

{Chem. Pharm. Bull.
14(8) 866~872 (1966)}

UDC 547.92.07

116. Masuo Morisaki, Hiroko Izawa, und Kyosuke Tsuda :
Untersuchungen über Steroide. LI.*¹
Aromatisierungsreaktion des
kreuzkonjugierten Dienon-
systems mittels
Zink. (9).*²

(Institut für angewandte Mikrobiologie der Universität Tokio*³)

In einer unserer vorangegangenen Mitteilungen^{1,2)} haben wir bereits über die Aromatisierungsreaktion eines kreuzkonjugierten Dienonsystems der Steroide mit Zinkstaub berichtet. Auf Grund dieser Mitteilung wurde nachgewiesen, daß aus Androsta-1,4-dien-3,17-dion (I) das *p*-Kresoltyp-Umlagerungsprodukt (II) als Hauptprodukt in einer Ausbeute von 80% und daneben das Östron (III) in geringer Ausbeute (4%), daß aber aus Androsta-1,4,9(11)-trien-3,17-dion (IV) das 19-Nor-A-aromatische Steroid, nämlich Δ^9 -Östron (V) und aus dem 11-Ketosteroid, nämlich Androsta-1,4-dien-3,11,17-trion (VI), das 9,10-Seco-Derivat (VII), jedes für sich als Hauptprodukt mit einer Ausbeute von ca. 80% entstehen. Daraus folgt, daß diese Reaktion zwei Mechanismen, nämlich die reduktive Aromatisierung und die Dienon-Phenol-Umlagerung, enthält und daß die beiden Mechanismen den Strukturänderungen des Dienonsystems unterworfen sind. Es ist auch von Interesse, daß Zink auf das Dienonsystem in wäßrigem Dimethylformamid oder Dioxan oder Pyridin einerseits als Zinkmetall, andererseits als Zinkion, einwirkt.

In dieser hier vorliegenden Mitteilung berichten wir über die Aromatisierungsreaktion des kreuzkonjugierten Dienonsystems im Steroid-A-Ring mit einer Methylgruppe an C₂ oder C₄ und dazu mit einer Doppelbindung an C₆. Diese 2(4)-Methyl-1,4-dien-3-on- bzw. 2(4)-Methyl-1,4,6-trien-3-on-Steroide wurden aus den 2(4)-Methyl-4-en-3-on-Steroiden durch Dehydrierung mit Dichlordicyanbenzochinon (DDQ) oder mit Chloranil und dann mit DDQ erhalten.³⁾

Wenn man 4-Methylcholesta-1,4-dien-3-on (VIII)⁴⁾ 45 Minuten lang mit Zinkstaub und wäßrigem Dimethylformamid siedet, so verschwindet die UV-Absorption des Ausgangsmaterials an 244 m μ im Verlauf der Reaktion und es erscheint neu die für das Phenol charakteristische UV-Absorption an 278 m μ . Bei der chromatographischen Reinigung des Reaktionsproduktes an Silikagel erhielt man die phenolischen Produkte A und B in einer Ausbeute von 40 und 10%. Auf Grund der protonenresonanzspektren Untersuchungen besitzt das Acetat des Produktes A 2 aromatische Methylgruppen sowie eine dem Acetyl zugehörige Methylgruppe (7.79 τ , 7.83 τ , 8.02 τ) und 2 aromatische Protonen (3.16 τ , 3.45 τ , J=8 cps), die die *ortho*-Kupplung aufweisen. Der Analysenwert des kristallinen 3,5-Dinitrobenzoates entspricht der Molekularformel von

*¹ Mitteil. L. : Anal. Biochem., 7, (1966). unter der Presse.

*² Serie Nr. 8. Dieses Bulletin, 11, 1265 (1963).

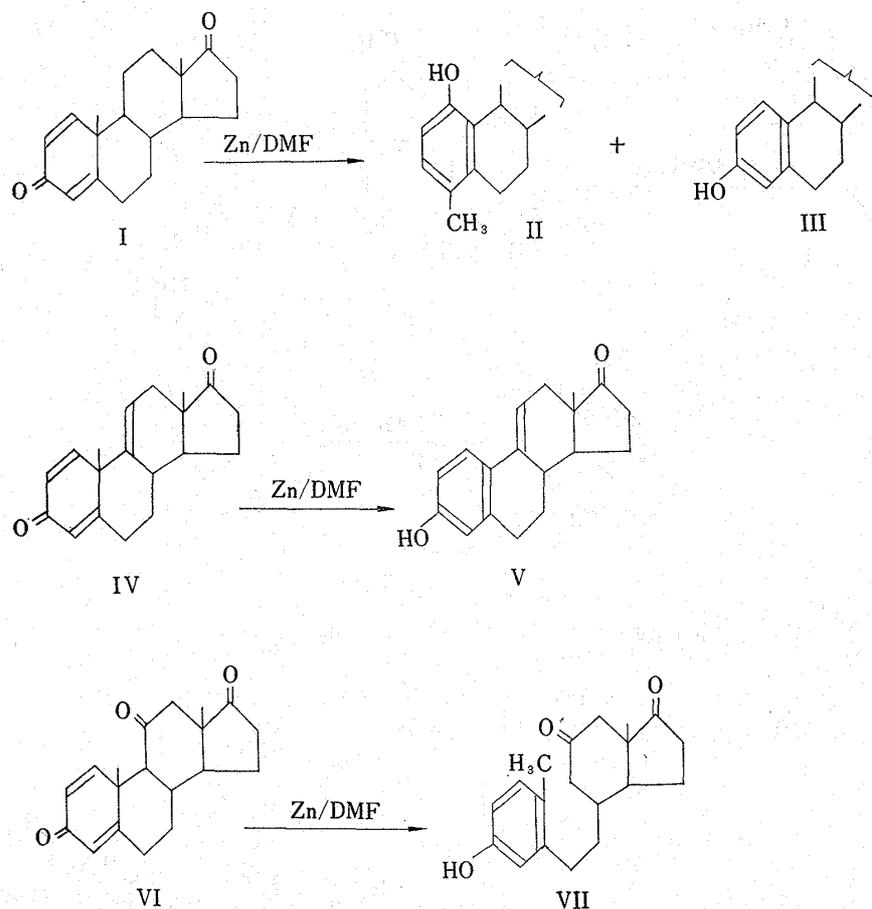
*³ Hongo, Bunkyo, Tokyo (森崎益雄, 伊沢弘子, 津田恭介).

1) K. Tsuda, E. Ohki, S. Nozoe : J. Org. Chem., 28, 783, 786 (1963).

2) K. Tsuda, S. Nozoe, Y. Okada : *Ibid.*, 28, 789 (1963). Vgl. auch S. M. Scharif, S. Nozoe, K. Tsuda, N. Ikekawa : *Ibid.*, 28, 793 (1963); K. Tsuda, S. Nozoe, T. Tazawa, S. M. Scharif : *Ibid.*, 28, 795 (1963); S. Iwasaki, K. Tsuda : Dieses Bulletin, 11, 1034 (1963).

3) N. W. Atwater, R. H. Bible Jr., E. A. Brown, R. R. Burtner, J. S. Mihina, L. N. Nysted, P. B. Sollman : J. Org. Chem., 26, 3077 (1961); D. Burn, V. Petrow, G. Weston : J. Chem. Soc., 1962, 29; D. Burn, V. Petrow : *Ibid.*, 1962, 7223.

4) D. Burn, D. N. Kirk, V. Petrow : Proc. Chem. Soc., 1960, 14.



Schema 1.

$C_{28}H_{45}O-C_7H_3O_5N_2$. Aus den obenerwähnten Daten und dem Reaktionsmechanismus folgt, daß es sich bei dem Produkt A um 9,10-Seco-4-Methylcholesta-1,3,5(10)-trien-3-ol (IX) handelt.

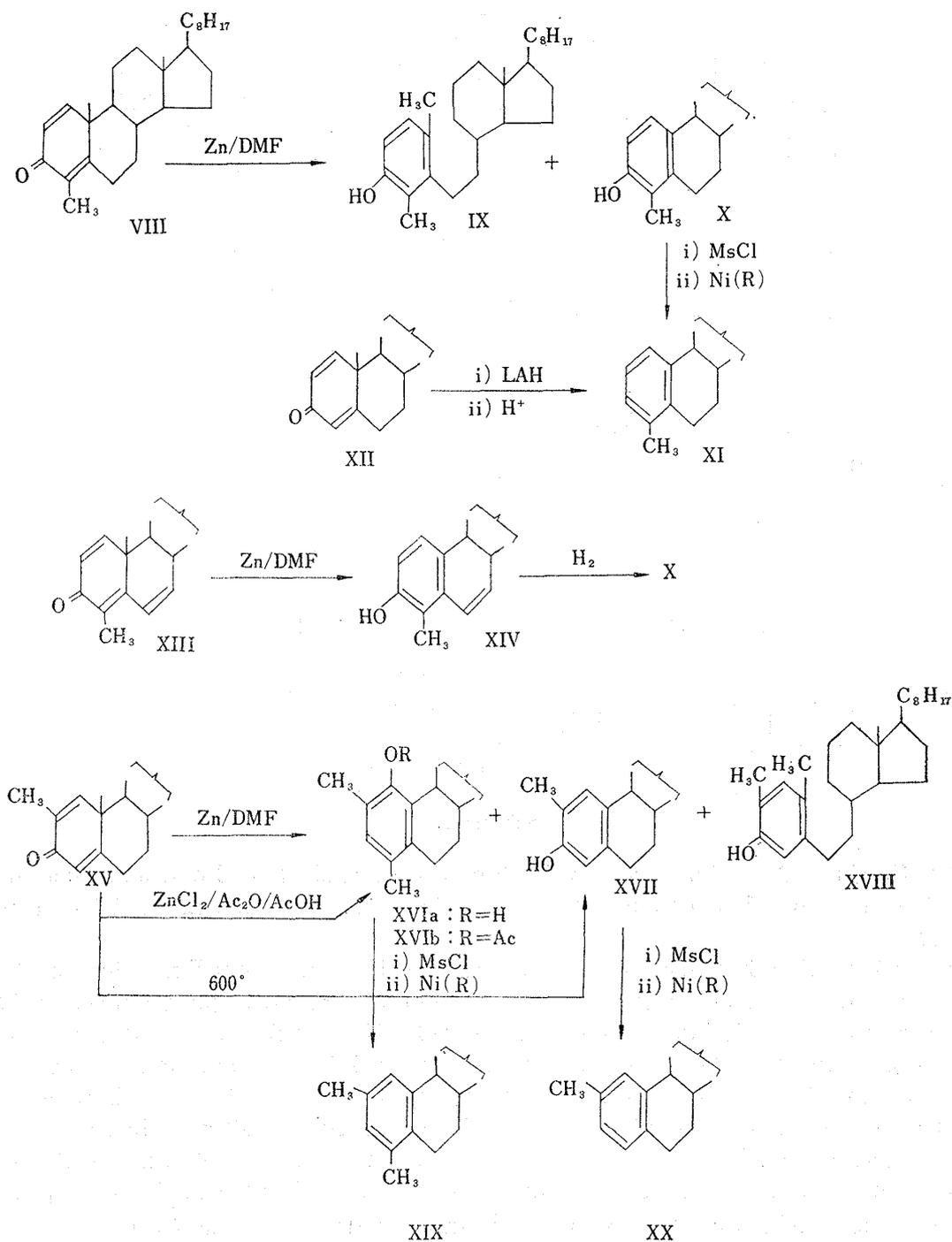
Das Produkt B, mit einem Schmelzpunkt $135\sim 136^\circ$ und einer Bruttoformel $C_{27}H_{42}O$, erwies sich, auf Grund der unten erwähnten chemischen sowie physikalischen Daten, als die Struktur von 19-Nor-4-methylcholesta-1,3,5(10)-trien-3-ol(X); dessen Methansulfonat ergab durch Entschwefelung mittels Raney-Nickel einen Kohlenwasserstoff,*⁴ der sich als identisch mit dem aus Cholesta-1,4-dien-3-on (XII) durch Dienol-Benzol-Umlagerungsreaktion nach der Methode von Dannenberg⁵⁾ erhaltenen 19-Nor-4-methylcholesta-1,3,5(10)-trien (XI) erwies. Das Produkt B und dessen Acetat besitzen nach den Protonen-resonanz-Daten 2 benachbarte aromatische Protonen, die an C_1 und C_2 existieren sollen, d. h., die Hydroxylgruppe muß mit dem Kohlenstoff an C_3 verknüpfen, denn das Produkt B ist in allen physikalischen Daten von dem bekannten 19-Nor-1-hydroxy-4-methylcholesta-1,3,5(10)-trien⁶⁾ völlig verschieden.

Durch Behandlung von 4-Methylcholesta-1,4,6-trien-3-on (XIII) mit Zinkstaub ergab sich als phenolische Substanz ein Produkt vom Schmelzpunkt $131\sim 132^\circ$ in einer Ausbeute von 17%. Durch katalytische Hydrierung und nachfolgende Acetylierung dieses Produktes erhielt man Acetat von X, womit bewiesen ist, daß das Reaktionsprodukt 19-Nor-4-Methylcholesta-1,3,5(10),6-tetraen-3-ol (XIV) darstellt.

*⁴ In Bezug auf die Entschwefelungsreaktion von Steroidphenoltosylat mittels Raney-Nickel haben folgende Autoren bereits vorher geschrieben: E. Caspi, E. Cullen: J. Org. Chem., **28**, 272 (1963).

5) H. Dannenberg, H. G. Neumann: Ann. **646**, 148 (1961).

6) H. H. Inhoffen, G. Zuhlsdorff: Chem. Ber., **74**, 604 (1941).



Schema 2.

Bei der Behandlung von 2-Methylcholesta-1,4-dien-3-on (XV) mit Zinkstaub entstanden 3 Produkte: C, D, und E, in einer Ausbeute von 25, 4 und 13%. Das C-Acetat vom Schmelzpunkt 88.5~89.5° besitzt auf Grund der protonenresonanzspektren Daten 2 aromatische Methylgruppen sowie eine dem Acetyl zugehörige Methylgruppe (7.80 τ , 7.86 τ , 7.97 τ) und ein aromatisches Proton (3.11 τ). Dieses Acetat ließ sich auch bei der Behandlung von XV mittels Zinkchlorid-Acetanhydrid⁷⁾ in einer Ausbeute von 80% erhalten; deshalb sollte Produkt C ein *p*-Kresoltyp-Umlagerungsprodukt,⁸⁾ nämlich

⁸⁾ Bezüglich Dienon-Phenol-Umlagerung des *para*-Kresoltyps siehe: C. Djerassi: "Steroid Reactions," S. 375 (1963), Holden Day Inc., San Francisco.

⁷⁾ A. S. Dreiding, A. Voltman: J. Am. Chem. Soc., **76**, 537 (1954).

19-Nor-2,4-dimethylcholesta-1,3,5(10)-trien-1-ol(XVIa) sein. Zur weiteren Feststellung der Struktur wurde das Methansulfonat von C mit Raney-Nickel entschweifelt, wobei ein Kohlenwasserstoff entstand, in dem auf Grund der protonenresonanzspektralen Daten 2 aromatische Methylgruppen (7.74 τ und 7.85 τ) und 2 sich in *meta*-Stellung gegenüberstehende aromatische Protonen (2.90 τ , 3.05 τ , J=1 cps) nachgewiesen wurden. Diese protonenresonanzspektralen Daten unterstützen die Strukturformel des Kohlenwasserstoffes, nämlich 19-Nor-2,4-dimethylcholesta-1,3,5(10)-trien (XIX).

Bei den protonenresonanzspektralen Untersuchungen ließ sich nachweisen, daß im Molekül des D-Acetates vom Schmp. 80–82° eine aromatische sowie eine dem Acetyl zugehörige Methylgruppe (7.83 τ , 7.97 τ) und 2 aromatische Protonen, die sich in *para*-Stellung einander gegenüberstehend befinden (3.10 τ , 3.52 τ), vorhanden sind.

Produkt D ließ sich aus XV durch Erhitzen auf 600° im Paraffin-Medium*⁶ in einer Ausbeute von 30% erhalten. Daraus folgt, daß Produkt D 19-Nor-2-methylcholesta-1,3,5(10)-trien-3-ol (XVII) darstellt. Das Methansulfonat von D ergab durch Einwirkung von Raney-Nickel den entsprechenden Kohlenwasserstoff. Dieser Kohlenwasserstoff läßt sich selbstverständlich mit der Struktur von 19-Nor-2-methylcholesta-1,3,5(10)-trien (XX) ausdrücken. Die protonenresonanzspektralen Daten unterstützen auch diese Struktur. Auf Grund dieser protonenresonanzspektralen Untersuchungen wurde im Molekül eine aromatische Methylgruppe (7.68 τ) und 3 aromatische Protonen (ca. 3.8 τ) nachgewiesen.

Das Acetat von Produkt E besitzt auf Grund der protonenresonanzspektralen Daten 2 aromatische Methylgruppen sowie eine dem acetyl zugehörige Methylgruppe (7.79 τ , (6H), 7.97 τ) und 2 einander in *para*-Stellung gegenüberstehende aromatische Protonen (3.14 τ , 3.38 τ). Diese physikalischen Daten und der Reaktionsmechanismus beweisen, daß das Produkt E die Struktur von 9,10-Seco-2-methylcholesta-1,3,5(10)-trien-3-ol (XVIII) besitzt.

Bei der Aromatisierungsreaktion von 2-Methylcholesta-1,4,6-trien-3-on mittels Zink konnte man keine phenolische Substanz erhalten.

In Bezug auf den Mechanismus dieser Aromatisierungsreaktion haben wir bereits diskutiert^{1,2)} und es läßt sich folgendes zusammenfassen : Bei der Reaktion tritt in der Regel einerseits die sogenannte Dienon-Phenol-Umlagerungsreaktion⁹⁾ durch Einwirkung von Zink-Ion als Lewissäure, andererseits die reduktive Aromatisierungsreaktion mittels Zinkmetall unter Abspaltung der C-C Bindung an C₉-C₁₀ oder C₁₀-C₁₁ ein. Die erstgenannte Umlagerungsreaktion entsteht hauptsächlich beim Dienon I, aber nicht bei den Dienonen IV und VI, wobei die letztgenannte Aromatisierungsreaktion, unter Abspaltung der C-C Bindung an C₁₀₍₁₉₎ bzw. C₉₍₁₀₎, durch den allylischen Einfluß der Doppelbindung an C₉₍₁₁₎ bzw. der Carbonylgruppe an C₁₁ bedingt ist.

Bei der Reaktion von 4-Methyldienon VIII mittels Zink findet die Dienon-Phenol-Umlagerung nicht statt; denn die Umlagerung der Bindung zwischen C₉ und C₁₀ nach C₆ und C₄ wird durch den Methyl-substituent an C₄ verhindert. Dementsprechend tritt nur die reduktive Aromatisierungsreaktion unter Abspaltung der Bindung an C₁₀-C₁₁ oder C₉-C₁₀ ein; XIII reagiert auf Zink in analoger Weise wie bei Cholesta-1,4,6-trien-3-on.¹⁾ Andererseits ist bekannt, daß bei der Dienon-Phenol-Umlagerung des 4-Methyl-1,4-dien-3-on- bzw. 1,4,6-trien-3-on-systems mittels Acetanhydrid-Schwefelsäure oder Acetanhydrid-Toluolsulfonsäure das *meta*-Kresoltyp-Umlagerungsprodukt in guter Ausbeute entsteht.⁹⁾ Deshalb schließt man, daß Zink bei der *p*-Kresoltyp-Umlagerung als Lewissäure wirkt und guten Erfolg bringt, z. B. I→II, hingegen bei der

*⁶ Bei der Pyrolyse von 17-Hydroxy-2-methylandrosta-1,4-dien-3-on entsteht 2-Methylestradiol. J. Iriarte : Tetrahedron, 3, 28 (1958).

8) L. F. Fieser, M. Fieser : "Steroids," S. 327 (1959), Reinhold Publ. Corp., N. Y.

9) C. Djerassi : "Steroid Reactions," S. 377 (1963). Holden Day, Inc., San Francisco.

meta-Kresoltyp-Umlagerung ohne Wirkung bleibt.

Bei der Reaktion von Zink auf 2-Methyldienon XV findet die *p*-Kresoltyp-Umlagerung und die reduktive Aromatisierung statt, wobei sich betreffs der Abspaltungsmöglichkeit der C-C Bindungen C₁₀-C₁₉ bzw. C₉-C₁₀ dasselbe Resultat wie bei 4-Methyldienon VIII finden läßt.

Experimentelles*7

Einwirkung von Zink auf 4-Methylcholesta-1,4-dien-3-on (VIII)—Ein Gemisch von 1.58 g VIII,⁴⁾ 30 g Zinkstaub,*8 62 cc DMF und 1.05 cc H₂O wurde 45 Min. zum Sieden erhitzt und dann filtriert. Das Filtrat wurde mit 5% HCl sauer gemacht und das Reaktionsprodukt mit C₆H₆ extrahiert. Der C₆H₆-Extrakt wurde mit einer gesättigten NaHCO₃-Lösung und dann mit H₂O gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Aus diesem Extrakt resultierten durch Abdestillieren des Lösungsmittels 1.37 g öligen Substanz, die an 40 g Silikagel chromatographiert wurde.

9,10-Seco-4-methylcholesta-1,3,5(10)-trien-3-ol (IX)—Bei den obenerwähnten chromatographischen Untersuchungen wurde das IX mit *n*-Hexan-C₆H₆ (8.5:1) zuerst eluiert und als öliges Produkt in einer Ausbeute von 635 mg gewonnen: UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 283 m μ ; IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3400, 1600, 810.

IX-Acetat: Acetylierung von IX mit Ac₂O-Pyridin ergab ein öliges Acetat, das sich auf Grund der gaschromatographischen Untersuchungen als einheitlich erwies. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$: 1753 cm⁻¹; NMR: 3.16 τ (d)(1H, J=8 cps), 3.45 τ (d)(1H, J=8 cps), 7.79 τ (s)(3H), 7.83 τ (s)(3H), 8.02 τ (s)(3H).

K-3,5-Dinitrobenzoat: Eine Lösung von 168 mg K und 180 mg 3,5-Dinitrobenzoylchlorid wurde in 5 cc Pyridin über Nacht bei Zimmertemperatur stengelassen. Nach Zugabe von Eiswasser wurde das Reaktionsgemisch mit 10% HCl sauer gemacht und mit Äther extrahiert. Der Äther-Extrakt wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und dann mit H₂O gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das Produkt wurde aus *n*-Hexan und dann aus *n*-Hexan-MeOH umkristallisiert. Schmp. 116~118°; $[\alpha]_D^{25}$ +22.6° (c=1.2); IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 1753, 1632, 1603, 1549, 920, 737, 722. C₃₅H₄₈O₆N₂ (K-3,5-Dinitrobenzoat)—Ber.: C, 70.92; H, 8.16; N, 4.73. Gef.: C, 70.95; H, 8.16; N, 4.70.

19-Nor-4-methylcholesta-1,3,5(10)-trien-3-ol (X)—Bei den obenerwähnten chromatographischen Untersuchungen wurde das X durch weiteres Eluieren mit demselben Gemisch von *n*-Hexan-C₆H₆ (8.5:1) gewonnen und zwar in einer Ausbeute von 155 mg. Es kristallisierte sich aus *n*-Hexan oder MeOH. Schmp. 135~136°; $[\alpha]_D^{25}$ +61.9° (c=0.13, in CHCl₃); UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (ϵ): 281 (1800), 286 (Schulter); IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3200, 1592, 1490, 824; NMR: 8.02 τ (s)(3H), 3.57 τ und 3.09 τ (d)(2H, J=8 cps). C₂₈H₄₂O (19-Nor-4-methylcholesta-1,3,5(10)-trien-3-ol)—Ber.: C, 84.75; H, 11.07. Gef.: C, 84.38; H, 10.98.

X-Acetat: X wurde mit Ac₂O-Pyridin acetyliert und das erhaltene Acetat aus MeOH umkristallisiert. Schmp. 140°; UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (ϵ): 266 (340), 276 (Schulter); IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 1760, 1600, 858, 813. NMR: 8.04 τ (s)(3H), 7.72 τ (s)(3H), 3.20 τ (d) und 2.80 τ (d)(2H, J=8 cps). C₂₈H₄₆O₂ (X-Acetat)—Ber.: C, 82.02; H, 10.44. Gef.: C, 82.19; H, 10.45.

19-Nor-4-methylcholesta-1,3,5(10)-trien (XI)—120 mg X wurden in 1.7 cc Pyridin gelöst, mit 4 Tropfen Methansulfonylchlorid versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stengelassen. Die Reaktionslösung wurde dem Eiswasser zugegeben und das Produkt mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde zuerst mit 5% HCl, dann mit gesättigter Lösung von NaHCO₃ und dann mit H₂O gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels resultierten 120 mg Methansulfonat. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1600, 1367, 1330, 901, 865. 94 mg Methansulfonat wurden mit Raney-Nickel (W₄) in 20 cc EtOH unter H₂-Atmosphäre und Rühren 9 Stdn. lang zum Sieden gehalten. Nach dem Abfiltrieren wurde die Lösung im Vakuum eingedampft. Das ölige Produkt wurde an 5 g Al₂O₃ chromatographiert. Durch Eluieren mit Petroleumäther ließen sich 75 mg eines öligen Produktes gewinnen, das sich auf Grund der gaschromatographischen Untersuchungen als reine Substanz erwies. $[\alpha]_D^{25}$ +62.3° (c=1.3, CHCl₃); UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{n-Hexan}}$ m μ (ϵ): 263 (284); IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1582, 967, 963, 855; NMR: 7.79 τ (s)(3H), 2.8~3.1 τ (m)(3H). Das Produkt erwies sich als identisch mit dem nach der Methode von Dannenberg⁵⁾ aus Cholesta-1,4-dien-3-on (XII) hergestellten 19-Nor-4-methylcholesta-1,3,5(10)-trien (XI).

4-Methylcholesta-1,4,6-trien-3-on (XIII)—Eine Lösung von 1.2 g 4-Methylcholesta-4-en-3-on,¹⁰⁾ 1.2 g Chloranil und 30 mg TsOH in 120 cc Xylol wurde 3.5 Stdn. lang zum Sieden erhitzt, anschließend mit 5%

*7 Alle Schmp. sind nicht korrigiert. Zu den NMR-spektralen Untersuchungen wurde als Lösungsmittel CCl₄ und TMS als der interne Standard verwendet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), dd (Dublett von Dublett), m (Multiplet). Für die Elementaranalysen und IR-Spektralenaufnahmen danken wir den Damen H. Yamanouchi, H. Hayashi und K. Arimoto und Herrn K. Tsuruta in diesem Laboratorium.

*8 Käuflicher Zinkstaub wurde mit 10%-iger HCl, dann mit H₂O und schließlich mit EtOH und Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet.

10) H. J. Ringold, S. K. Malhotra: J. Am. Chem. Soc., 84, 3402 (1962).

NaOH und dann mit H₂O gewaschen. Die erhaltene Lösung wurde mit Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Ausbeute, 1.36 g. Das Produkt wurde 6 Stdn. lang mit 1.03 g DDQ in 16 cc Dioxan zum Sieden erhitzt. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, mit C₆H₆ versetzt, der C₆H₆-Extrakt mit 5% NaOH, H₂O gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abdampfen von C₆H₆ wurde der Rückstand an 30 g Silikagel chromatographiert. Durch Eluieren mit *n*-Hexan-C₆H₆ (4:1) ließ sich das ölige XIII gewinnen. Ausbeute, 600 mg. Es stellte ein öliges Produkt dar, dessen Reinheit durch gaschromatographische Untersuchungen geprüft wurde. $[\alpha]_D^{CHCl_3} + 61.0^\circ$ (c=0.6); IR $\nu_{max}^{CHCl_3} \text{ cm}^{-1}$: 1652, 1630, 1608, 834; UV $\lambda_{max}^{MeOH} \text{ m}\mu$ (ϵ): 227 (1200), 309 (8900); NMR: 3.55 τ (d)(1H, J=10.5 cps), 4.10 τ (d)(1H, J=10.5 cps), 3.71 τ (dd)(1H, J=9.0 und 2.8 cps), 4.30 τ (d)(1H, J=9.0 cps). C₂₈H₄₂O (4-Methylcholesta-1,4,6-trien-3-on (XIII))—Ber.: C, 85.22; H, 10.73. Gef.: C, 84.63; H, 10.77.

19-Nor-4-methylcholesta-1,3,5(10),6-tetraen-3-ol (XIV)—Ein Gemisch von 0.52 g Trienon XIII, 10 g Zn, 20 cc DMF und 0.35 cc H₂O wurde 45 Min. lang zum Sieden erhitzt. Das Filtrat wurde mit C₆H₆ versetzt, mit 5% HCl, mit gesättigter Lösung von NaHCO₃ und dann mit H₂O gewaschen. Nach der üblichen Aufarbeitung ließen sich 0.52 g eines öligen Produktes gewinnen, welches an 30 g Silikagel chromatographiert wurde. Aus der Fraktion von *n*-Hexan-C₆H₆ (6:1) ergaben sich 90 mg XIV. Es kristallisierte sich aus *n*-Hexan. Schmp. 131~132°. IR $\nu_{max}^{NuJol} \text{ cm}^{-1}$: 3600, 3500, 1603, 1579, 1490, 800, 780; UV $\lambda_{max}^{EtOH} \text{ m}\mu$ (ϵ): 261 (Schulter), 268 (11900), 278 (Schulter), 309 (2650).

45 mg XIV wurden mit 10 mg 10% Pd-C katalytisch hydriert und das Hydrierungsprodukt wurde an 3 g Silikagel chromatographisch gereinigt. Dabei ließen sich Kristalle vom Schmp. 120~123° mit *n*-Hexan-C₆H₆ (7:1) eluieren. Ausbeute, 10 mg. Durch Behandlung mit Ac₂O-Pyridin ergab sich Acetat vom Schmp. 137~139°, welches sich nach IR-Spektren und Misch-Schmp. als identisch mit X-Acetat erwies.

2-Methylcholesta-1,4-dien-3-on (XV)—Ein Gemisch von 4.3 g 2 α -Methylcholest-4-en-3-on,¹¹⁾ 4.3 g DDQ und 200 cc Dioxan wurde 25 Stdn. lang zum Sieden erhitzt. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Äther versetzt, und mit 2% NaOH und H₂O nacheinander gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Beim Eindampfen des Lösungsmittels ergaben sich 3.5 g eines öligen Produktes. Bei der chromatographischen Reinigung an 100 g Al₂O₃ ließ sich das XV mit Petroleumäther-C₆H₆ (7:3) eluieren. Ausbeute, 2.45 g. Es kristallisierte sich aus MeOH. Schmp. 107~108°; $[\alpha]_D^{CHCl_3} + 19.5^\circ$ (c=1.1); UV $\lambda_{max}^{EtOH} \text{ m}\mu$ (ϵ): 250 (19000). C₂₈H₄₄O (2-Methylcholesta-1,4-dien-3-on)—Ber.: C, 84.78; H, 11.18. Gef.: C, 84.35; H, 11.16.

Einwirkung von Zink auf 2-Methylcholesta-1,4-dien-3-on (XV)—Ein Gemisch von 200 mg XV, 4 g Zn, 8 cc DMF und 0.14 cc H₂O wurde 45 Min. lang zum Sieden erhitzt. Das Filtrat wurde mit C₆H₆ versetzt und mit 5% HCl, gesättigter NaHCO₃-Lösung und H₂O nacheinander gewaschen. Aus der mit Na₂SO₄ getrockneten Lösung ergaben sich durch Eindampfen im Vakuum 190 mg eines öligen Produktes.

19-Nor-2,4-dimethylcholesta-1,3,5(10)-trien-1-ol (XVIa)—Bei der chromatographischen Reinigung des Produktes (180 mg) an 10 g Silikagel ließ sich das XVIa aus der *n*-Hexan-C₆H₆ (9:1)-Fraktion als öliges Produkt gewinnen. Ausbeute, 50 mg.

Acetat (XVIb): XVIa wurde auf übliche Weise acetyliert und das Produkt an Silikagel chromatographiert. Es kristallisierte sich aus MeOH. Schmp. 88.5~89.5°; IR $\nu_{max}^{CHCl_3} \text{ cm}^{-1}$: 1755, 1600, 1510. XVIb ließ sich auch durch Dienon-Phenol-Umlagerung von XV folgendermaßen gewinnen: Ein Gemisch von 300 mg XV, 25 cc Ac₂O und 0.6 cc 5% AcOH-Lösung von ZnCl₂ wurde über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Zugabe von Eiswasser wurde das Umlagerungsprodukt mit C₆H₆ extrahiert, der Extrakt mit 5% NaOH und H₂O nacheinander gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Eindampfen der Lösung wurde der Rückstand (320 mg) an 10 g Silikagel chromatographiert. Die *n*-Hexan-C₆H₆-Fraktion ergab ein kristallinisches Produkt, welches aus MeOH umkristallisiert wurde. Schmp. 87~89°. Der Misch-Schmp. mit XVIb zeigte auch 87~89°. $[\alpha]_D^{CHCl_3} + 173^\circ$ (c=1.0); UV $\lambda_{max}^{EtOH} \text{ m}\mu$ (ϵ): 270 (520), 279 (440); NMR: 7.80 τ (s)(3H), 7.86 τ (s)(3H), 7.97 τ (s)(3H), 3.11 τ (s)(1H). C₃₀H₄₆O₂ (XVIb)—Ber.: C, 82.13; H, 10.57. Gef.: C, 82.41; H, 10.53.

9,10-Seco-2-methylcholesta-1,3,5(10)-trien-3-ol (XVIII)—Bei der chromatographischen Reinigung der Reaktionsprodukte von XV ließ sich das XVIII aus der nachfolgenden Fraktion von XVI gewinnen; aber das Eluierungsmittel war gleich wie für XVI. Ausbeute, 25 mg. Öl; UV $\lambda_{max}^{MeOH} \text{ m}\mu$ (ϵ): 281 (3600).

XVIII-Acetat: Durch Acetylieren von XVIII entstand ein öliges Produkt, welches sich durch gaschromatographische Untersuchungen als einheitlich erwies. UV $\lambda_{max}^{EtOH} \text{ m}\mu$ (ϵ): 269 (940), 275 (940); $[\alpha]_D^{CHCl_3} + 18.9^\circ$ (c=0.5); NMR: 7.79 τ (s)(6H), 7.97 τ (s)(3H), 3.14 τ (s)(1H), 3.38 τ (s)(1H). C₃₀H₄₈O₂ (XVIII-Acetat)—Ber.: C, 81.76; H, 10.98; O, 7.26. Gef.: C, 81.78; H, 10.84; O, 7.26.

19-Nor-2-methylcholesta-1,3,5(10)-trien-3-ol (XVII)—Bei den chromatographischen Reinigungsversuchen der Reaktionsprodukte von XV ließ sich das XVII als die letzte Fraktion eluieren; aber das Eluierungsmittel war immer gleich, d. h. *n*-Hexan-C₆H₆ (9:1). XVII stellte eine ölige Substanz dar; die Ausbeute betrug 8 mg. UV $\lambda_{max}^{EtOH} \text{ m}\mu$ (ϵ): 267 (Schulter), 277, 287 (Schulter).

XVII-Acetat: Acetylierungsprodukt von XVII ließ sich an Silikagel chromatographisch reinigen und dann aus MeOH umkristallisieren. Schmp. 80~82°. Dasselbe Acetat wurde aus XV mit folgender Methode

11) Y. Mazur, F. Sondheimer: J. Am. Chem. Soc., 80, 5220 (1958).

hergestellt: 1.5 g Dienon XV wurden in Paraffinöl gelöst, und die Lösung durch ein mit Glasstücken gefülltes und vorher auf 600° erhitztes Rohr geleitet. Das erhaltene ölige Produkt wurde durch Chromatographie an 30 g Al₂O₃ gereinigt. Das XVII ließ sich mit C₆H₆ eluieren. Ausbeute, 450 mg. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ m μ (ϵ): 269 (Schulter), 278, 288 (Schulter). Dieses Produkt wurde auf übliche Weise acetyliert, chromatographisch gereinigt und aus MeOH umkristallisiert. Schmp. 82.5~83.5°. Der Misch-Schmp. mit dem obengenannten XVII-Acetat zeigte auch den gleichen Schmp. Die Identität wurde auch durch den Vergleich des IR-Spektrums nachgewiesen. $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{CHCl}_3} + 58.9^\circ$ (c=1.2); UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (ϵ): 270 (1100), 279 (750); NMR: 7.83 τ (s)(3H), 7.97 τ (s)(3H), 3.10 τ (s)(1H), 3.52 τ (s)(1H). C₂₉H₄₄O₂(XVII-Acetat)—Ber.: C, 82.02; H, 10.44. Gef.: C, 82.35; H, 10.37.

19-Nor-2,4-dimethylcholesta-1,3,5(10)-trien (XIX)—200 mg XVI-Acetat wurden in 25 cc 2% KOH-MeOH-Lösung gelöst und die Lösung 30 Min. lang unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde mit 5% HCl sauer gemacht, mit C₆H₆ extrahiert und der Extrakt mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und H₂O nacheinander gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand (196 mg) in 2 cc Pyridin gelöst, mit 10 Tropfen CH₃SO₂Cl versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden durch Filtrieren abgetrennt, wieder in Äther gelöst, mit 5% HCl, gesättigter NaHCO₃-Lösung und H₂O nacheinander gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Durch Abdestillieren von Äther ergaben sich 200 mg XVI-Methansulfonat, die aus Aceton umkristallisiert wurden. Schmp. 165~167°; $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{CHCl}_3} + 128^\circ$ (c=1.5); UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (ϵ): 272 (490), 281 (450).

Eine Lösung von 100 mg XVI-Methansulfonat in EtOH wurde mit Raney-Nickel versetzt und 2 Stdn. lang unter H₂-Atmosphäre zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand an 2 g Silikagel chromatographiert, wobei sich XIX mit Petroleumäther eluierte. Es stellte eine ölige Substanz dar; deren Reinheit ließ sich durch Gaschromatographie nachweisen. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_6\text{H}_6}$ m μ (ϵ): 269 (448), 278 (400); IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CS}_2}$ cm⁻¹: 1610, 853, 827, 750; NMR: 7.74 τ (s)(3H), 7.85 τ (s)(3H), 2.90 τ (d)(1H, J=1 cps), 3.05 τ (d)(1H, J=1 cps). C₂₈H₄₄(19-Nor-2,4-dimethylcholesta-1,3,5(10)-trien)—Ber.: C, 88.35; H, 11.65. Gef.: C, 88.41; H, 11.75.

19-Nor-2-methylcholesta-1,3,5(10)-trien (XX)—Eine Lösung von 117 mg XVII in 1.2 cc Pyridin wurde mit 4 Tropfen CH₃SO₂Cl versetzt und über Nacht stehengelassen. Nach Zugabe von Eiswasser wurde das Methansulfonat mit Äther extrahiert. Aus dem Extrakt ergaben sich nach üblicher Aufarbeitung 120 mg rohen Produktes, das durch Chromatographie an Al₂O₃ gereinigt wurde. XVII-Methansulfonat ließ sich mit C₆H₆ eluieren und aus MeOH umkristallisieren. Schmp. 114~116°; IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1610, 1500, 1370, 1175, 1165, 973. C₂₈H₄₄O₃S (XVII-Methansulfonat)—Ber.: C, 73.04; H, 9.57. Gef.: C, 72.76; H, 9.69.

110 mg XVII-Methansulfonat wurden zusammen mit Raney-Nickel in EtOH 4 Stdn. lang zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand betrug 100 mg. Dieses Produkt wurde an 10 g Al₂O₃ chromatographiert, wobei sich XX mit *n*-Hexan eluierte. Ausbeute, 58 mg. Öl; UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_6\text{H}_6}$ m μ (ϵ): 279 (830); IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1610, 1500, 856; NMR: 7.68 τ (s)(3H), ca 3.8 τ (m)(3H).

2-Methylcholesta-1,4,6-trien-3-on—Ein Gemisch von 300 mg 2 α -Methylcholest-4-en-3-on,⁹⁾ 300 mg Chloranil, 10 mg *p*-TsOH und 30 cc Xylol wurde 3.5 Stdn. lang im Sieden gehalten. Dieses Reaktionsgemisch wurde mit C₆H₆ versetzt, mit 5% NaOH und H₂O nacheinander gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Durch Eindampfen ließ sich ein öliges Produkt gewinnen (290 mg), welches zusammen mit 240 mg DDQ in 4 ml Dioxan weiter 12 Stdn. lang zum Sieden erhitzt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde mit Äther extrahiert und der Extrakt mit 5% NaOH und H₂O nacheinander gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand an 10 g Al₂O₃ chromatographiert. Die *n*-Hexan-C₆H₆-Fraktion (3:2) ergab Kristalle vom Schmp. 130°. Durch Umkristallisieren aus MeOH entstand das Trienon vom Schmp. 131~132°. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (ϵ): 267 (13600), 304 (11000). C₂₈H₄₂O (2-Methylcholesta-1,4,6-trien-3-on)—Ber.: C, 85.22; H, 10.73. Gef.: C, 85.44; H, 10.80.

Zusammenfassung

Es wird die Aromatisierungsreaktion von 2 (oder 4)-Methylcholesta-1,4-dien-3-on mittels Zinkstaub beschrieben. Bei 4-Methylcholesta-1,4-dien-3-on verläuft die reduktive Aromatisierungsreaktion unter Abspaltung der C-C Bindung an C₁₀-C₁₉ oder C₁₀-C₉. Aber bei 2-Methylcholesta-1,4-dien-3-on findet außer der obenerwähnten reduktiven Aromatisierung noch die Dienon-Phenol-Umlagerungsreaktion statt.

(Eingegangen am 17. Dezember 1965)