

[Chem. Pharm. Bull.]
[14(8) 873~877 (1966)]

UDC 547.92.07

117. Hiroko Izawa, Masuo Morisaki, und Kyosuke Tsuda :
Untersuchungen über Steroide. LII.*¹ Aromatisie-
rungsreaktion des geradlinig konjugierten
Dienonsystems mittels Zink.

(Institut für angewandte Mikrobiologie der Universität Tokio*²)

In Fortsetzung unserer Arbeit über die Aromatisierungsreaktion des kreuzkonjugierten Dienonsystems mittels Zink¹⁾ berichten wir in dieser vorliegenden Mitteilung über die Aromatisierungsreaktion des geradlinig-konjugierten Dienonsystems, nämlich Cholest-2,4-dien-1-on, mit demselben Reagens. Zur Synthese des obengenannten Dienons²⁾ ließ sich als Ausgangsmaterial das bekannte Cholest-2-en-1-on (I)³⁾ verwenden. Durch Einwirkung von N-Brombernsteinsäureimid auf I ergaben sich zwei stereoisomere 4-Bromderivate, Isomer A vom Schmp. 121.5~122° und Isomer B vom Schmp. 145~147°, in einer Ausbeute von 37% und 13%.

Die beiden Isomere zeigten in Bezug auf die UV-Absorption keinen merkbaren Unterschied⁴⁾ (siehe dazu auch den experimentellen Teil dieses Berichtes), aber die Protonenresonanzspektren der A-Ring-Protonen ergaben betreffs der Konfigurationsform des an C₄ verknüpften Wasserstoffes den möglichen Beweisgrund, womit sich die Konfiguration des Bromatoms der beiden Isomere vorschlagen ließ.

TABELLE I. Chemische Verschiebungen und Kupplungskonstanten der stereoisomeren 4-Bromcholest-2-en-1-on (IIa und IIb)^{a)}

	C ₂ -H	C ₃ -H	C ₄ -H	C ₁₉ -CH ₃
IIa	4.34 (dd) J _{2,3} =10.2 J _{2,4} = 1.8	3.31 (dd) J _{2,3} =10.2 J _{3,4} = 2.1	5.44 (dt) J _{4,5} =9.0 J _{4,3} =2.1 J _{2,4} =1.8	8.94 (s)
IIb	4.26 (d) J _{2,3} =10.2	3.35 (q) J _{2,3} =10.2 J _{3,4} = 4.6	5.31 (t) J _{4,3} =4.6 J _{4,5} =4.0	8.76 (s)

a) Die Protonenresonanz-Spektren wurden mit einem JNM-60 (Japan Electron Optics Lab.)-Spektrometer in Tetrachlorcholenstoff aufgenommen. Die Signale sind in τ -Werten und die Kupplungskonstanten sind in cps-Werten angegeben und auf TMS als internen Standard bezogen. Für Protonenresonanzspektrale Aufnahmen danken wir herzlichst Fräulein M. Ohnishi vom Staatlichen Institut für Krebskrankheiten (Tokyo).

Dazu kommt zuerst die Kuppelungskonstante der beiden Protonen an C₄ und C₅ in Betracht; denn der Wasserstoff an C₅ besitzt immer seine ursprüngliche axiale α -Lage. Wie in der Tabelle angegeben wird, stellen die Kuppelungskonstanten von C₄-H und

*¹ Mitteil. LI. : Dieses Bulletin., 14, 866 (1966).*² Hongo, Bunkyoku, Tokio (伊沢弘子, 森崎益雄, 津田恭介).

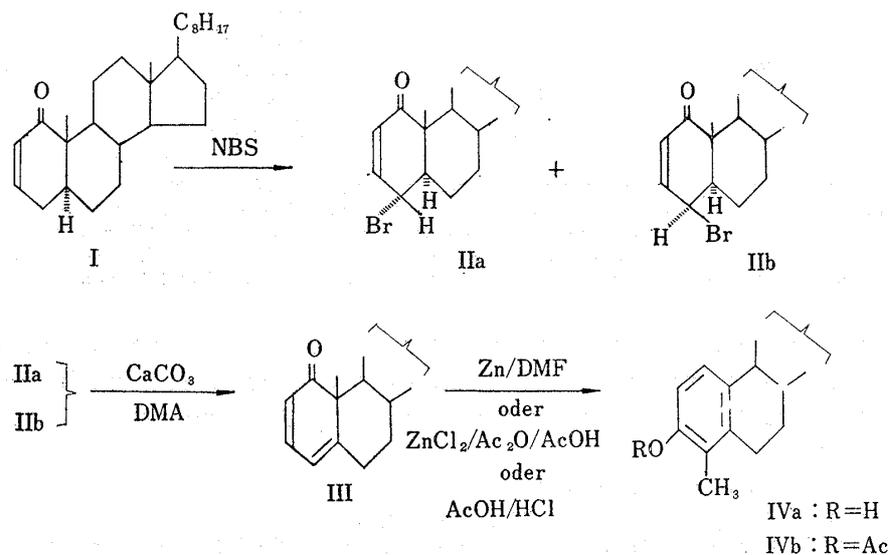
- 1) K. Tsuda, E. Ohki, J. Suzuki, H. Shimizu : Dieses Bulletin, 9, 132 (1961); K. Tsuda, E. Ohki, S. Nozoe : J. Org. Chem., 28, 783, 786 (1963); K. Tsuda, S. Nozoe, Y. Okada : *Ibid.*, 28, 789 (1963); S. M. Sharif, S. Nozoe, K. Tsuda, N. Ikekawa : *Ibid.*, 28, 793 (1963); K. Tsuda, S. Nozoe, T. Tazawa, S. M. Sharif : *Ibid.*, 28, 795 (1963); K. Suzuki, S. Iwasaki : Dieses Bulletin, 11, 405 (1963); S. Iwasaki, K. Tsuda : *Ibid.*, 11, 1034 (1963); K. Tsuda, S. Nozoe, K. Ohata : *Ibid.*, 11, 1265 (1963).
- 2) Vgl. auch A. Bowers, L. H. Knox : Chem. Abstract., 59, 14071h (1963); C. Ganter, F. Greuter, D. Kägi, K. Schaffner, O. Jeger : Helv., 69, 627 (1964).
- 3) C. Djerassi, D. H. Williams, B. Berkoz : J. Org. Chem., 27, 2205 (1962).
- 4) Vgl. auch C. W. Bird, R. C. Cookson, S. H. Dandegaonker : J. Chem. Soc., 1956, 3675.

C_5 -H für Isomer A den Wert von 9 cps und für Isomer B den Wert von 4 cps dar. Daraus ist zu ersehen,⁵⁾ daß die beiden Wasserstoffe an C_4 und C_5 des Isomers A in *trans*-Stellung stehen, d.h., der Wasserstoff an C_4 ist in axialer Lage, die Protonen an C_4 und C_5 des Isomers B hingegen stehen in *cis*-Stellung, d.h., der Wasserstoff an C_4 steht in äquatorialer Lage. Entsprechend verhält es sich bei der Struktur von Isomer A bzw. B, um 4α -Bromcholest-2-en-1-on (IIa) bzw. 4β -Bromcholest-2-en-1-on (IIb).

Dieser Schluß wird noch durch nachfolgend erwähnte Erkenntnisse unterstützt: Das dem Proton an C_2 zugeordnete signal zeigt sich an 4.26τ , zwar durch Kuppelung mit dem C_3 -Proton, als scharfes Dublett bei Isomer B, hingegen erscheint das C_2 -Proton des Isomers A als dublett-dublettes Signal an 4.34τ , d.h., daß es außer mit dem C_3 -Proton ($J=10.2$ cps) noch mit dem C_4 -Proton ($J=1.8$ cps) gekuppelt wird. Diese weittragende allylische Kuppelung entsteht durch Überlappen der Doppelbindung- π -elektronen mit den C_4 -H Bindungselektronen.⁶⁾ Das Signal des 19-Methyl-Protons von Isomer B (8.76τ) verschiebt sich im Vergleich mit I (9.00τ) 14.4 cps zum niedrigeren Feld hin. Diese Tatsache stammt aus der intramolekularen Wechselwirkung⁷⁾ zwischen dem axialen Bromatom an C_4 und der ebenfalls axialen Methylgruppe an C_{10} .

Das IIa bzw. IIb ließ sich durch Einwirkung von Calciumcarbonat und Dimethylacetamid in Cholesta-2,4-dien-1-on (III) überführen.

Was die Struktur von III betrifft, so ließen sich folgende spektrographische Untersuchungen ausführen: III zeigt einerseits im UV-bezw. IR-Spektrum die für das geradlinig-konjugierte Dienonsystem charakteristische Absorption bei $324 m\mu$ (ϵ 5800) bzw. $1661, 1627, 1570$ cm^{-1} , andererseits im Protonenresonanzspektrum von drei olefinischen Protonen stammende Signale. Wenn man III zusammen mit Zinkstaub in wäßrigem Dimethylformamid zum Sieden erhitzt und den Reaktionsverlauf mit UV-spektralen Untersuchungen verfolgt, so verschwindet die ursprüngliche UV-Absorption mit der Zeit und neu erscheint die für Phenol charakteristische Absorption bei $278 m\mu$. Bei der chromatographischen Reinigung des Reaktionsproduktes an Silikagel ergab sich eine phenolische Substanz vom Schmp. $135\sim 136^\circ$ in einer Ausbeute von 30%,



Schema 1.

5) Advances in Org. Chem., Vol. 2, s. 311 (1960) Interscience Publ. N. Y.

6) N. S. Bhacca: "Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry," p. 108 (1964), Holden-Day Inc. San Francisco.

7) D. J. Collins, J. J. Hobbs, S. Sternhell: Tetrahedron Letters, 1963, 197; Y. Kondo, T. Takemoto, K. Yasuda: Dieses Bulletin, 12, 976 (1964).

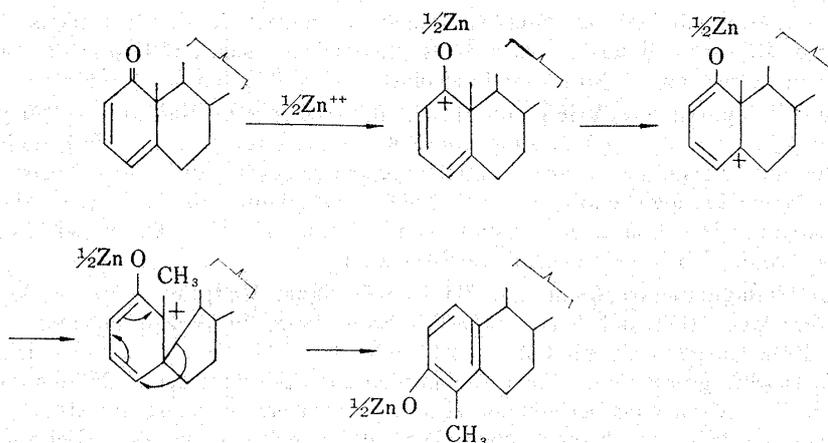
welche leicht dessen Acetat vom Schmp. 140° lieferte, sowie ein aus mindestens 2 Substanzen bestehendes Gemisch in einer Ausbeute von 15%, welches leider nicht getrennt werden konnte.

Auf Grund der Protonenresonanzspektren besitzt dieses Phenol zwei benachbarte Wasserstoffe und eine Methylgruppe auf dem Benzolring. Dessen chemische und physikalische Daten ähnelten dem 19-Nor-4-methylcholesta-1,3,5(10)-trien-3-ol (Va), welches von uns bereits hergestellt und dessen Strukturaufklärung in einer vorangegangenen Mitteilung*¹ beschrieben worden ist. Durch direkten Vergleich erwies sich das Phenol als identisch mit Va.

Va entspricht also dem durch normale Dienon-Phenol-Umlagerung entstehenden Produkt. (Siehe Schema 2). Deshalb haben wir zur Herstellung von Va die andere bekannte Umlagerungsmethode verwendet: nämlich, bei der Einwirkung von Salzsäure-Essigsäure⁸⁾ auf III ergab sich Va in guter Ausbeute; andererseits, durch Einwirkung von Zinkchlorid in Essigsäure-Acetanhydrid⁹⁾ auf III entstand Va-Acetat (Vb) auch in einer guten Ausbeute. Es ist also verständlich, daß bei der obenerwähnten Reaktion von III mittels Zinkstaub das aus Zinkmetall stammende Zinkion als Lewisäure wirksam ist.

Der analoge Reaktionsverlauf des geradlinig-konjugierten Dienons läßt sich in der Mitteilung von Kropp¹⁰⁾ finden, worin berichtet wurde, daß 3,8a-Dimethyl-6,7,8a-tetrahydro-1(5H)naphthalenon durch Säure in 1,4-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol umgewandelt wird.

Wie oben bereits erwähnt worden ist, gelang es uns nicht, das Nebenprodukt durch Chromatographie zu isolieren, deshalb bleibt noch die Frage offen, ob die reduktive Aromatisierung, die bei der Reaktion von kreuzkonjugiertem Dienon mittels Zink oft beobachtet wird,¹⁾ stattfindet und ob die Dienon-Phenol-Umlagerung unter 1,3-Methyl-Wanderung, die man bei der Reaktion von Anhydro- ψ -santoninsäure¹¹⁾ mittels Säure gefunden hat, auch im Fall der Reaktion von III vor sich geht.



Schema 2.

8) A. S. Dreiding, N. J. Pummer, A. J. Tomaszewski: *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 3159 (1953).

9) A. S. Dreiding, A. Voltman: *Ibid.*, **76**, 537 (1954).

10) P. J. Kropp: *Ibid.*, **86**, 4053 (1964).

11) B. B. Woodward, T. S. Singh: *Ibid.*, **72**, 494 (1950); W. G. Dauben, P. D. Hance, W. K. Hayes: *Ibid.*, **77**, 4609 (1955); N. M. Chopra, W. Locker, J. T. Edward, T. B. H. Murry, E. R. Stuart: *J. Chem. Soc.*, **1956**, 1828.

Experimentells*3

4 α - und 4 β -Bromcholest-2-en-1-on (IIa und IIb)—Ein Gemisch von 9.6 g Cholest-2-en-1-on, 6.2 g NBS und 2.8 g Benzoylperoxid in 150 cc CCl₄ wurde 50 Min. lang unter Rühren siedend gehalten. Nach Filtrieren und Eindampfen des Filtrates im Vakuum resultierten 14.5 g öligen Produktes. 1 g des erhaltenen Produktes wurde an 30 g Silikagel chromatographisch gereinigt, wobei sich zuerst das IIa durch Eluieren mit *n*-Hexan-C₆H₆ (15:1) erhalten ließ. Ausbeute, 300 mg. Beim Umkristallisieren aus MeOH wurden Kristalle vom Schmp. 121.5~122° gewonnen; $[\alpha]_D^{17} - 73.5^\circ$ ($c=0.2$, CHCl₃); UV λ_{\max} m μ (ϵ): 223 (8700)(EtOH); 351 (51)(*n*-Hexan); IR $\nu_{\max}^{CS_2}$ cm⁻¹: 1690, 816, 737; NMR: 8.94 τ (s)(3H), 5.44 τ (td)(1H, $J=9.0$ (H₄-H₅), $J=2.1$ (H₄-H₃), $J=1.8$ (H₄-H₂), 4.34 τ (dd)(1H, $J=10.2$ (H₂-H₃), $J=1.8$ (H₂-H₄), 3.31 τ (dd)(1H, $J=10.2$ (H₃-H₂), $J=2.1$ (H₃-H₄)). C₂₇H₄₅OBr (4 α -Bromcholest-2-en-1-on)—Ber.: C, 69.95; H, 9.37. Gef.: C, 69.94; H, 9.31. Wenn man die Eluierung mit *n*-Hexan-C₆H₆ (15:1) weiterführte, so entstand IIb in einer Ausbeute von 110 mg. Es wurde aus EtOH oder MeOH umkristallisiert. Schmp. 146~147°; $[\alpha]_D^{17} + 275^\circ$ ($c=0.18$, CHCl₃); UV λ_{\max} m μ (ϵ): 224 (9500)(EtOH); 350 (62)(*n*-Hexan); IR $\nu_{\max}^{CS_2}$ cm⁻¹: 1687, 824, 740; NMR: 8.76 τ (s)(3H), 5.31 τ (t)(1H, $J=4.0$ (H₄-H₅), $J=4.6$ (H₄-H₃), 4.26 τ (d)(1H, $J=10.2$ (H₂-H₃)), 3.35 τ (dd)(1H, $J=10.2$ (H₂-H₃), $J=4.6$ (H₃-H₄)). C₂₇H₄₅OBr (4 β -Bromcholest-2-en-1-on)—Ber.: C, 69.95; H, 9.37. Gef.: C, 69.88; H, 9.32.

Cholesta-2,4-dien-1-on (III)—13.5 g eines Gemisch von IIa und IIb wurden in 20 cc DMA gelöst und diese Lösung wurde in eine siedende Lösung von 15 g CaCO₃ in 150 cc DMA innerhalb von 5 Min. eingetropt. Die Lösung wurde noch 30 Min. lang unter Rühren siedend gehalten und dann das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde mit Äther versetzt, mit 5% HCl und mit H₂O nacheinander gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (9.8 g) wurde an 20 g Al₂O₃ chromatographiert, wobei sich das III mit *n*-Hexan-C₆H₆ (6:1) eluieren ließ. Ausbeute 2.72 g. Es kristallisierte aus MeOH. Schmp. 100~101°; $[\alpha]_D^{17} - 455^\circ$ ($c=0.26$, CHCl₃); UV λ_{\max}^{EtOH} m μ (ϵ): 324 (5800); IR ν_{\max}^{NaJcl} cm⁻¹: 1661, 1628, 1570, 825; NMR: 8.81 τ (s)(3H), 3.1~4.4 τ (m)(3H). C₂₇H₄₂O (Cholesta-2,4-dien-1-on)—Ber.: C, 84.73; H, 11.08. Gef.: C, 84.80; H, 10.98.

Aromatisierungsreaktion von III mittels Zinkstaub—1 g III wurde in einer Lösung von 29 cc DMF und 0.6 cc H₂O gelöst, mit 20 g Zinkstaub*4 versetzt und 45 Min. lang unter Rühren siedend gehalten. Das Filtrat wurde mit C₆H₆ geschüttelt, der C₆H₆-Extrakt mit 5% HCl, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und mit H₂O nacheinander gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Eindampfen im Vakuum resultierten 0.98 g öligen Substanz. Ein kleiner Teil des Produktes wurde mit Ac₂O und Pyridin acetyliert und das erhaltene Acetat durch Gaschromatographie getestet, womit sich mindestens drei Stoffe nachweisen ließ. Der Hauptteil des Produktes wurde an 30 g Silikagel chromatographiert. Beim Eluieren mit *n*-Hexan-C₆H₆ (20:3) ließen sich zwei Fraktionen erhalten. Die erste Fraktion stellte eine ölige Substanz (150 mg) dar und zeigte im UV-Spektrum die Absorption von 278 m μ . Beim Acetylieren und darauffolgendem Test des erhaltenen Acetates durch Gaschromatographie ließen sich zwei Stoffe nachweisen, jedoch es gelang uns nicht, die beiden Stoffe zu isolieren.

Die zweite Fraktion ergab 300 mg einer amorphen Substanz, die durch Umkristallisieren aus MeOH Kristalle vom Schmp. 132~135° lieferte. Diese Kristalle erwiesen sich auf Grund des Misch-Schmp.-Testes als identisch mit dem bekannten 19-Nor-4-methylcholesta-1,3,5(10)-trien-3-ol*1 (IVa).

Dienon-Phenol-Umlagerungsreaktion von III in nichtwäßrigem Medium—220 mg III wurden in 18 cc Ac₂O gelöst und mit 0.4 cc 5%-iger Lösung von ZnCl₂ in AcOH versetzt. Nach einigen Minuten schied sich das Reaktionsprodukt kristallinisch aus. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht stehengelassen und die abgeschiedenen Kristalle abgetrennt, mit 5% NaOH und dann mit H₂O gewaschen und aus MeOH umkristallisiert. 240 mg. Die erhaltenen Kristalle vom Schmp. 139~141° zeigten bei Misch-Schmp.-Messung mit bekanntem IVa-Acetat (IVb)*1 keine Schmp.-erniedrigung.

Dienon-Phenol-Umlagerungsreaktion von III in wäßrigem Medium—100 mg III wurden zusammen mit 2 cc AcOH, 0.5 cc konz. HCl und 0.2 cc H₂O 6.5 Stdn. lang im Sieden gehalten. Nach Zugabe von Wasser wurde das Reaktionsgemisch mit C₆H₆ geschüttelt, der C₆H₆-Extrakt mit 5% HCl und dann mit H₂O gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Eindampfen von C₆H₆ resultierten 100 mg einer öligen Substanz, deren UV-Spektrum eine Absorption bei 280 m μ zeigte. Durch Acetylierung mittels Ac₂O-Pyridin ergab sich das Acetat, welches sich beim gaschromatischen Test als einheitlich erwies. Beim chromatographischen Reinigen an Al₂O₃ und Eluieren mit C₆H₆-*n*-Hexan (1:1) entstanden Kristalle vom Schmp. 123~132° (50 mg). Diese Kristalle zeigten nach Umkristallisieren aus MeOH einen Schmp. vom 131~133° und der Misch-Schmp.

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

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

mit Na zeigte keine Schmp.-erniedrigung. Deshalb wurde geschlossen, daß die Verseifungsreaktion bei der Chromatographie stattfand und dabei das freie Phenol entstand.

Zusammenfassung

Es wird die Aromatisierungsreaktion von Cholesta-2,4-dien-1-on mittels Zinkstaub beschrieben. Dabei wird bewiesen, daß die Reaktion auf analoge Weise wie die Dienon-Phenol-Umlagerung durch Angriff des Zink-Ions verläuft und schließlich 19-Nor-4-methylcholesta-1,3,5(10)-trien-3-ol ergibt.

(Eingegangen am 17. Dezember 1965)

[Chem. Pharm. Bull.
14(8) 877~883 (1966)]

UDC 581.19 : 547.982.02

118. Hiroaki Matsuda : Studies on the Constituents of the Leaves of *Rhus* and of Some Species of Related Genera in Japan.*¹

(Department of Botany, Faculty of Science, University of Tokyo*²)

Many *Rhus* species have been examined exclusively for tannin materials,¹⁾ and some of them have been known to contain gallotannin, such as Chinese gallotannin in the galls of *Rhus chinensis* MILL. (syn. *R. semialata*) and sumactannin in the dried leaves of various *Rhus* species. From the leaves of Japanese *Rhus*, Ueda and Ukida²⁾ obtained an amorphous tannin, and ellagic acid from *R. trichocarpa* Miq.

Now a crystalline tannin was isolated from the leaves of *R. succedanea* L. (m.p. 202~204°, decomp.). After hydrolysis, it gave each one mol. of glucose, gallic acid and ellagic acid. When methylated, the tannin gave a nonamethyl ether and on hydrolysis it gave trimethyl gallic acid, hexamethoxydiphenic acid and glucose. This tannin was ellagitannin, while lactone rings of ellagic acid were opened and an acid, hexahydroxydiphenyldicarboxylic acid was formed. The carboxyl groups of gallic and diphenyldicarboxylic acid combined with hydroxyl groups of glucose.

Schmidt, *et al.* isolated corilagin (I), a crystalline ellagitannin, m.p. 202~204° (decomp.) from divi-divi³⁾ (dried fruit of *Caesalpinia coriaria*), and myrobalan⁴⁾ (dried fruit of *Therminalia chebula*), and its constitution was determined as 1-galloyl-3,6-hexahydroxydiphenoyl-D-glucose.⁵⁾

The tannin obtained from the leaves of *Rhus succedanea* was quite alike to corilagin. When this tannin was compared directly with corilagin, which was kindly given me by late Dr. O. Th. Schmidt, Heidelberg and isolated from divi-divi, there

*¹ A brief outline of this paper was presented by Dr. Shizuo Hattori in 1961 before the symposium on Phytochemistry, Golden Jubilee Congress, Univ. Hong Kong.

*² Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo (松田弘明).

1) H. Gnamm : "Die Gerbstoffe u. Gerbmittel," Wissenschaftlicher Verlag, Stuttgart (1949); F. N. Howes : "Vegetable Tanning Materials," Butterworths Scientific, London (1953).

2) K. Ueda, I. Ukida : *Kogyo Kagaku Zasshi*, **28**, 156 (1925); **29**, 557 (1926).

3) O. Th. Schmidt, R. Lademann : *Lieb. Ann.*, **571**, 232 (1951).

4) O. Th. Schmidt, D. M. Schmidt : *Ibid.*, **576**, 31 (1952).

5) O. Th. Schmidt, F. Blinn, R. Lademann : *Ibid.*, **576**, 75 (1952); O. Th. Schmidt, D. M. Schmidt : *Ibid.*, **578**, 25 (1952); O. Th. Schmidt, D. M. Schmidt, J. Herok : *Ibid.*, **587**, 67 (1954).