

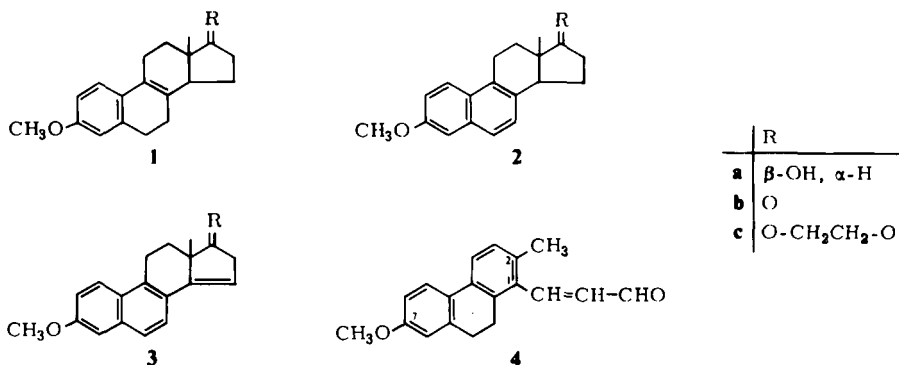
## Notiz zur Dehydrierung von 3-Methoxy-1,3,5(10),8-östra-tetraen-17 $\beta$ -ol

Klaus Junghans

Bereich Pharma Entwicklung der Schering AG, Berlin/Bergkamen,  
D-1000 Berlin 65, Postfach 650311

Eingegangen am 10. Februar 1975

Unter dem Einfluß starker Oxidationsmittel wie Chrom(VI)-oxid<sup>1)</sup> oder Selendioxid<sup>2-5)</sup> werden 3-Methoxy-1,3,5(10),8-östratetraenderivate wie z. B. **1a** oder **b** zu Verbindungen mit aromatischem A,B-Ringskelett (**2**) dehydriert. Steroide vom Typ **2** sind ihrerseits mit Dichlor-dicyaninon (DDC) zu einem Östrahexaen **3** (z. B. **2c**  $\rightarrow$  **3c**) oxidiert worden<sup>6)</sup>.



Im Verlauf anderer Untersuchungen stellte sich heraus, daß **1a** auch unter relativ milden Bedingungen sowohl zu **2a** als auch zu **3a** dehydriert werden kann.

So erhält man bei längerem Stehenlassen einer Lösung von **1a** in *tert*-Butylalkohol an der Luft in Gegenwart von etwas Schwefelsäure das Östrahexaen **3a**, das aus der Lösung ausfällt und durch Filtrieren direkt in ca. 30proz. Ausbeute isoliert werden kann.

Die Geschwindigkeit der Dehydrierung ist hierbei abhängig vom verwendeten Alkohol und nimmt mit zunehmender Kettenlänge und stärkerer Verzweigung zu. Die Anwesenheit von Sauerstoff ist Voraussetzung für den Ablauf der Dehydrierung, da unter Reinstickstoff die schwefelsaure *tert*-Butylalkohol-Lösung von **1a** auch nach acht Tagen noch unverändert bleibt. Durch Zugabe eines Radikalfängers wie z. B. Hydrochinon wird die Reaktion auch in Gegenwart von Luftsauerstoff unterdrückt. Diese Ergebnisse lassen den Ablauf der Dehydrierung über eine Radikalreaktion sehr wahrscheinlich erscheinen.

<sup>1)</sup> T. Miki, K. Hiraga und T. A. Sako, Chem. Pharm. Bull. 13, 1285 (1965).

<sup>2)</sup> T. Miki, K. Hiraga und T. A. Sako, Proc. Chem. Soc. (London) 1963, 139.

<sup>3)</sup> G. A. Hughes und H. Smith, Chem. Ind. (London) 32, 1022 (1960).

<sup>4)</sup> G. H. Douglas, J. M. H. Graves, D. Hartley, G. A. Hughes, B. J. McLoughlin, J. Siddal und H. Smith, J. Chem. Soc. 1963, 5072.

<sup>5)</sup> G. A. Hughes und H. Smith, Chem. Ind. (London) 1960, 1022.

<sup>6)</sup> S. G. Boots und W. S. Johnson, J. Org. Chem. 31, 1285 (1966).

Einen anderen Verlauf nimmt dagegen die Dehydrierung, wenn statt Sauerstoff Wasserstoffperoxid als Oxidationsmittel eingesetzt wird. Bei Einwirkung von 30proz. Wasserstoffperoxid auf eine schwefelsaure *tert*-Butylalkohol-Lösung von **1a** isoliert man **2a** als einziges kristallines Produkt in ca. 10proz. Ausbeute.

Die Dehydrierung von **1a** mit DDC verläuft in Analogie zu den Ergebnissen mit anderen Steroiden<sup>6-8)</sup> unter Öffnung des D-Ringes, wobei das Dihydrophenanthrenderivat **4** isoliert werden kann.

Für Aufnahme und Deutung der Spektren sei Herrn Dr. G.-A. Hoyer (Schering AG) herzlich gedankt.

## Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Perkin-Elmer Differential-Scanning-Calorimeter 1B bestimmt und sind korrigiert. Die NMR-Spektren wurden in ca. 0,2 M Lösungen in CDCl<sub>3</sub> mit dem Varian HA 100 (Tetramethylsilan als innerer Standard), die IR-Spektren in KBr mit dem Perkin-Elmer Modell 621 und die UV-Spektren in Methanol mit dem Cary Modell 14 aufgenommen.

*3-Methoxy-1,3,5(10),6,8-östrapentaen-17 $\beta$ -ol (2a)*: 3,0 g *3-Methoxy-1,3,5(10),8-östratetraen-17 $\beta$ -ol (1a)* in 75 ml *tert*-Butylalkohol wurden mit 2,5 ml konz. Schwefelsäure und 3,0 ml 30proz. Wasserstoffperoxid versetzt. Nach 9tägigem Stehenlassen bei 20–25°C wurde die gelborangefarbene Lösung in ca. 500 ml Eiswasser gegeben und nach 2 h filtriert. Der Rückstand lieferte aus Methanol 0,32 g (11%) **2a** als farblose Kristalle vom Schmp. 150,2°C (Lit.-Schmp. 149–150°C<sup>9)</sup>, nach Misch-Schmp. und Vergleich der spektroskopischen Daten identisch mit authent. Material.

*3-Methoxy-1,3,5(10),6,8,14-östrahexaen-17 $\beta$ -ol (3a)*: 3,0 g **1a** in 150 ml *tert*-Butylalkohol wurden mit 5 ml konz. Schwefelsäure versetzt und bei 20–25°C ein schwacher Luftstrom durch die Lösung gesaugt. Nach 3 Tagen wurde von den ausgefallenen Kristallen filtriert, mit wenig kaltem Äthanol nachgewaschen und getrocknet: 0,95 g **3a**, blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 123,5°C, aus Methanol farblose Prismen vom Schmp. 180,0°C (Lit.-Schmp. 187–190°C<sup>10)</sup>). Aus der Mutterlauge konnte nach weiterem Durchleiten von Luft und Filtrieren noch 0,19 g **3a** (insges. 39%) gewonnen werden.

IR: 3400 (OH), 1615, 1595, 1560, 1502 (C=C), 1242 cm<sup>-1</sup> (C=C–O). – UV:  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) 246 (35600), 255 (46800), 264 (46600), 283 (13200), 293 (17900), 305 (17300), 337 (1640), 354 nm (1290). – NMR:  $\delta$  = 7,89 ppm (d,  $J$  = 9 Hz, 1-H), 7,60, 7,48 (d,  $J$  = 9 Hz, 6-H, 7-H), 5,93 (t,  $J$  = 2,5 Hz, 15-H), 4,15 (dd,  $J$  = 9 und 8 Hz, 17-H), 3,88 (s, Ar–OCH<sub>3</sub>), 1,03 (s, 18-H).

C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> (280,4) Ber. C 81,39 H 7,19 Gef. C 81,30 H 7,10 Mol.-Masse 280 (MS)

*3-(7-Methoxy-2-methyl-9,10-dihydro-1-phenanthryl)acrolein (4)*: 1,0 g **1a** in 60 ml Dioxan wurden unter Rühren bei 20°C innerhalb von 10 min tropfenweise mit einer Lösung von 2,8 g Dichlor-dicyanichinon in 20 ml Dioxan versetzt. Nach 3 h wurde vom ausgefallenen Hydrochinon abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingengt. Aus dem Rückstand erhielt man durch präparative DC (Kieselgel, zweimaliges Entwickeln mit Cyclohexan/Aceton 9:1) und Kristallisation aus Äthanol 0,39 g (40%) **4** in farblosen Kristallen vom Schmp. 136,3°C.

<sup>7)</sup> H. Dannenberg, *Synthesis* 1970, 74.

<sup>8)</sup> A. Bodenberger und H. Dannenberg, *Chem. Ber.* 104, 2389 (1971).

<sup>9)</sup> W. E. Bachmann und A. S. Dreiding, *J. Amer. Chem. Soc.* 72, 1323 (1950).

<sup>10)</sup> D. K. Banerjee, S. Chatterjee, C. N. Pillai und M. V. Bhatt, *J. Amer. Chem. Soc.* 78, 3769 (1956).

IR: 3041, 3003 (C=CH), 2750 (CHO), 1680 (CHO), 1613, 1592, 1582, 1504 (C=C), 1277  $\text{cm}^{-1}$  (C=C-O). – UV:  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) 213 (39400), 281 (34900), Schulter 289 nm (31700). – NMR:  $\delta$  = 9.75 ppm (d,  $J$  = 8 Hz, CHO), 7.72 (d,  $J$  = 16 Hz, HC=C-C=O), 7.60 (d,  $J$  = 8 Hz, 4-H, 5-H), 7.15 (d,  $J$  = 8 Hz, 3-H), 6.83 (dd,  $J$  = 8 und 2.5 Hz, 6-H), 6.77 (m,  $w_{1/2}$  = 2.5 Hz, 8-H), 6.29 (dd,  $J$  = 16 und 8 Hz, HC=CH-CHO), 3.82 (s, Ar-OCH<sub>3</sub>), 2.36 (s, Ar-CH<sub>3</sub>).

C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (278.4) Ber. C 81.99 H 6.52 Gef. C 81.83 H 6.63

[56/75]

© Verlag Chemie, GmbH, D-6940 Weinheim, 1975 – Printed in Germany.

Verantwortlich für den Inhalt: Prof. Dr. Hans Musso, Karlsruhe. Redaktion: Dr. Hermann Zahn, München. Verantwortlich für den Anzeigenteil: H. Both, Verlag Chemie, GmbH (Geschäftsführer Jürgen Kreuzhage und Hans Schermer), D-6940 Weinheim, Pappelallee 3, Postfach 1260/1280 – Telefon (06201)14031, Telex 465516 vchwh d. Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, daß solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Vielmehr handelt es sich häufig um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind. – Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. – All rights reserved (including those of translation into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form – by photoprint, microfilm, or any other means – nor transmitted or translated into a machine language without the permission in writing of the publishers. – Von einzelnen Beiträgen oder Teilen von ihnen dürfen nur einzelne Vervielfältigungsstücke für den persönlichen und sonstigen eigenen Gebrauch hergestellt werden. Jede im Bereich eines gewerblichen Unternehmens hergestellte oder benutzte Kopie dient gewerblichen Zwecken gem. § 54 (2) UrhG und verpflichtet zur Gebührenzahlung an die VG Wissenschaft GmbH, D-6000 Frankfurt/Main 1, Großer Hirschgraben 17/21, von der die einzelnen Zahlungsmodalitäten zu erfragen sind. Die Weitergabe von Vervielfältigungen, gleichgültig zu welchem Zweck sie hergestellt werden, ist eine Urheberrechtsverletzung. – Preis jährlich DM 540, – zuzügl. Versandgebühren; Einzelheft DM 58, – (In diesen Preisen sind 5,5% Mehrwertsteuer enthalten.) Die Bezugsbedingungen für die Mitglieder der Gesellschaft Deutscher Chemiker werden auf Anfrage von der Geschäftsstelle, 6 Frankfurt 90, Carl-Bosch-Haus, Varrentrappstraße 40–42, Postfach 900440, mitgeteilt. – Abbestellungen nur bis spätestens 8 Wochen vor Ablauf des Kalenderjahres, Gerichtsstand und Erfüllungsort Weinheim/Bergstr. – Lieferung erfolgt auf Rechnung und Gefahr des Empfängers.

In der Zeitschrift werden keine Rezensionen veröffentlicht; zur Besprechung eingehende Bücher werden nicht zurückgesandt.

Erscheint monatlich. – Druck: Werk- und Feindruckerei Dr. Alexander Krebs, Hemsbach/Bergstr.