

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Dr. H. WALDMANN) ausgeführt. Die IR.-Spektren hat Dr. L. H. CHOPARD-DIT-JEAN in unserer physikalisch-chemischen Abteilung (Leitung Dr. M. KOFLER) mit einem PERKIN-ELMER-Doppelstrahl-Spektrophotometer, Modell 21 mit NaCl-Optik, aufgenommen.

SUMMARY

Thirty tertiary propargylic carbinols have been prepared by condensing propargyl bromide with ketones. Some of them showed better hypnotic activity than 3-methylpentyn-3-ol. The best compound of the series was 1-chloro-2-chloromethylpent-4-yn-2-ol which proved to be a very effective hypnotic with a favourable therapeutic index.

Forschungsabteilung der
F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co AG., Basel

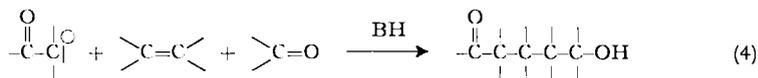
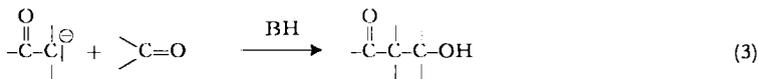
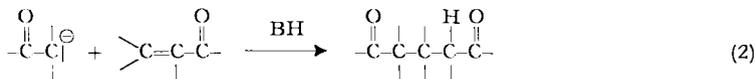
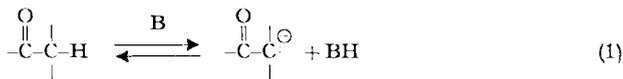
79. Versuche zur basenkatalysierten Bicyclisierung von *trans*-2-Carbäthoxy-6-dodecen-11-on-säure-äthylester

von C. A. Grob und R. Moesch

Herrn Prof. Dr. PAUL KARRER zum 70. Geburtstag gewidmet

(11. III. 59)

Die MICHAEL-Reaktion, bei welcher eine aktivierte Methylenkomponente unter dem Einfluss einer Base als Enolat-Ion (1) an eine α,β -ungesättigte Carbonylkomponente addiert wird (2), kann als vinyloges Gegenstück der gewöhnlichen Aldol-Reaktion (3) betrachtet werden. Der wesentliche Unterschied dieser beiden Reaktionen besteht darin, dass in letzterem Fall die Übertragung der negativen Ladung des Enolat-Ions auf die Carbonylgruppe direkt erfolgt, während sie bei der MICHAEL-Reaktion durch die konjugierte olefinische Doppelbindung vermittelt wird.

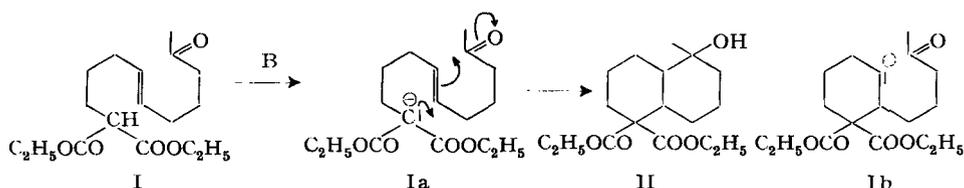


Es ist nun ein dritter Fall (4) vorstellbar, bei welchem die olefinische Doppelbindung und die Carbonylgruppe des Elektronen-Akzeptors nicht wie bei der MICHAEL-Reaktion konjugiert, sondern voneinander isoliert sind, und zwar entweder in verschiedenen Molekeln oder in ein und derselben Molekel.

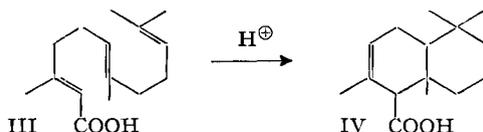
Eine Kondensation von drei Molekeln gemäss (4) ist allerdings unwahrscheinlich und unseres Wissens auch nie beobachtet worden. Sind aber olefinische Doppelbindung und Carbonylgruppe des Akzeptors in derselben Molekel in günstiger gegenseitiger Lage vereinigt, so kann wenigstens auf Grund der berechneten Bildungsenthalpie¹⁾ eines δ -Hydroxyketons mit der Möglichkeit einer Reaktion nach (4) gerechnet werden.

Man kann bekanntlich bereits aus der Differenz der Bildungsenthalpien der Edukte und Produkte einer Reaktion einen wertvollen Hinweis auf die Durchführbarkeit einer Reaktion erhalten, indem der Beitrag der Entropie zur freien Enthalpie in erster Näherung vernachlässigt werden kann. So ist sowohl bei der MICHAEL-Reaktion (2) als auch bei der hypothetischen Reaktion (4) das Produkt um ca. 18 Kal/Mol stabiler als das Edukt, bei der Aldol-Reaktion (3) mit Acetaldehyd um ca. 7 Kal. Im Falle des Acetons ist die Differenz der Bindungsenthalpien der Reaktion (3) weniger als 1 Kal, im Einklang mit dem beobachteten Zerfall von Diacetonalkohol unter Gleichgewichtsbedingungen.

Zweck der vorliegenden Arbeit war es, die Durchführbarkeit der Reaktion (4) anhand eines günstig erscheinenden Modells, nämlich des 2-Carbäthoxy-6-dodecen-11-on-säure-äthylesters (I) abzuklären. Eine erfolgreiche basenkatalysierte Bicyclisierung würde in diesem Falle über die konjugate Base Ia zum Dekalin-Derivat II führen.



Der in Frage stehende Prozess besitzt gewisse Merkmale der bekannten säurekatalysierten Cyclisierungen von Polyenen, welche in letzter Zeit vor allem von H. SCHINZ und Mitarbeitern²⁾ eingehend untersucht worden sind und als vielversprechende Modelle für die Biosynthese von alicyclischen Terpenverbindungen dienen³⁾. Im vorliegenden Fall interessiert besonders der Vergleich mit der säurekatalysierten Cyclisierung der Farnesylsäure (III) zur Bicyclofarnesylsäure (IV)⁴⁾, welche dem hypothetischen Prozess I \rightarrow II in sterischer Hinsicht verwandt ist.



¹⁾ Es wurden die aus neueren Verbrennungswerten errechneten Bindungsenergien von F. KLAGES, Chem. Ber. **82**, 358 (1949), benützt.

²⁾ H. SCHINZ *et al.*, Helv. **39**, 1269 (1956), und frühere Arbeiten. Vgl. ferner G. STORK & A. W. BURGSTALLER, J. Amer. chem. Soc. **77**, 5068 (1955); P. A. STADLER, A. NECHVATAL, A. J. FREY & A. ESCHENMOSER, Helv. **40**, 1373 (1957).

³⁾ L. RUZICKA, Experientia **9**, 357 (1953).

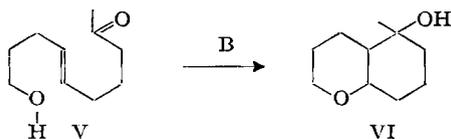
⁴⁾ A. CALIEZI & H. SCHINZ, Helv. **33**, 1129 (1950).

Während aber die säurekatalysierte Cyclisierung, z. B. III \rightarrow IV, durch einen nukleophilen Angriff der zentralen Doppelbindung auf ein Carbonium-Ion eingeleitet wird, käme dieser Doppelbindung bei der basenkatalysierten Bicyclisierung Ia \rightarrow II je nach der zeitlichen Abstimmung der beiden Schritte eine mehr oder weniger elektrophile Rolle zu, in Analogie zur Funktion der α,β -ständigen Doppelbindung bei der MICHAEL-Reaktion.

Es wurde versucht, den *trans*-2-Carbäthoxy-6-dodecen-11-on-säure-äthylester (I), dessen Herstellung im experimentellen Teil beschrieben ist, mit einer Reihe von Basen, wie Natriumäthylat, Natriumhydrid und Kalium-tert.-butylat in stöchiometrischen oder katalytischen Mengen unter verschiedenen Bedingungen zu cyclisieren⁵⁾. Die Aufarbeitung lieferte jeweils neben beträchtlichen Mengen von undestillierbaren, höhermolekularen Produkten (vermutlich aus intermolekularen Aldol-Reaktionen) eine saure neben einer neutralen Fraktion. Das IR.-Spektrum der rohen Säurefraktion wies immer noch die Bande der *trans*-Doppelbindung bei $10,35 \mu$ sowie der Ketogruppe bei $5,83 \mu$ von I in praktisch unverminderter Stärke auf. Zugleich fehlten die Hydroxylbande und die für das Dekalinsystem II charakteristischen Banden. Da zudem bei der Hydrierung dieser Fraktion die kristallisierte Dodecan-11-on-säure ($\text{CH}_3\text{CO}(\text{CH}_2)_9\text{COOH}$) erhalten wurde, konnte es sich nicht um ein Cyclisierungsprodukt handeln.

Ein ähnliches Bild ergab die Untersuchung der neutralen Reaktionsprodukte, welche durch Chromatographie aufgetrennt wurden. Die erhaltenen Fraktionen bestanden auf Grund der IR.-Spektren weitgehend aus Ausgangsmaterial I, was auch durch aufeinanderfolgende Verseifung, Decarboxylierung und Hydrierung zu Dodecan-11-on-säure gezeigt werden konnte. Eine einzige Fraktion, jeweils höchstens 10% des Ansatzes, enthielt auf Grund des IR.-Spektrums keine *trans*-Doppelbindung mehr. Es konnte aber daraus kein Dekalinderivat isoliert werden.

Schliesslich wurde das *trans*-4-Decen-1-ol-9-on (V), eine Vorstufe bei der Synthese von I, einem Cyclisierungsversuch mit Kalium-tert.-butylat unterworfen. Im weitgehend aus undestillierbarem Material bestehenden Reaktionsprodukt konnte aber kein Perhydro-benzopyran (VI) nachgewiesen werden.



Das Versagen der basischen Cyclisierungsversuche bei I und V ist in Anbetracht des grundsätzlichen nukleophilen Verhaltens der olefinischen Doppelbindung verständlich und sehr wahrscheinlich kinetisch bedingt. Olefinische Doppelbindungen, welche nicht durch benachbarte, konjugierende Carbonyl-, Ester- oder Cyan-Gruppen aktiviert sind, verhalten sich bekanntlich gegenüber nukleophilen Reagenzien, wie Carbanionen, Alkoholationen und Aminen⁶⁾ inert. Bei der Addition solcher Reagenzien müsste ein Kohlenstoffatom der Doppelbindung im Übergangszustand eine nicht stabilisierte, negative Ladung annehmen, was unter gewöhnlichen Bedingungen nicht

⁵⁾ Diese sind im experimentellen Teil zusammengestellt.

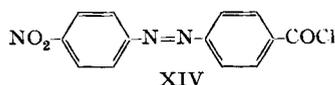
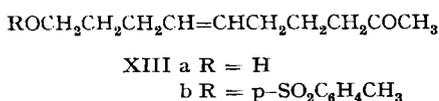
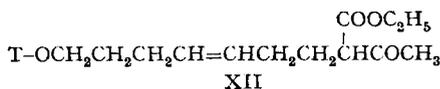
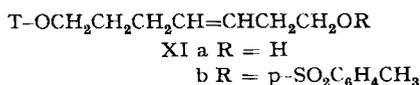
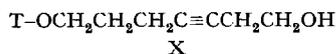
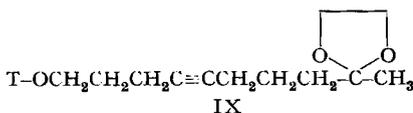
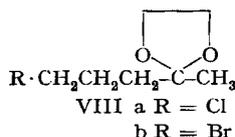
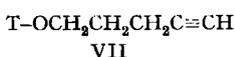
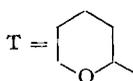
⁶⁾ Eine Ausnahme bilden gewisse alkalimetallorganische Verbindungen.

erfolgt. Im Falle von I kann offenbar ein entstehendes carbanionisches Zentrum, wie in Ib nicht durch die ε -ständige Carbonylgruppe stabilisiert werden, so dass die Bicyclisierung ausbleibt.

Im Gegensatz dazu bilden Säuren mit Doppelbindungen Carboniumionen endlicher Lebensdauer, welche durch Angriff auf weitere Doppelbindungen Cyclisierungen gemäss III \rightarrow IV auslösen⁷⁾.

Synthesen

Die Synthese der benötigten Verbindungen I und V erfolgte vom leicht zugänglichen 5-(2'-Tetrahydro-pyranlyoxy)-1-pentin (VII)⁸⁾ aus. Dieses wurde mit Natriumamid in flüssigem Ammoniak und mit dem Äthylenketal des 5-Chlor- bzw. 5-Brom-pentan-2-ons (VIII) umgesetzt. Letztere Verbindungen waren durch Ketalisierung der in einem Patent⁹⁾ beschriebenen Ketone mit Äthylenglykol leicht erhältlich.



Da aber die Kondensation des Natriumsalzes von VII mit VIIIa und b zu IX unbefriedigend verlief, wurde der Pentanonyl-Rest schrittweise in VII eingeführt.

So wurde die mit Äthylmagnesiumbromid hergestellte GRIGNARD-Verbindung von VII in Anlehnung an die Vorschrift von JONES *et al.*¹⁰⁾ mit Äthylenoxyd zum öligen primären Alkohol X umgesetzt. Diese Verbindung zersetzt sich bei der Destillation zum Teil in 3-Heptin-1,7-diol¹⁰⁾ (X, T = H) und Dihydro-pyran, so dass jeweils rohes X weiter verarbeitet wurde. Dessen Reduktion mit Natrium in siedendem n-Butanol führte zur *trans*-Form des 7-(2'-Tetrahydro-pyranlyoxy)-3-hepten-1-ols

⁷⁾ Vgl. L. RUZICKA in A. R. TODD, «Perspectives in Organic Chemistry», Interscience Publishers, London 1956, S. 265.

⁸⁾ G. EGLINTON, E. R. H. JONES & M. C. WHITING, J. chem. Soc. 1952, 2873.

⁹⁾ W. R. BOON, US.-Patent 2370392 (1945); vgl. Chem. Abstr. 39, 4090 (1945).

¹⁰⁾ E. R. H. JONES, G. H. MANSFIELD & M. C. WHITING, J. chem. Soc. 1954, 3208.

(XIa), welches mittels Tosylchlorid und Pyridin in das ölige Tosylat XIb übergeführt wurde. Die Umsetzung des Tosylats XIb mit Natrium-acetessigester führte zum substituierten β -Ketoester XII, welcher nach aufeinanderfolgender alkalischer und saurer Hydrolyse direkt in 4-Decen-1-ol-9-on XIIIa überging.

Es ist bemerkenswert, dass von XIIIa, wie übrigens auch von den öligen Alkoholen X und XIa, kristallisierte Derivate nur mit dem von HECKER¹¹⁾ als Alkoholreagenz empfohlenen 4'-Nitroazobenzolcarbonsäurechlorid (XIV) erhalten werden konnten. Hydrierung vom XIIIa über Palladium-Kohle ergab das unbekannte Decan-1-ol-9-on ($\text{CH}_3\text{CO}(\text{CH}_2)_8\text{OH}$), das als Semicarbazon charakterisiert wurde.

Schliesslich wurde das 4-Decen-1-ol-9-on (XIIIa) mit Tosylchlorid und Pyridin in das Tosylat XIIIb übergeführt, welches mit Natriummalonester den gewünschten *trans*-2-Carbäthoxy-6-dodecen-11-on-säure-äthylester (I) lieferte. Diese ölige Verbindung liess sich durch Destillation im Hochvakuum reinigen und ergab nach der Hydrolyse und Hydrierung die noch unbekannte Dodecan-11-on-säure ($\text{CH}_3\text{CO}(\text{CH}_2)_9\text{COOH}$), Smp. 65°.

Wir danken der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

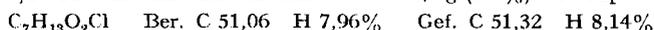
Die Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze $\pm 1^\circ$.

Übliches Aufarbeiten bedeutet: Behandeln der Lösung des Reaktionsproduktes in Äther mit verd. Salzsäure und/oder verd. Sodalösung und Nachwaschen mit dest. Wasser bis zur neutralen Reaktion; die wässrigen Extrakte jeweils in zwei weiteren Scheidetrichtern mit Äther schütteln, die vereinigten Ätherlösungen über Natriumsulfat trocknen und eindampfen.

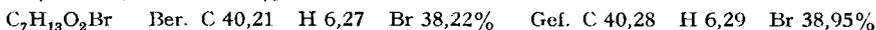
Synthesen

5-Chlor- bzw. 5-Brom-pentan-2-on wurde in Anlehnung an die Vorschrift von Boon⁹⁾ hergestellt.

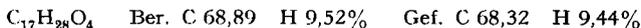
Äthylenketal des 5-Chlor-pentan-2-ons (VIIIa). 6,0 g (0,05 Mol) 5-Chlorpentan-2-on, gelöst in 20 ml Benzol, wurden mit 3,4 g (0,055 Mol) Äthylenglykol und einigen Kristallen p-Toluolsulfosäure unter Verwendung eines Wasserabscheiders unter Rückfluss gekocht. Nach Bildung der berechneten Menge Wasser wurde das farblose Reaktionsgemisch destilliert, wobei man 8,0 g vom Sdp. 81–86°/14 Torr erhielt. Redestillation lieferte 6,5 g (80 %) mit Sdp. 84–86°/14 Torr.



Das Äthylenketal des 5-Brompentan-2-ons (VIIIb) wurde in gleicher Weise erhalten. Sdp. 98–101°/13 Torr; Ausbeute 76%.



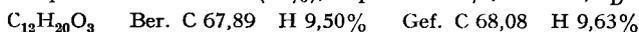
Reaktion von VIIIb mit 5-(2'-Tetrahydro-pyran-yloxy)-1-pentin (VII)⁸⁾. Das mit Natriumamid (aus 1,7 g Natrium + 100 ml fl. NH_3) in fl. Ammoniak bereitete Natriumsalz von VII wurde unter verschiedenen Bedingungen mit 11,5 g (0,055 Mol) VIIIb bei -30° umgesetzt. Die Aufarbeitung lieferte jeweils grösstenteils Ausgangsmaterial neben wenig eines höhersiedenden farblosen Öles, Sdp. 131–134°/0,025 Torr, welches vermutlich das Äthylenketal des 10-(2'-Tetrahydro-pyran-yloxy)-6-decin-2-ons (IX) darstellte.



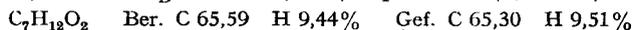
7-(2'-Tetrahydro-pyran-yloxy)-3-heptin-1-ol (X). Eine filtrierte Lösung von Äthylmagnesiumbromid aus 22,5 g Magnesiumspänen + 101 g (0,93 Mol) Äthylbromid in 200 ml abs. Äther wurde im Verlauf von $\frac{3}{4}$ Std. unter starkem Rühren zu einer Lösung von 130 g (0,77 Mol) X⁹⁾ in 700 ml abs. Äther getropft. Die gebildete Magnesiumverbindung war eine zähe, klebrige Masse, welche öfters mit einem Spatel zerkleinert werden musste, um weiteres Rühren zu ermöglichen. Nach 1,5-stündigem Rühren unter gelindem Kochen war die Äthanentwicklung praktisch beendet.

¹¹⁾ E. HECKER, Chem. Ber. **88**, 1666 (1955).

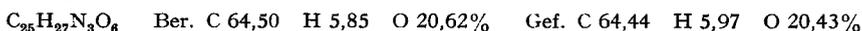
In das mit Eis/Kochsalz gekühlte Reaktionsgemisch wurden im Verlauf von 2 Std. 68 g (1,54 Mol) Äthylenoxyd destilliert, dann wurde noch 10 Std. bei 20° gerührt. Darauf wurde mit eiskalter 2-n. Sodallösung zersetzt, die ätherische Lösung abgetrennt und wie üblich aufgearbeitet. Destillation des Rohproduktes lieferte X (45%), Sdp. 118–119°/0,007 Torr; $n_D^{20} = 1,4760^{12}$.



Bei der Destillation von rohem (X) konnte jeweils neben Dihydro-pyran noch 3-Heptin-1,7-diol (X, T = H) als viskoses Öl, Sdp. 120–126°/0,02 Torr, isoliert werden. Nach der Redestillation Sdp. 110–111°/0,02 Torr; $n_D^{20} = 1,4841$ (Lit.¹⁰) Sdp. 102–104°/0,05 Torr).



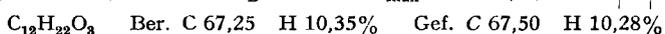
4'-Nitroazobenzol-4-carbonsäureester von X. Der Alkohol X wurde mit einem geringen Überschuss des Säurechlorides XIV¹¹) in Pyridin während 24 Std. bei 20° umgesetzt. Übliche Aufarbeitung lieferte nach der Kristallisation aus Benzol-Petroläther zinnoberrote Drusen vom Smp. 90–91°.



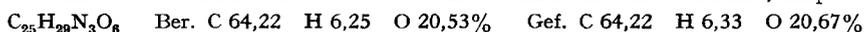
trans-7-(2'-Tetrahydro-pyraniloxy)-3-hepten-1-ol (XIa). Eine auf ca. 100° erhitzte Lösung von rohem X (ca. 74 g reine Acetylenverbindung enthaltend) in 1,5 l n-Butanol wurde unter Rühren mit insgesamt 100 g zu Würfeln von ca. 1 cm Kantenlänge geschnittenem Natrium versetzt.

Die Ölbadtemperatur wurde gleichzeitig auf ca. 130° erhöht, so dass das Reaktionsgemisch im Sieden blieb. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser versetzt, bis zwei homogene Phasen entstanden waren. Die Butanolschicht wurde abgetrennt und eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet.

Destillation des Rohproduktes bei 14 Torr lieferte einen nicht näher untersuchten Vorlauf, Sdp. 65–108°. Weiterdestillation bei 0,025 Torr ergab a) 7,2 g Sdp. 72–92°; b) 9,5 g Sdp. 95–117°; c) 64,5 g, Sdp. 118–136°. Redestillation der Fraktion c) ergab 63,0 g (84,5%) eines farblosen Öles, Sdp. 112–115°/0,015 Torr; $n_D^{20} = 1,4741$. $\lambda_{\text{max}}^{\text{CS}_2} = 10,35 \mu$ (trans-HC=CH-).



4'-Nitroazobenzolcarbonsäureester von XIa. Aus Methanol dunkelrote Drusen, Smp. 74–78°.



p-Toluolsulfosäureester des 7-(2'-Tetrahydro-pyraniloxy)-3-hepten-1-ols (XIb). Eine Lösung von 125 g (0,58 Mol) XIb in 600 ml abs. Pyridin wurde auf –8° gekühlt und unter Rühren mit 122,5 g (0,64 Mol) Tosylchlorid versetzt. Nach weiterem vierstündigem Rühren bei –8° wurde die Kühlung entfernt. Nachdem sich das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt hatte, wurde mit 1,5 l Wasser versetzt und das sich abscheidende ölige Tosylat in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde wie üblich aufgearbeitet und ergab 165 g (76%) rohes Tosylat XIb, das aber nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

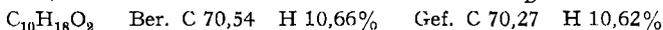
trans-4-Decen-1-ol-9-on (XIIIa). Aus 15,5 g (0,67 Äq.) Natrium und 350 ml abs. Äthanol wurde unter Stickstoff eine Natriumäthylat-Lösung bereitet und diese tropfenweise mit 116,5 g (0,89 Mol) dest. Acetessigsäure-äthylester in 100 ml abs. Äthanol versetzt. Dann wurden 165 g (0,45 Mol) des obigen Tosylates in wenig abs. Äthanol zuge tropft und das Gemisch 15 Std. unter Rückfluss gerührt. Nach einiger Zeit begann Natriumtosylat auszukristallisieren. Nach dem Erkalten wurde filtriert und die Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen verd. Salzsäure und Äther verteilt und die Ätherlösung wie üblich aufgearbeitet.

Der Rückstand, bestehend aus dem rohen Ketoester XII, wurde mit 200 ml 4-proz. äthanolischer NaOH 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Beim anschließenden Versetzen des Reaktionsgemisches mit 2-n. HCl bis zur kongosauren Reaktion entwich CO₂. Dann wurde die alkoholische Lösung zur Hälfte eingengt, mit 100 ml 2-n. Salzsäure versetzt und zur Hydrolyse der Acetalgruppe eine Std. unter Rückfluss gekocht. Nach sorgfältiger Neutralisation wurde im Vakuum eingedampft, der NaCl-haltige Rückstand zwischen Äther und Wasser verteilt und die ätherische Lösung wie üblich aufgearbeitet.

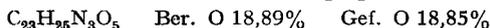
¹²) L. CROMBIE & A. G. JACKLIN, J. chem. Soc. 1957, 1622, geben für X einen Sdp. 143–158/0,1 Torr und $n_D^{21} = 1,4798$ –1,4805 an.

Der ölige Rückstand (90 g) wurde zunächst bei 14 Torr destilliert, wobei 17 g Vorlauf, Sdp. 60–84°, aufgefangen wurden. Weiterdestillation bei 0,02 Torr lieferte a) 10 g Sdp. 90–99°; b) 20,6 g, Sdp. 99–132°; c) 24,4 g, Sdp. 133–140°; d) 10,9 g, Sdp. 141–147° sowie 6,0 g Rückstand.

Die Fraktionen b, c und d wurden vereinigt und nochmals fraktioniert, wobei 54,0 g (70,6%) XIIIa, Sdp. 90–95°/0,005 Torr, als farbloses Öl erhalten wurden; $n_D^{24} = 1,4658$.

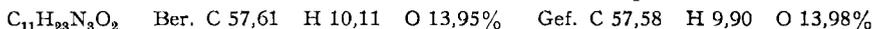


4'-Nitroazobenzolcarbonsäureester von XIIIa. Aus Isopropanol feine, rote Drusen, Smp. 88–90°.



Decan-1-ol-9-on. 2,0 g XIIIa wurden in 20 ml Feinsprit über 0,4 g vorhydriertem Palladium auf Tierkohle hydriert. Nach Aufnahme der ber. Menge H_2 wurde filtriert und eingedampft. Der ölige Rückstand lieferte bei der Destillation bei 0,08 Torr 1,5 g Decanolon, Sdp. 103–104°; $n_D^{24} = 1,4473$. Das IR.-Spektrum enthielt die Hydroxyl- und die Ketobande bei 2,95 bzw. 5,80 μ , aber keine Bande bei 10,35 μ (trans-Olefin).

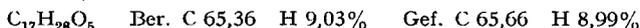
Semicarbazon des Decan-1-ol-9-ons. Aus Benzol Drusen vom Smp. 106–109°.



p-Toluolsulfosäureester von trans-4-Decen-1-ol-9-on (XIIIb). Eine Lösung von 53 g (0,31 Mol) XIIIa in 300 ml abs. Pyridin wurde auf –8° gekühlt und unter Rühren mit 65,5 g (0,34 Mol) Tosylchlorid versetzt. Nach weiterem Rühren bei –8° wurde die Kühlung entfernt. Nachdem sich das Reaktionsgemisch auf 22° erwärmt hatte, wurde mit 1 l Wasser versetzt und das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Übliches Aufarbeiten lieferte 80 g (78%) des rohen Tosylates XIIIb als gelbliches Öl.

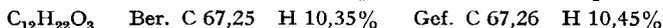
trans-2-Carbäthoxy-6-dodecen-11-on-säure-äthylester (I). Zu einer Natriumäthylat-Lösung (aus 4,26 g Natrium und 200 ml abs. Äthanol) wurden 39,6 g (0,25 Mol) Diäthylmalonat in 100 ml abs. Äthanol getropft. Nach 45 Min. wurde unter Rühren eine Lösung von 40 g (0,12 Mol) des obigen Tosylates XIIIb in 100 ml abs. Äthanol zugetropft und das Reaktionsgemisch 14 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde das ausgeschiedene Natriumtosylat abfiltriert und das Filtrat im Vakuum stark eingeengt. Dann wurde zwischen verd. Salzsäure und Äther verteilt und die Ätherlösung wie üblich aufgearbeitet.

Die Destillation des Rohproduktes bei 14 Torr ergab zunächst 17,3 g unverbrauchten Malonester, Sdp. 86–94°. Weiterdestillation bei 0,01 Torr lieferte a) 1,6 g, Sdp. 55–91°; b) 11,0 g, Sdp. 92–130°; c) 15,2 g Sdp. 135–175°; d) 2,6 g Sdp. 175–185°, nebst 2,1 g Rückstand. Redestillation der Fraktionen b und c ergab 25,0 g (65%) I als farbloses Öl, Sdp. 124–128°/0,005 Torr; $n_D^{25} = 1,4538$. IR.-Spektrum in CS_2 : 5,70 und 5,76 μ (Ester C=O); Schulter 5,8 μ (Keton C=O); 10,35 μ (trans-HC=CH-).

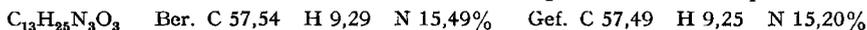


Dodecan-11-on-säure. 1,5 g I wurden mit 10 ml 10-proz. äthanolischer NaOH 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Ansäuern mit verd. HCl wurde eingeengt und ausgeäthert. Aus der ätherischen Lösung wurde die Säure mit wässriger $KHCO_3$ -Lösung extrahiert und nach Ansäuern durch Ausäthern isoliert. Die Säure (1,1 g eines viskosen Öles) wurde durch Erhitzen auf 120° während 2½ Std. decarboxyliert.

500 mg des rohen Decarboxylierungsproduktes wurden in 10 ml Feinsprit über 100 mg Palladium-Tierkohle hydriert, Nach Aufnahme der ber. Menge H_2 kam die Hydrierung zum Stillstand, Filtrieren und Eindampfen lieferte 500 mg eines kristallinen Rückstandes. Nach viermaligem Umlösen aus Petroläther wurden 400 mg farblose Prismen, Smp. 63,5–65,5° erhalten.



Das Semicarbazon kristallisierte aus Petroläther in länglichen Prismen, Smp. 119–121°.



Cyclisierungsversuche

Diese wurden mit frisch destilliertem I in absoluten Lösungsmitteln durchgeführt unter Variierung der Menge und Art der Base, des Lösungsmittels, der Temperatur und der Reaktionsdauer. Einige Versuche sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Die Aufarbeitung erfolgte jeweils gleich und soll anhand des Versuches Nr. 6 ausführlich beschrieben werden.

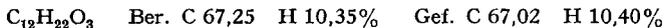
Nr.	Ansatz g I	Base (Mol %)	Lösungs- mittel (ml)	Zeit Std.	Temp. °C	Produkte	
						Säure g	Neutralteil g
1	1,0	NaOC ₂ H ₅ (20)	Äthanol (5)	18	23	0,06	0,9
2	1,0	NaOC ₂ H ₅ (20)	Äthanol (15)	24	78	0,083	0,884
3	2,5	NaOC ₂ H ₅ (100)	Äthanol (5)	28	78	1,46	0,690
4	1,0	NaH (100)	Toluol (30)	44	110	0,5	0,331
5	3,0	KOC(CH ₃) ₃ (100)	HOC(CH ₃) ₃ (50)	45	83	1,28	1,40
6	10,0	NaOC ₂ H ₅ (100)	Äthanol (160)	41	78	3,4	5,80

10,0 g I in 150 ml abs. Äthanol wurden mit 17 ml einer Lösung von 2,16 g Natrium in 50 ml abs. Äthanol versetzt. Das gelbe Reaktionsgemisch wurde anschliessend 41 Std. unter trockenem Stickstoff zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Äthanol wurde der Rückstand zwischen Äther und 2-n. Salzsäure verteilt und die ätherische Lösung zur Abtrennung der Säure mit KHCO₃-Lösung extrahiert. Dadurch wurden 3,4 g Säuren von 5,8 g Neutralteil abgetrennt.

Die Säuren bestanden aus einem viskosen, dunkelgelben Öl, welches bei 0,05 Torr im N₂-Strom destilliert wurde. Zwischen 115 und 122° gingen 1,3 g farbloses, zähes Öl über. Als Rückstand verblieben 2,0 g braunes Harz. Vom Destillat wurden 0,613 g in Feinsprit über 0,2 g vorhydrierter Palladium-Tierkohle hydriert. Nach Aufnahme von 65 ml (ber. 64,8 ml) Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand. Filtrieren und Eindampfen lieferte einen kristallinen Rückstand. Aus Petroläther Kristalle vom Smp. 62,5–64,5; Misch-Smp. mit obiger Dodecan-11-on-säure ohne Depression.

Der obige Neutralteil wurde bei 0,01 Torr destilliert und so von 2,3 g undestillierbarem Harz abgetrennt. Vom Destillat (3,35 g), Sdp. 100–130°, wurden 3,12 g an 60 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Durch Eluieren mit Pentan und Pentan-Benzol 1:1 wurden insgesamt 1,54 g (Fraktion a) erhalten. Die mit Benzol bzw. Äther eluierten geringen Mengen wurden verworfen. Schliesslich ergab Eluierung mit Aceton 0,94 g einer weiteren Fraktion b.

795 mg der Fraktion a wurden mit 10 ml 1-n. äthanolischer KOH während 5½ Std. verseift und die erhaltene Säure (600 mg) durch zweistündiges Erhitzen auf 120° decarboxyliert. Die erhaltene ölige Monocarbonsäure (442 mg) nahm bei der Hydrierung über Pd-Tierkohle 39 ml Wasserstoff auf (ber. 46,7 ml). Kristallisation des Hydrierungsproduktes aus warmem Petroläther lieferte nach Abtrennung nichtlöslicher Verunreinigungen Dodecan-11-on-säure, Smp. 60–62,5°, Misch-Smp. mit authentischem Material ohne Depression.



Bei der Verseifung von 800 mg der mit Aceton eluierten Fraktion b, welche im IR.-Spektrum eine starke OH-Bande bei 2,9 μ aufwies, konnte weder aus dem Unverseifbaren noch aus der Säurefraktion mehr als Spuren undefinierbarer Öle gewonnen werden. Es waren somit keine Anzeichen für das Vorhandensein eines Dekalinderivates II vorhanden.

SUMMARY

Attempts to bicyclize ethyl *trans*-2-carbethoxy-11-keto-6-dodecenoic acid (I) to the decalol derivative II by an abnormal MICHAEL reaction are described.

Failure of the reaction to occur is attributed to the energetically unfavourable transition state associated with nucleophilic addition of the carbanionic centre in Ia to a non-conjugated olefinic double bond.

Compound I was prepared by a stepwise synthesis from 4-pentyne-1-ol.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel