

SUMMARY

New lines for the preparation of cyclopentadecanone (exaltone) and racemic muscon starting from cyclododecanone *via* bicyclic intermediate steps are described.

FIRMENICH & CIE
Laboratoire d'Etudes des Procédés
La Plaine-Genève

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. WILKE, *Angew. Chem.* **69**, 397 (1957); **75**, 10 (1963).
 [2] «Neues aus Hüls», 38. Folge, der CHEMISCHEN WERKE HÜLS AG., Marl, November 1962.
 [3] E. LEDERER in L. Zechmeister «Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe», Springer-Verlag, Wien, Bd. 6, 87 (1950).
 [4] L. RUZICKA, M. STOLL & H. SCHINZ, *Helv.* **9**, 249 (1926).
 [5] L. RUZICKA, *Helv.* **9**, 715, 1008 (1926).
 [6] K. BIEMANN, G. BÜCHI & B. H. WALKER, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 5558 (1957).
 [7] A. T. BLUMQUIST & J. WOLINSKY, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 5423 (1955).
 [8] H. HOCK & S. LANG, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **77**, 257 (1944).
 [9] G. O. SCHENCK, H. EGGERT & W. DENK, *Liebigs Ann. Chem.* **584**, 177 (1953).
 [10] H. C. BROWN & P. A. TIERNEY, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 1552 (1958).
 [11] P. S. WHARTON, *J. org. Chemistry* **26**, 4781 (1961); E. J. COREY, R. B. MITRA & H. UDA, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 485 (1964); P. S. WHARTON & G. A. HIEGEL, *J. org. Chemistry* **30**, 3254 (1965).
 [12] A. ESCHENMOSER & A. FREY, *Helv.* **35**, 1660 (1952).
 [13] A. ESCHENMOSER, D. FELIX & G. OHLOFF, *Helv.* **50**, 708 (1967).
 [14] L. RUZICKA, *Helv.* **9**, 230 (1926).
 [15] L. RUZICKA & M. STOLL, *Helv.* **17**, 1308 (1934); M. STOLL & A. COMMARMONT, *Helv.* **31**, 554 (1948).
 [16] L. RUZICKA, W. BRUGGER, C. F. SEIDEL & H. SCHINZ, *Helv.* **11**, 496 (1928).

71. Eine neuartige Fragmentierung cyclischer α , β -ungesättigter Carbonylsysteme; Synthese von Exalton und *rac*-Muscon aus Cyclododecanon

Vorläufige Mitteilung

von A. Eschenmoser¹⁾, Dorothee Felix¹⁾ und G. Ohloff²⁾

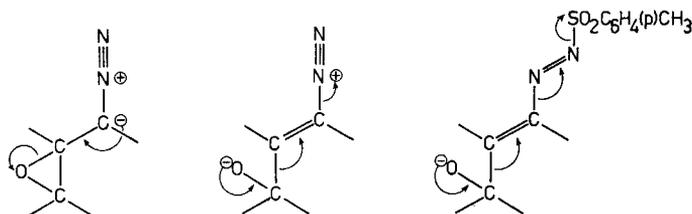
(8. II. 67)

Die in der vorangehend mitgeteilten Arbeit von OHLOFF, BECKER & SCHULTE-ELTE [1] entworfene Problemstellung einer Umwandlung von Cyclododecanon in Exalton [2] (Literaturübersicht s. [3]) und Muscon [3] [4] hat zu Versuchen über eine neuartige Fragmentierung α , β -ungesättigter Carbonylsysteme angeregt. Ausgangspunkt dieser Untersuchungen war die Vorstellung, dass in α , β -Epoxy-diazoalkan-Systemen die Voraussetzungen für den durch die Reaktionsbilder I und II angedeu-

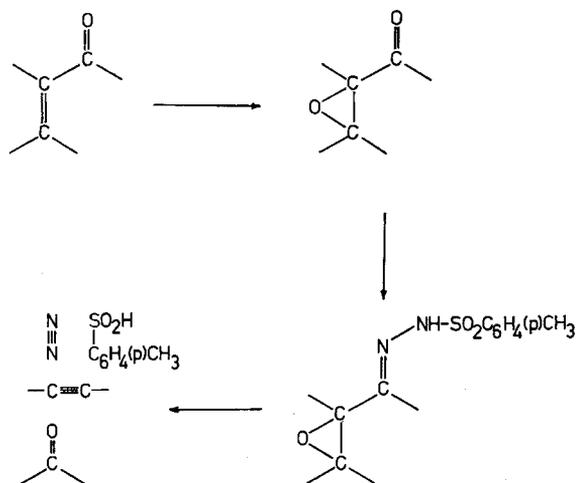
¹⁾ Organisch-chemisches Laboratorium der ETH, Zürich.

²⁾ FIRMENICH & CIE., Laboratoire d'Etudes des Procédés, La Plaine, Genève.

ten Zerfall in molekularen Stickstoff, ein Carbonyl- und ein Alkinfragment gegeben sind. Als einer der möglichen präparativen Zugänge zu einem solchen Prozess erschien die Umwandlung einer α,β -ungesättigten Carbonylverbindung in das entsprechende Enonepoxid, Umsetzung des letzteren mit *p*-Toluolsulfonylhydrazin³⁾ und Zersetzung des α,β -Epoxy-*p*-toluolsulfonylhydrazons in die aus dem allgemeinen Reaktionsschema A ersichtlichen Fragmente. Wir beschreiben hier in vorläufiger



Schema A



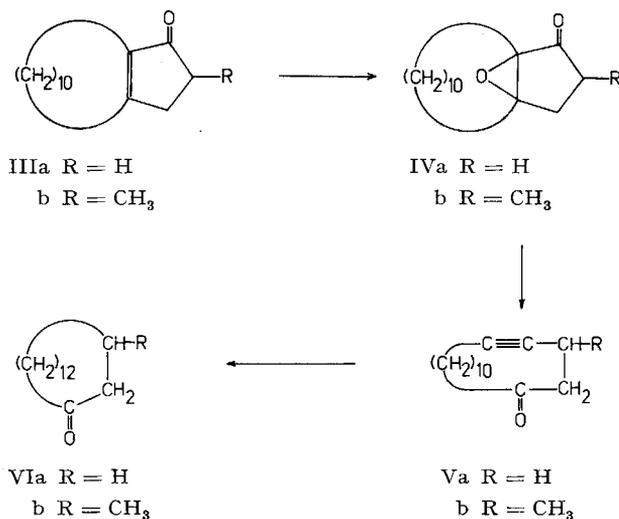
Form die experimentelle Realisierung dieser Reaktionsfolge am Beispiel der Synthese von Exalton und *rac*-Muscon über die aus Cyclododecanon leicht zugänglichen [1] [6] bicyclischen Ketone IIIa und IIIb.

Bicyclo[10.3.0]- $\Delta^{1(12)}$ -pentadecen-13-on (IIIa) [1] [6] wurde auf übliche Weise mit 30-proz. Wasserstoffperoxid [7] in verdünnter methanolischer Natronlauge epoxidiert. Das nichtkristallisierte Umsetzungsprodukt des Ketoepoxids IVa mit 1 Äquiv. *p*-Toluolsulfonylhydrazin in Äthanol bei Raumtemperatur zersetzte sich unter Stickstoffentwicklung beim Erhitzen mit zwei Äquivalenten Natriummethylat in Methanol (24 Std.) oder bereits bei Raumtemperatur bei 20stündigem Rühren in Dimethylsulfoxid nach Zusatz von zwei Äquivalenten Natriumäthylat. In beiden Fällen isolierte man das erwartete Fragmentierungsprodukt 4-Cyclopentadecin-1-on (Va) in 60–65% Ausbeute. Versuche, das rohe *p*-Toluolsulfonylhydrazon des Keto-

³⁾ Vgl. die Bildung von arylsubstituierten Diazoalkanen aus *p*-Toluolsulfonylhydrazonen [5].

epoxids bei Raumtemperatur an Silicagel⁴⁾ zu chromatographieren, führten zur Beobachtung, dass die Fragmentierung bereits auf der Kieselgelsäule abläuft und dass anstelle des Hydrazons von IVa direkt das Fragmentierungsprodukt Va in 65–70% Ausbeute eluiert werden kann. Als präparativ am einfachsten⁵⁾ und gleichzeitig am ergiebigsten erwies sich schliesslich eine 36std. Umsetzung des Ketoepoxids IVa mit 1,01 Äquivalenten *p*-Toluolsulfonylhydrazin in Methylenechlorid-Eisessig (1:1) bei ca. –24° (Gelbfärbung, keine Stickstoffentwicklung), zweistündiges Belassen bei 0° und anschliessend vierstündiges Rühren bei Raumtemperatur (Entfärbung und Entwicklung von ca. 1 Äquivalent Stickstoff). Aus solchen Versuchen konnte nach Chromatographie und Destillation das Cyclopentadecanon Va in 80–85% Ausbeute⁶⁾ isoliert werden. Die Konstitutionszuordnung für das Fragmentierungsprodukt Va beruht auf den analytischen und spektroskopischen Daten (vgl. Tabelle) und auf dem Ergebnis der katalytischen Hydrierung (10-proz. Palladiumkohle), die unter rascher Aufnahme von zwei Mol.-Äqu. Wasserstoff praktisch quantitativ Cyclopentadecanon (Exalton) ergab. (Identifikation mit authentischem Material⁷⁾ durch IR-, NMR.- und Massenspektrum, sowie Smp., IR.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm des 2,4-Dinitrophenylhydrazons).

Schema B



Die Übertragung der Reaktionsfolge auf das durch Methylierung des bicyclischen Enons IIIa leicht zugängliche Keton III b [1] führte zu *rac*-Muscon. Offenbar als Folge der zusätzlich auftretenden sterischen Abschirmung des Enon-Systems durch die Methylgruppe erwies sich hier eine indirekte Epoxidation als vorteilhaft (Reduktion

⁴⁾ «Kieselgel für die Chromatographie» 0,05–0,20 mm, MERCK Darmstadt.

⁵⁾ An einem andern Beispiel erstmals von Dr. J. SCHREIBER, ETH, beobachtet (unveröffentlichte Arbeiten).

⁶⁾ Analytisch und dünnschichtchromatographisch reines Material.

⁷⁾ Präparat der FIRMENICH & Co., Genf.

mit Natriumborhydrid, Epoxidation mit Perbenzoesäure und Rückoxydation mit Chromtrioxid-Schwefelsäure in Aceton; ohne Isolierung der Zwischenprodukte Gesamtausbeute ca. 60%). Als weitere Folge der Anwesenheit der zusätzlichen Methylgruppe ist die Beobachtung zu interpretieren, dass im System Methylenchlorid-Essigsäure (1:1) Bildungs- und Fragmentierungsgeschwindigkeit des *p*-Toluolsulfonylhydrazons von IVb⁸⁾ vergleichbar gross zu sein scheinen. Nach fünftägiger Reaktionsdauer bei – 25° (Gelbfärbung und bereits langsam einsetzende Stickstoffentwicklung) und katalytischer Hydrierung der chromatographisch isolierten Ketonfraktion des Reaktionsprodukts⁹⁾ isolierte man in ca. 65% Ausbeute ein Ketongemisch, das auf Grund der gas-chromatographischen Analyse 73% Muscon (46% bezogen auf eingesetztes IVb) und 22% Ausgangsepoxyketon IVb enthält. Chromatographie an Silicagel ermöglichte die Trennung der beiden Komponenten und die Isolierung von *rac*-Muscon in einer gas-chromatographisch ermittelten Reinheit von mindestens 95%; dünn-schichtchromatographisches Verhalten, IR-, NMR- und Massenspektrum, sowie IR.-Spektrum und dünn-schichtchromatographisches Verhalten des kristallisierten 2,4-Dinitrophenylhydrazons waren mit den entsprechenden Daten vom natürlichen Muscon¹⁰⁾ identisch.

Der unter bemerkenswert milden Bedingungen ablaufende Zerfall der *p*-Toluolsulfonylhydrazone obiger α,β -Epoxy-ketone¹¹⁾ in Cycloalkinone entspricht mechanistisch einer neuen Version des (O–C–C–C–X)-Fragmentierungsschemas [9], das schon verschiedentlich zur gezielten Synthese carbocyclischer Verbindungen mittlerer Ringgrösse [10] gedient hat. Eine detailliertere experimentelle Charakterisierung der Zerfallsmechanismen steht noch aus; der beobachtete Zerfall in sowohl basischem, als auch saurem Medium weist indessen darauf hin, dass das ursprüngliche arbeitshypothetische Reaktionsbild II mit dem entsprechenden sauerstoffprotonierten Analogon zu ergänzen ist. Überhaupt bleibt die Frage offen, ob die Produktbildung durch einen synchronen Fragmentierungsprozess entsprechender N-Tosylazo-Vorläufer zustande kommt (vgl. II a, bzw. protoniertes Analogon).

Die bisher erzielten Ergebnisse von Versuchen an anderen Enon-Systemen¹²⁾, über welche wir bei späterer Gelegenheit berichten werden, weisen auf einen konstitutionell breiten Anwendungsbereich der Fragmentierungsreaktion hin. Ferner ist zu erwarten, dass das Fragmentierungsprinzip auch noch durch andere präparative Versionen realisiert werden kann.

A. E. und D. F. danken der FIRMENICH & Co., Genf, für die Unterstützung dieser Arbeit.

⁸⁾ Eingesetzt als binäres Diastereomerenmischung (gas-chromatographisch ermitteltes Verhältnis ca. 4:1).

⁹⁾ Die Komponenten Vb und IVb erwiesen sich als chromatographisch nicht ohne weiteres trennbar (Silicagel und Alox). Das Chromatogramm lieferte als Reaktionsnebenprodukt eine kristallisierte Verbindung (Smp. 142°; Ausb. < 10%), deren analytische und spektroskopische Daten mit der Konstitution eines *p*-Toluolsulfonylhydrazons des fragmentierten Ketons Vb vereinbar sind.

¹⁰⁾ Direkter Vergleich mit authentischem Präparat der FIRMENICH & Co., Genf; 2,4-Dinitrophenylhydrazon Smp. 98–100° (opt. aktiv!).

¹¹⁾ Bemerkenswert ist der drastische Unterschied zum strukturellen Verlauf der Reaktion von α,β -Epoxyketonen mit Hydrazin [8].

¹²⁾ Unveröffentlichte Versuche von J. SCHREIBER¹⁾ und D. FELIX¹⁾.

Analytische, spektroskopische, NMR.- und MS.-Daten

Epoxy-keton IVa (flüssig)	$C_{15}H_{24}O_3$ Ber. C 76,22 H 10,24% Gef. „ 76,46 „ 10,33%	IR. (ohne Lösungsmittel): UV. (in C_2H_5OH):	$\tilde{\nu}$ (C=O) 1742 cm^{-1} λ_{max} 303 nm ($\log \epsilon = 1,65$)
Fragmentierungsprodukt Va (Smp. 40°)	$C_{15}H_{24}O$ Ber. C 81,76 H 10,98% Gef. „ 81,52 „ 10,77% 81,70 „ 10,92%	IR. (in $CHCl_3$): UV. (in C_2H_5OH): NMR. (in $CDCl_3$, 100 Mc): MS.:	$\tilde{\nu}$ (C=O) 1710 cm^{-1} , Schulter bei 1735 cm^{-1} λ_{max} 282 nm ($\log \epsilon = 1,54$) $\delta = 1,20-1,90$ ppm ($m/16$ H), 2,10-2,35 ppm ($m/2$ H), 2,45-2,70 ppm. (6 H) $M/e = 220$ (5%)
Exalton VIa (aus Va) Smp. 57-63° (2,4-Dinitrophenylhydrazon Smp. 107°)	$C_{16}H_{28}O$ Ber. C 80,29 H 12,58% Gef. „ 80,23 „ 12,59%	IR. (in $CHCl_3$): UV. (in C_2H_5OH): NMR. (in $CDCl_3$): MS.:	$\tilde{\nu}$ (C=O) 1704 cm^{-1} λ_{max} 282 nm ($\log \epsilon = 1,50$) $\delta = 1,35$ ppm ($s/20$ H), 1,68 ppm (t breit/ $J \sim 6$ cps/ ca. 4 H), 2,45 ($t/J \sim 6$ cps/4 H) $M/e = 224$ (30%)
Epoxy-keton IVb (flüssiges Stereoisomeren- gemisch ca. 4:1)	$C_{16}H_{28}O_2$ Ber. C 76,75 H 10,47% Gef. „ 76,65 „ 10,61%	IR. (in $CHCl_3$): UV. (in C_2H_5OH): MS.:	$\tilde{\nu}$ (C=O) 1735 cm^{-1} λ_{max} 308 nm ($\log \epsilon = 1,58$) $M/e = 250$ (8%)
<i>rac</i> -Muscon VIb (aus IVb) (flüssig, Sdp. 80°/0,01 Torr) (2,4-Dinitrophenylhydrazon Smp. 112-113°)	$C_{16}H_{30}O$ Ber. C 80,60 H 12,68% Gef. „ 80,28 „ 12,63%	IR. (in $CHCl_3$): UV. (in C_2H_5OH): NMR. (in $CDCl_3$): MS.:	$\tilde{\nu}$ (C=O) 1704 cm^{-1} λ_{max} 283 nm ($\log \epsilon = 1,52$) $\delta = 0,95$ ppm ($d/J \sim 6$ cps/3 H); 1,1-2,1 ppm ($m/23$ H); mit s bei 1,32 ppm); 2,20-2,58 ppm ($m/4$ H) $M/e = 238$ (25%)

SUMMARY

The conversion of bicyclo[10.3.0]-1,12-epoxy-13-pentadecanone into 4-cyclopentadecyne-1-one, effected by *p*-tolylsulfonylhydrazine under mild conditions and in high yield, provides an example of a new fragmentation reaction.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

FIRMENICH & Co.
Laboratoire d'Etudes des Procédés
La Plaine, Genève

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. OHLOFF, J. BECKER & K. H. SCHULTE-ELTE, *Helv.* **50**, 705 (1967).
 [2] L. RUZICKA, M. STOLL & H. SCHINZ, *Helv.* **9**, 249 (1926).
 [3] E. LEDERER in L. Zechmeister, «Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe», Springer-Verlag, Wien, **6**, 87 (1950).
 [4] L. RUZICKA, *Helv.* **9**, 715, 1008 (1926); L. RUZICKA & M. STOLL, *Helv.* **17**, 1308 (1934).
 [5] W. R. BAMFORD & T. S. STEVENS, *J. chem. Soc.* **1952**, 4735.
 [6] K. BIEMANN, G. BÜCHI & B. H. WALKER, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 5558 (1957).
 [7] E. WEITZ & A. SCHEFFER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **54**, 2327 (1921).
 [8] P. S. WHARTON & P. H. BOHLEN, *J. org. Chemistry* **26**, 3615 (1961).
 [9] A. ESCHENMOSER & A. FREY, *Helv.* **35**, 1660 (1952); C. A. GROB & W. BAUMANN, *Helv.* **38**, 594 (1955); neueste Literaturzusammenstellung: C. A. GROB & P. W. SCHIESS, *Angew. Chemie* **79**, 1 (1967).
 [10] P. S. WHARTON, *J. org. Chemistry* **26**, 4781 (1961); E. J. COREY, R. B. MITRA & H. UDA, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 362 (1963); *ibid.* **86**, 485 (1964); J. A. MARSHALL & CH. J. V. SCANIO, *J. org. Chemistry* **30**, 3019 (1965).

72. Das biologische Verhalten von Fettsäuren mit Dreifachbindung

II: Behenolsäure¹⁾

von K. Bernhard, K. Yekundi und H. R. Greub

(9. II. 67)

Von der *Ratte* wird Stearolsäure sowohl in das Depotfett als auch in die Lipide der Leber eingebaut, zum Teil auf Kosten der Ölsäure, welche entsprechend abnimmt. Aus dem Harn liess sich ein Metabolit, die 5-Decin-disäure $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_3-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-\text{COOH}$ isolieren [1]. Das bevorzugte Auftreten von C_{18} -Säuren in den Körperlipiden findet vielleicht darin eine Erklärung, dass das nicht streng auf eine bestimmte Kettenlänge eingestellte Enzym, welches mit dem Glycerinphosphat und 2 Mol. aktiver Fettsäure eine Phosphatidsäure und schliesslich ein Triglycerid bildet, am schnellsten mit C_{16} - und C_{18} -Säuren reagiert.

Erucasäure $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}_2$ wird selbst nach mehrwöchiger Fütterung von Rapsöl höchstens zu 4–6% in den Fettdepots angetroffen [2]. Von der gleichfalls 22 C-Atome

¹⁾ Vorgetragen anlässlich der Tagung der Schweiz. Gesellschaft für Biochemie, Zürich, 3. Juni 1966.