

130. Kiyoshi Sakai : Untersuchungen über Steroide. XXXI.¹⁾
Umlagerung einer Doppelbindung an C₂₄₍₂₈₎ der Sterin-
Seitenkette bei Einwirkung von Jod.*¹

(Takamine Forschungslaboratorium Sankyo A.G.*²⁾)

Einige Umlagerungsreaktionen einer Doppelbindung an C₂₄₍₂₈₎ der Steroid-Seitenkette sind bereits bekannt. Die Methyldoppelbindung an C₂₄₍₂₈₎ der Eburiconsäure läßt sich durch Einwirkung von Chlorwasserstoffhaltiger Essigsäure in die 23(24)-Stellung umlagern.²⁾ Bei Einwirkung des gleichen Reagens auf Polyporensäure läßt sich auch die Methyldoppelbindung in die C₂₄₍₂₈₎-Stellung verschieben.³⁾ Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf eine neue Umlagerungsreaktion der Doppelbindung an der gleichen Stelle.

Vor einigen Jahren hat Dusza⁴⁾ über die Synthese und Charakterisierung eines neuen Sterins, Isofucosterins, berichtet, welches bei der Umsetzung des 24-Oxochole sterylpyranyläthers mit Triphenyläthylidenphosphoran entstand. Dabei hat dieser Autor vermutet, daß es sich bei der Beziehung zwischen Isofucosterin und Fucosterin um eine *cis-trans* Isomerie betreffs der Doppelbindung an C₂₄₍₂₈₎ handelt. Auf Grund des Reaktionsmechanismus der Wittig-Reaktion und der Infrarot-Spektral-Untersuchung sollte also die C₂₄-Isopropylgruppe und die C₂₈-Methylgruppe an der Doppelbindung an C₂₄₍₂₈₎ bei Isofucosterin *trans*- und bei Fucosterin *cis*-ständig sein.*³ In diesem Falle müßte es möglich sein, das Fucosterin in Isofucosterin umzuwandeln. Um dieses nachzuprüfen, hat der Autor das Fucosterin der folgenden Reaktion unterworfen.

Fucosterylacetat⁵⁾ (Ia) vom Schmp. 119~120° wurde zusammen mit Jod und Benzol 10~15 Stunden zum Sieden erhitzt, wobei sich als Reaktionsprodukt ein Stoff vom Schmp. 133~134° in einer Ausbeute von 50% gewinnen ließ. Bei Verseifung dieses Stoffes ergab sich ein freies Sterin von Schmp. 135~136°. Aus den Elementaranalysen folgte, daß es sich bei den Reaktionsprodukten um ein Isomeres des Fucosterins und dessen Acetat handeln sollte. Der Schmelzpunkt des Acetates bzw. dessen Verseifungsproduktes ist aber etwas höher als derjenige des Isofucosterylacetates bzw. des Isofucosterins. Bei Ozonization des Acetates ergab sich ein flüchtiges Produkt, dessen 2,4-Dinitrophenylhydrazon sich nach Schmelzpunkt, Mischprobe und Infrarot-Spektrum als identisch mit Aceton-2,4-dinitrophenylhydrazon erwies. Daraus folgte, daß eine Doppelbindung sich an der Stelle von C₂₄₍₂₈₎ befindet. Oppenauer-Oxydation dieses Sterins ergab ein Stenonderivat, dessen 4-En-3-on-gruppierung durch Ultraviolet-spektral-Untersuchung bestimmt wurde.

Damit ließ sich feststellen, daß es sich bei dem Reaktionsprodukt um 24-Aethylcholesta-5,24-dien-3 β -ol-acetat (IIa) handelt.

*¹ Über die Ergebnisse der hier mitgeteilten Untersuchungen hat der Autor am 11. November 1961 bei Jahresversammlung der Kantoh-Sektion der pharmazeutischen Gesellschaft in Tokio berichtet.

*² Nishishinagawa, Shinagawa-ku, Tokio (酒井 淨).

*³ Mazur, *et al.* haben in ihrem Bericht über Citrostadienol dieses auch diskutiert. (Y. Mazur, F. Sondheimer : J. Am. Chem. Soc., **80**, 6296 (1958).

1) XXX. Mitteil : Dieses Bull., **11**, 650 (1963).

2) J. S. E. Holker, A. D. G. Powell, A. Robertson, J. J. H. Simes, R. S. Wright, R. M. Gascoigne : J. Chem. Soc., **1953**, 2422.

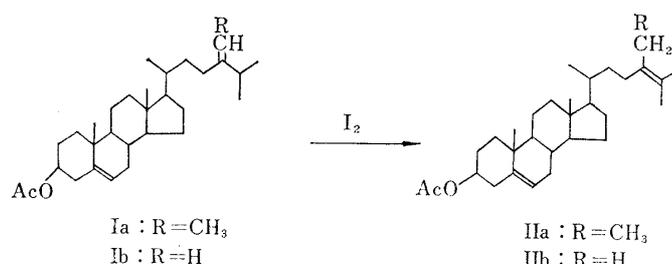
3) A. Bomers, J. G. Halsall, E. R. H. Jones, A. J. Lemin : *Ibid.*, **1953**, 2548; A. Bomers, J. G. Halsall, G. C. Sayer : *ibid.*, **1954**, 3070.

4) J. P. Dusza : J. Org. Chem., **25**, 93 (1960).

5) L. F. Fieser, M. Fieser : "Steroids," 351 (1959), Reinhold Publishing Corporation, N. Y.

24-Methylencholesterylacetat (Ib) vom Schmp. 134~135° ließ sich ferner der gleichen Reaktion unterwerfen, wobei ein Produkt vom Schmp. 143~144° entstand. Die Ausbeute betrug 46%. Bei Ozonisierungsreaktion dieses Produktes ergab sich auch Aceton. Im letzten Fall fand auch eine Verschiebung der Doppelbindung, d.h. von C₂₄₍₂₈₎ nach C₂₄₍₂₅₎, statt, wodurch 24-Methylcholesta-5,24-dien-3 β -ol-acetat (IIb) entstand.

Diese beiden Versuche beweisen, daß sich eine Doppelbindung an C₂₄₍₂₈₎ der Sterinseitenkette durch Einwirkung von Jod verschiebt.



Experimentelles*4

Umlagerungsreaktion des Fucosterinacetates mit Jod—3 g Fucosterylacetat (Ia) wurden in 200 cc gereinigten Benzol gelöst, mit 170 mg J₂ versetzt und 12 Std. unter Feuchtigkeitsabschluß zum Sieden erhitzt. Nach Waschen mit 100 cc 10%-iger Na₂S₂O₃-Lösung und anschließend mit H₂O wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft, wobei sich als Rückstand Kristalle vom Schmp. 118~121° gewinnen ließen. Sie wurden an 120 g Al₂O₃ chromatographiert. Beim Eluieren mit Hexan-Benzol (3:1) ergaben sich die folgenden beiden Fraktionen: Kristalle*5 vom Schmp. 114~117°; Kristalle vom Schmp. 122~123°. Die letzteren gingen durch Umkristallisation in EtOH in Kristalle vom Schmp. 133~134° über. Ausbeute 1.5 g (50%). Bei einem anderen Versuch wurde das aus 3 g Fucosterylacetat gewonnene Reaktionsprodukt zuerst an der 10-fachen Menge Al₂O₃ chromatographiert. Durch Eluieren mit Hexan-Benzol (1:1) ließ sich eine kristalline Fraktion gewinnen, die durch Umkristallisation in EtOH in Blättchen vom Schmp. 133~134° überging. Ausbeute 1.6 g (53%). $[\alpha]_D^{29.5} -42.6^\circ$ (c=1.074, CHCl₃). C₃₁H₅₀O₂ (24-Aethylcholesta-5,24(25)-dien-3 β -ol-acetat (IIa)—Ber.: C, 81.88; H, 11.08. Gef.: C, 81.60; H, 11.00. Sterin: Blättchen vom Schmp. 135~136° (EtOH). $[\alpha]_D^{30} -37.2^\circ$ (c=1.182, CHCl₃). C₂₉H₄₈O—Ber.: C, 84.40; H, 11.72. Gef.: C, 84.28; H, 11.59. Benzoat: Blättchen vom 139~140° (EtOH-Benzol). $[\alpha]_D^{30} -22.4^\circ$ (c=1.039, CHCl₃). C₃₀H₅₂O₂—Ber.: C, 83.66; H, 10.14. Gef.: C, 83.60; H, 10.24.

Oppenauer-Oxydation des freien Sterins: 900 mg Sterin wurden in einem Gemisch von 35 cc Toluol und 10 cc Cyclohexanon gelöst. Zur Entwässerung des Reaktionsgemisch wurde diese Lösung der Destillation unterworfen und 10 cc des Vorlaufes entfernt. Hierauf wurde diese Lösung mit einer Lösung von 1.5 g (iso-PrO)₃Al in 10 cc Toluol versetzt und anschließend 1.5 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 10 cc gesättigter Kalium-Natriumtartrat-Lösung wurde das Reaktionsgemisch der Wasserdampfdestillation unterworfen und der hierbei erhaltene flüchtige Teil entfernt. Aus dem nicht flüchtigen Teil ließ sich das Reaktionsprodukt mit Benzol abtrennen. Die Benzol-Auszüge wurden eingedampft und der Rückstand an 30 g Al₂O₃ chromatographiert. Die Hauptfraktion ließ sich mit Hexan-Benzol (4:1) eluieren und anschließend aus EtOH umkristallisieren, wobei sie in Nadeln vom Schmp. 119~120° überging. Ausbeute 510 mg (57%). $[\alpha]_D^{30} +71.2^\circ$ (c=1.082, CHCl₃). UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 240 m μ (ϵ 18900). C₂₉H₄₆O—Ber.: C, 84.81; H, 11.29. Gef.: C, 84.90; H, 11.42.

Ozonisierungsreaktion des Sterinacetates: 454 mg IIa wurden in 30 cc CH₂Cl₂ gelöst und auf -70° gekühlt. Hierauf wurde das mit Luft verdünnte Ozon 2 $\frac{3}{4}$ Minutenlang mit einer Geschwindigkeit von 0.725 mmol O₃ pro Minute eingeleitet. Dieses Reaktionsgemisch wurde zusammen mit 2 cc gereinigten AcOH und 100 mg Zn 20 Min. verrührt und dann der Wasserdampfdestillation unterworfen. Der flüchtige Teil ließ sich in einer Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 2N HCl auffangen und das entstehende Hydrazon mit CH₂Cl₂ extrahieren. Es ließ sich mit 6.4 g Silikagel und Hexan-Benzol (2:1) chromatographisch reinigen. Umkristallisation aus EtOH ergab Nadeln vom Schmp. 125~126°. Ausbeute 124 mg (54%). C₉H₁₀O₄N₄—Ber.: C, 45.38; H, 4.23; N, 23.52. Gef.: C, 45.16; H, 4.37; N, 23.29. Dieses erwies sich als identisch mit Aceton-2,4-dinitrophenylhydrazon.

*4 Alle Schmp. sind im Flüssigkeitsbad bestimmt und nicht korrigiert. Elementaranalysen wurden von Dr. Onoe im Takamine Forschungslaboratorium ausgeführt.

*5 Die Strukturbestimmung dieses Stoffes hat sich noch nicht durchführen lassen.

Umlagerungsreaktion des 24-Methylencholesterylacetates mit Jod—2 g 24-Methylencholesterylacetat (Ib) wurden zusammen mit 150 cc Benzol und 120 mg Jod 13 Std. unter Rückfluß erhitzt. Die übliche Aufarbeitung ergab 2 g des rohen Produktes, die nach Chromatographieren mit 20 g Al_2O_3 und Hexan-Benzol (2:1) anschließend aus EtOH mehrmals umkristallisiert wurden. Blättchen vom Schmp. 143~144°. $[\alpha]_D^{30}$ (c=1.005, CHCl_3). $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_2$ (24-Methylcholesta-5,24-dien-3 β -ol-acetat IIb)—Ber.: C, 81.76; H, 10.98. Gef.: C, 81.86; H, 11.13. Sterin: Schmp. 141.5~142.5°. Blättchen aus EtOH. $[\alpha]_D^{30}$ -36.1° (c=1.028, CHCl_3). $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}$ —Ber.: C, 84.35; H, 11.63. Gef.: C, 84.16; H, 11.39. Benzoat: Schmp. 145~146°. Blättchen aus EtOH-Benzol. $[\alpha]_D^{30}$ -20.5° (c=1.039, CHCl_3). $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{O}_2$ —Ber.: C, 83.61; H, 10.02. Gef.: C, 83.60; H, 10.13.

Ozonisierung des Sterinacetates: 210 mg Acetat (IIb) wurden nach der gleichen Methode ozonisiert und das flüchtige Reaktionsprodukt in 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Schmp. 125~126° überführt. Ausbeute 56 mg (65%). Es war identisch mit Aceton-2,4-dinitrophenylhydrazon.

Nach dem Abschluß des Redaktionsgeschäfts hat der Autor an dem kürzlich erschienen Bericht von Briggs, *et al.* gemerkt, daß eine ähnliche Umlagerungsreaktion mittels Jod bei Kauren bzw. Phyllocladen ausgeführt worden ist. Siehe L. H. Briggs, B. F. Cain, R. C. Camble, B. R. Davis, P. S. Rutledge: *J. Chem. Soc.*, 1962, 1850.

Zusammenfassung

Es wird eine Umlagerungsreaktion der Doppelbindung an $\text{C}_{24(28)}$ der Sterinseitenkette beschrieben. Die Doppelbindung an $\text{C}_{24(28)}$ des Fucosterylacetates bzw. des 24-Methylencholesterylacetates läßt sich durch Einwirkung von Jod in die 24(25)-Stellung umlagern.

(Eingegangen am 25. September, 1962)

UDC 547.661.07

131. Akihiro Ohta,^{*1,*2} Yukio Ogihara,^{*1} Kiyoshi Nei,^{*3} and Shoji Shibata^{*1}: On Methylphenylnaphthalenes. I. Syntheses of Methylphenylnaphthalenes.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo^{*1})

Phenylnaphthalenes having methyl group in the 2', 3', 4', 2-, 2,2', 2,3-, 3,4-, and 4',7-positions^{*4} have been reported in the literatures.

Some of the new compounds of this series have now been prepared as reference compounds for certain investigation.

1-Phenylnaphthalene derivatives are generally synthesized using α -tetralone and bromobenzene substituted with methyl group(s) in the appropriate position(s) as the starting materials, which are subjected to the Grignard reaction followed by dehydration and subsequent dehydrogenation.

α -Tetralone and alkylated α -tetralone employed were grouped as bellow (i~vii), which were synthesized by the different appropriate processes.

^{*1} Hongo Tokyo (太田明宏, 荻原幸夫, 根井 洵, 柴田承二).

^{*2} Present address: Institute for Physical and Chemical Research, Kamifujimae-cho, Bunkyo-ku, Tokyo.

^{*3} Present address: Mitsubishi Kasei Co., Ltd., Kurosaki, Fukuoka-ken.

^{*4} The numbering of the phenylnaphthalene nucleus used in this series of studies is indicated in the formula (V).