.

$C_9H_{16}O_5$	Ber. $OCH_3 + OC_2H_5$ als OCH_3	30,39%
(204,2)	Gef. „ „ „	27,5 %

Dihydro-muconsäure VII. Man kochte 1 Std. 5 g (0,0245 Mol) rohen Oxyester VI und 12 g (0,038 Mol) kristallisiertes Bariumhydroxyd, gelöst in 50 cm³ Äthanol und 50 cm³ Wasser. Nach Abdampfen des Äthanol wurde das Barium als Sulfat gefällt und abzentrifugiert. Die wässrige Lösung wurde eingengt. Es fielen Kristalle aus, die nach Umkristallisation aus Wasser bei 166–167° schmolzen. Ausbeute 1,2 g.

$C_6H_8O_4$	Ber. C 50,00	H 5,60%	Mol.-Gew. 144,1
	Gef. „ 49,65	„ 5,84%	„ 144 (Titration)

d,l-5-Carbäthoxy-pentanolid-(4,1) (VIII). 52 g roher Oxyester VI wurden im Claisen-Kolben bei 12 mm Hg destilliert, wobei der Vorlauf bis zur konstanten Destillationstemperatur von 160° immer in den Kolben zurückgegeben wurde. Auf diese Weise erhielt man 43,6 g Lacton VIII, Sdp. 160°/12 mm. Ausbeute 99,5% d. Th.

$C_8H_{12}O_4$	Ber. C 55,86	H 7,00	OC_2H_5 25,85%
(172,2)	Gef. „ 55,99	„ 6,50	„ 26,20%

d,l-3-Methoxy-adipinsäure (IX). Man löste 43 g (0,25 Mol) Lacton VIII in 350 cm³ einer 2,14-n. methanolischen NaOCH₃-Lösung (3 Äq.). Nach 24stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurden zur Verseifung 400 cm³ Wasser beigelegt und wiederum 24 Std. stehengelassen. Nun neutralisierte man die Lösung mit 150 cm³ 5-n. HCl (3 Äq.) und dampfte das Wasser im Vakuum bis zur vollständigen Trockene ab. Hierauf wurde aus dem Rückstand die Methoxy-adipinsäure mit Äther erschöpfend extrahiert. Nach Eindampfen des Äthers auf 100 cm³ wurde die Säure vorsichtig und portionenweise mit Petroläther ausgefällt. Umkristallisation aus Äther/Petroläther. Ausbeute 35 g, 79% d. Th. Smp. 85–86°.

$C_7H_{12}O_5$	Ber. C 47,76	H 6,87	OCH_3 17,63%	Mol.-Gew. 176,2
	Gef. „ 47,83	„ 7,09	„ 16,8 %	„ 174 (Titration)

d,l-3-Methoxy-adipinsäure-dimethylester (X). Zu einer Lösung von 5 g Methoxy-adipinsäure IX in 100 cm³ Äther tropfte man eine ätherische Lösung von Diazomethan (aus 15 g Nitrosomethylharnstoff). Nach 48stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde der Äther abgedampft und der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Sdp. 120–130°/12 mm. Ausbeute 5,5 g (95% d. Th.).

$C_9H_{16}O_5$	Ber. C 52,94	H 7,84	OCH_3 45,58%
(204,2)	Gef. „ 53,07	„ 7,90	„ 42,6 %

d,l-1,1,6,6-Tetraphenyl-3-methoxy-hexandiol-(1,6) (XI). In einem Dreihalskolben, welcher mit Rührer, Tropftrichter und Rückflusskühler versehen war, stellte man ein Grignard'sches Reagens aus 150 cm³ Äther, 2,5 g (0,1 g-Atom) Magnesiumspänen und 16 g (0,1 Mol) Brombenzol her. Hierzu wurden bei 0° 5,2 g (0,025 Mol) *d,l*- β -Methoxy-adipinsäure-dimethylester zugetropft, nach 18 Std. der Äther abgedampft und der Rückstand 2 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen hat man wiederum Äther zugefügt und das Reaktionsprodukt mit Essigsäure zersetzt. Die ätherische Schicht wurde abgetrennt, neutral gewaschen, auf ein kleines Volumen eingengt und mit viel Petroläther versetzt. Das Tetraphenylderivat fiel aus. Nach mehreren Umkristallisationen aus Äthanol-Wasser erhielt man farblose Kristalle, die bei 128° scharf schmolzen und eine Molekel Kristalläthanol enthielten.

$C_{31}H_{32}O_3 \cdot C_2H_5OH$	Ber. C 79,51	H 7,68	$OCH_3 + OC_2H_5$ als OCH_3	12,44%
(498,33)	Gef. „ 79,62	„ 7,35	„ „ „ „	10,35%

Zur Reinigung wurden die Kristalle bei 170°/0,02 mm destilliert und aus Ligroin umkristallisiert. Smp. 110°.

$C_{31}H_{32}O_3$	Ber. C 82,31	H 7,14	OCH_3 6,85%
(452,3)	Gef. „ 82,23	„ 7,03	„ 6,38%

1,1,6,6-Tetraphenyl-hexatrien-(1,3,5) (XII). 250 mg Tetraphenyldiol XI wurden in 2 cm³ nach unserer Methode hergestellter Metaphosphorsäure¹⁾ gelöst und langsam auf 70° gebracht. Bald darauf schied sich ein stark fluoreszierendes Öl aus. Nach dem Erkalten hat man das Reaktionsgemisch in wenige cm³ Eiswasser gegossen. Das gelbe Öl wurde sofort fest. Aus abs. Äthanol gelbe Prismen. Smp. 200–202°²⁾. Ausbeute fast quantitativ.

C₃₀H₂₄ (384,5) Ber. C 93,70 H 6,29% Gef. C 93,19 H 6,66%

Zusammenfassung.

Die Herstellung von β -Methoxy-adipinsäure aus β -Keto adipinsäure wird beschrieben. Der β -Methoxy-adipinsäure-dimethylester kann durch eine *Grignard*'sche Synthese in 1,1,6,6-Tetraphenyl-3-methoxy-hexandiol-(1,6) und hierauf in Tetraphenylhexatrien umgewandelt werden.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

6. Teilsynthese von 11-Epi-corticosteron.

Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe, 86. Mitteilung³⁾4)

von F. Reber, A. Lardon und T. Reichstein.

(9. XI. 53.)

Durch Erwärmen von Corticosteron-acetat (I) mit HCl in Eisessig und anschliessende Acetylierung erhielten *Shoppee & Reichstein*^{b)} ein Gemisch von Reaktionsprodukten, aus dem sich neben unverändertem Ausgangsmaterial I zwei isomere Anhydro-corticosteron-acetate II und III sowie in kleiner Menge ein Kristallinat IV vom Smp. 122–125°, $[\alpha]_D^{20} = +187^{\circ} \pm 4^{\circ}$ (in Aceton) isolieren liessen. Die Analysen dieses Kristallinats IV passten auf die Formel C₂₃H₃₂O₅, und bei der Dehydrierung mit CrO₃ lieferte es 11-Dehydro-corticosteron-acetat (XXIX). Es wurde ihm daher mit Vorbehalt Formel XXVIII eines 11-Epi-corticosteron-21-monoacetats zugeschrieben, obwohl für eine Epimerisierung der 11-ständigen HO-Gruppe des Corticosterons durch Säuren keine Analogien angegeben werden konnten.

Nachdem *Gallagher & Long*⁵⁾ bereits 1946 die ersten 11 α -Oxysteroiden bereitet und gezeigt haben, dass die 11 α -Oxygruppe leicht acetylierbar ist, wurde bereits klar, dass die obige Formulierung für das genannte Kristallinat IV nicht richtig sein kann. Vorliegende

¹⁾ Siehe z. B. *P. Karrer & M. Viscontini*, Helv. **29**, 711 (1946).

²⁾ Die Literatur gibt einen Smp. von 202–205°. *G. Wittig & A. Klein*, B. **69**, 2087 (1936); *J. Schmitt*, A. **547**, 103 (1941).

³⁾ 85. Mitteilung: *A. Lardon & T. Reichstein*, Pharm. acta Helv. **27**, 287 (1952).

⁴⁾ Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe Seite 48.

⁵⁾ *W. P. Long & T. F. Gallagher*, J. Biol. Chem. **162**, 511 (1946); *T. F. Gallagher & W. P. Long*, J. Biol. Chem. **162**, 521 (1946).