

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 263. Mitt.: HEINZ KAUFMANN, W. WEHRLI & T. REICHSTEIN, *Helv.* **48**, 65 (1965).
 [2] F. THUDIUM, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **42**, 1 (1959).
 [3] V. ARREGUINE & P. E. PASQUALIS, *Rev. Univ. nac. Cordoba* **32**, 439 (1945); M. PESEZ, *Ann. pharmac. franç.* **10**, 104 (1952).
 [4] H. KILIANI, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **63**, 2866 (1930), Ausführung nach [5].
 [5] P. R. O. BALLY, K. MOHR & T. REICHSTEIN, *Helv.* **34**, 1740 (1951).
 [6] C. MANNICH & G. SIEWERT, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **75**, 737 (1942).
 [7] C. A. GROB & D. A. PRINS, *Helv.* **28**, 840 (1945).
 [8] M. T. KRAUSS, Diss. Basel 1959.
 [9] W. KLYNE, *Biochem. J.* **47**, xli (1950).
 [10] H. MUHR, A. HUNGER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **37**, 403 (1954).
 [11] O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **34**, 108 (1951); H. HEGEDÜS, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **36**, 357 (1953); F. KAISER, *Chem. Ber.* **88**, 556 (1955).
 [12] D. L. KEDDE, Diss. Leiden 1946; *Pharmac. Weekbl.* **82**, 741 (1947).
 [13] M. L. LEWBART, W. WEHRLI & T. REICHSTEIN, *Helv.* **46**, 505 (1963).
 [14] R. BERTHOLD, Diss. Basel 1962 und spätere Publikation.
 [15] H. KILIANI, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **24**, 1367 (1913).
 [16] R. G. CURTIS, Sir I. HEILBRON, E. R. H. JONES & G. F. WOODS, *J. chem. Soc.* **1953**, 457; Ausführung nach M. S. RAGAB, H. LINDE & K. MEYER, *Helv.* **45**, 474 (1962).
 [17] G. R. DUNCAN, *J. Chromatography* **8**, 37 (1962).
 [18] F. HUNZIKER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **28**, 1472 (1945).
 [19] J. A. MOORE, *Helv.* **37**, 659 (1954).
 [20] A. HUNGER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **33**, 76 (1950).
 [21] C. JUSLÉN, W. WEHRLI & T. REICHSTEIN, *Helv.* **45**, 2285 (1962); *ibid.* **46**, 117 (1963).
 [22] S. M. PARTRIDGE, *Nature* **164**, 443 (1949).
 [23] A. RHEINER, A. HUNGER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **35**, 687 (1952).
 [24] HEINZ KAUFMANN, P. MÜHLRADT & T. REICHSTEIN, im Druck.
 [25] M. T. KRAUSS, HERB. JÄGER, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *J. Chromatography* **3**, 63 (1960).

8. Allyl-*para*-dienone durch direkte Allylierung von Phenolen [1]

von R. Barner, A. Boller, J. Borgulya, E. G. Herzog,
 W. von Philipsborn, C. von Planta, A. Fürst und H. Schmid

(12. XI. 64)

Phenoxid-Ionen als ambidente Partikel lassen sich mit reaktiven Alkylhalogeniden (Allyl- und Benzylhalogenide) je nach den Reaktionsbedingungen bevorzugt entweder am Sauerstoff oder am Kohlenstoff alkylieren [2]. In stark polaren, keine oder nur schwache Wasserstoffbrücken-Bindungen gebenden Lösungsmitteln (Dimethylformamid, Methanol, Äthanol und andere mehr) liefert Natriumphenolat beispielsweise praktisch ausschliesslich den Allyläther, während in unpolaren Lösungsmitteln (Äther, Benzol) neben dem Äther vor allem *o*-Allylphenol resultiert. In Wasser, Phenol und fluorierten Alkoholen, die starke Wasserstoffbrückenbindungen geben können, wird ebenfalls – im Ausmass von 40–75% – C-Alkylierung beobachtet. Im Gegensatz zur Reaktion in unpolaren Medien treten hier *o*- und *p*-allylierte Phenole auf [2b], wobei das *para*-Isomere bevorzugt ist. Sehr hohe Drucke (5000–7000 at) begünstigen die *p*-Allylphenolbildung auf Kosten der Sauerstoffallylierung [3].

Bei allen diesen Reaktionen handelt es sich wahrscheinlich um Substitutionen vom S_N2 -Typ. Faktoren, die für die dirigierende Rolle des Reaktionsmediums von Bedeutung sind, wurden mehrmals diskutiert [2].

Orientierende Beobachtungen zeigen ferner, dass substituierte Allylbromide, die im Vergleich zum unsubstituierten Allylbromid eine höhere S_N2 -Reaktivität (vgl. [4]) und damit eine geringere Selektivität besitzen, ebenfalls zu einer Vergrößerung des C/O-Alkylierungsverhältnisses führen. Während Allylbromid mit Natriumphenolat in 40-proz. Alkohol ein Produkt liefert, das 81% Äther, 6,5% *o*-Allylphenol und 5,2% *p*-Allylphenol enthält [2b], erhält man mit Crotylbromid ein Gemisch, das aus 61% Äther, 13% *o*-Crotylphenol und 26% *p*-Crotylphenol zusammengesetzt ist. Mit α,γ -Dimethyl- und γ,γ -Dimethylallylbromid fällt der Ätheranteil auf 19–36% (Tabelle 1). Mit 40-proz. Alkohol als Lösungsmittel wird im Gegensatz zu reinem Wasser das Auftreten von höher allylierten Verbindungen weitgehend unterdrückt.

Wir haben früher gezeigt [2b], dass auch die Umsetzung von freiem Phenol in wässriger Lösung mit Allylbromid in Gegenwart von Silbersalzen¹⁾ vornehmlich zu Allylierung am Kohlenstoff führt. Nun haben wir festgestellt, dass in Gegenwart von Silbercarbonat auch in Benzollösung zur Hauptsache Kohlenstoff-Allylierung auftritt²⁾ (C/O \sim 5,2) (Tabelle 1). Dieser Befund trifft auch für γ,γ -Dimethylallylbromid zu (Tabelle 1). Das bei der Reaktion in Wasser für Allylbromid und γ,γ -Dimethylallylbromid bei \sim 0,7 bzw. 0,4 liegende *ortho/para*-Verhältnis nähert sich mit Werten von \sim 1,6 bzw. \sim 1 in Benzol dem rein nach statistischen Gesichtspunkten zu erwartenden Wert 2 an. Offenbar werden in wässrigem Medium die *o*-Stellungen im Phenol durch die Solvathülle des phenolischen Sauerstoffatoms etwas abgeschirmt [3]³⁾.

Für die Bereitung der säureempfindlichen Allyl-*para*-dienone aus *p*-alkylierten Phenolen kommen, nach dem bisher Gesagten, vor allem zwei Möglichkeiten in Frage⁴⁾:

1. *Methode A*: Umsetzung des Natriumsalzes in Wasser (bzw. wässrigem Alkohol) mit Allylbromid (bzw. γ,γ -Dimethylallylbromid).
2. *Methode B*: Umsetzung des freien Phenols mit Allylbromiden in Gegenwart von Silbercarbonat in Wasser⁵⁾.

Eine «1 M» wässrige Suspension von *p*-Kresol ergab mit Silbercarbonat und 1,1 Mol. Allylbromid unter Rühren bei 10–15° etwa 30% Neutralteile. Durch Chromatographie liessen sich daraus neben *p*-Tolyl-allyläther (8%) 4-Allyl-4-methyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on (I) (5%), 2,4-Diallyl-4-methyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on (II) (6%) und

1) Mit anderen, benzollöslichen Silbersalzen ($AgBF_4$, $AgClO_4$) tritt starke Harzbildung ein. Auch bei Allylierungen in wässrigen Lösungen ist Silbercarbonat dem Silbernitrat vorzuziehen, damit Nebenreaktionen (Nitrierung, Umlagerung) eingeschränkt werden.

2) Ähnliche Resultate erhält man mit Pentan oder Cyclohexan als Lösungsmittel.

3) Die Allylierungsreaktionen in Gegenwart von Silbersalzen sind viel zu wenig untersucht worden, als dass man genauere Aussagen über ihren Mechanismus machen könnte. In diesem Zusammenhang sei noch auf die direkte Alkylierung von Phenolen durch Phenolyse von reaktiven Alkylhalogeniden (α,γ - und γ,γ -Dimethylallylbromid, *t*-Butylchlorid, α -Phenyläthylchlorid, Triphenylmethylchlorid) hingewiesen. Vgl. [5].

4) *Ortho*-Dienone werden durch Alkylierung von Salzen *ortho*-substituierter Phenole mit Allyl- und Benzylhalogeniden in unpolaren Medien (Benzol, Toluol) erhalten: vgl. [2c] und die dort angegebene Literatur.

5) In wässrigem Alkohol reagiert das Allylhalogenid bevorzugt mit dem Alkohol selbst.

Tabelle 1. Reaktionen von Natriumphenolat und Phenol mit Allylbromiden (20°; $c = 1,05M$) (vgl. ^{a)} und b))

Allylbromid R-Br	Lösungsmittel	Gesamt- ausbeute ^{c)} in %	Einzelausbeuten in % der Gesamtausbeute				
			Phenyl- allyläther	<i>o</i> -Allylphenol	<i>p</i> -Allylphenol	Dialkylierte neutral Phenole	
Natriumphenolat							
γ,γ -Dimethylallyl	85-proz. Alkohol	77	79,0	8,8	7,8	3,2	1,2
γ,γ -Dimethylallyl	40-proz. Alkohol	69	36,0	31,8	27,9	2,0	2,3
γ,γ -Dimethylallyl	Wasser ^{d)}	72	20,9	23,4	33,5	19,2	3,0
α,γ -Dimethylallyl	40-proz. Alkohol	47,5	18,5	31,4	50,1	Spuren	Spuren
Crotyl ^{e)}	40-proz. Alkohol	91,5	61	13	26	Spuren	Spuren
Phenol							
γ,γ -Dimethylallyl	Wasser mit 1 Äquiv. Ag_2CO_3 ^{d)}	61,5	17,1	17,8	46,0	15,9	3,20
γ,γ -Dimethylallyl	Benzol/Pentan 4:1 mit 1 Äquiv. Ag_2CO_3	55	24,5	33,1	32,3	4,5	5,6
Allyl	Benzol mit 1 Äquiv. Ag_2CO_3	47,4	10,0	39,0	24,4	6,1	20,5

^{a)} Die Reaktionen wurden unter Rühren ausgeführt, bei den Silbersalz-katalysierten Reaktionen mit einem Vibromischer.

^{b)} Die Ausbeutezahlen sind relative Molprozentage. Die mono-alkylierten Produkte wurden gas-chromatographisch analysiert (Ionisations-Detektor), nachdem sie jeweils aus dem Phenolteil und aus dem Neutralteil durch Destillation bei 11 Torr abgetrennt worden waren. Die Gas-Chromatogramme wurden mit Hilfe eines Scheibenrollplanimeters ausgewertet. Die Bestimmung der dialylierten Produkte erfolgte durch Abdestillieren der Monoallylierungsprodukte bei 11 Torr, so dass die angegebenen Werte keine grosse Genauigkeit beanspruchen.

^{c)} Bezogen auf eingesetztes Allylbromid.

^{d)} Teilweise heterogen in bezug auf Allylbromid.

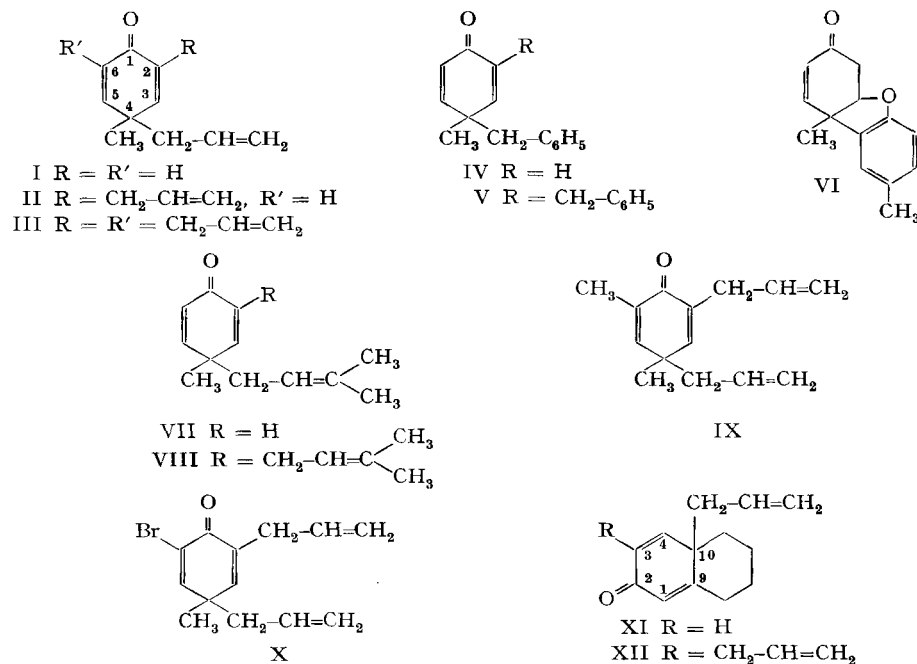
^{e)} Die Verbindungen enthalten ca. 10% der entsprechenden α -Methylallylisomeren.

2,4,6-Triallyl-4-methyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on (III) (4%) abtrennen⁶⁾. Die Konstitution der Dienone folgt aus ihren UV.- und IR.-Spektren (Tabelle 2), den später zu diskutierenden NMR.-Spektren (Tabelle 3), sowie aus dem Verlauf ihrer thermischen Umlagerungen [6]: von I zu 2-Allyl-4-methyl-phenol, von II zu 2,6-Diallyl-4-methyl-phenol. Die Dienone I und II gaben mit dem BRADY-Reagens kristallisierte 2,4-Dinitrophenylhydrazone (Tabelle 2); einzig aus 2,4,6-Triallyl-4-methyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on (III) erhielt man unter Standardbedingungen kein Derivat.

Aus der unter ähnlichen Bedingungen mit Benzylchlorid und Silbercarbonat vorgenommenen Umsetzung von *p*-Kresol resultierte das bei 85–86° schmelzende 4-Benzyl-4-methyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on (IV) neben dem öligen 2,4-Dibenzyl-4-methyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on (V) (Tabelle 2). Mit Benzylbromid erhielt man ein sehr komplexes Reaktionsgemisch, aus dem sich eine kleine Menge «PUMMERER's Keton» (VI) [7] isolieren liess; diese Verbindung entstand in 10–15% Ausbeute auch beim Behandeln einer wässrigen *p*-Kresollösung mit Silberoxid bei Raumtemperatur.

Nach der Methode A hat man ferner aus *p*-Kresol die öligen γ,γ -Dimethylallyldienone VII (14%) und VIII (1%) hergestellt (Tabelle 2). Das Dienon VII ist wenig stabil: schon beim Stehen, rascher beim gelinden Erwärmen, erleidet es neben einer geringen Spaltung (u. a. zu *p*-Kresol) eine CLAISEN-Umlagerung zu 2-(α,α -Dimethylallyl)-4-methyl-phenol⁷⁾.

Formelschema 1



⁶⁾ Die gewählten Reaktionsbedingungen sind für keines der beschriebenen Dienone optimal; die Bildung der Di- und Triallyldienone lässt sich bei Verwendung eines starken Überschusses von *p*-Kresol weitgehend unterdrücken.

⁷⁾ Mit dem BRADY-Reagens erhält man kein 2,4-Dinitrophenylhydrazon, offenbar weil VII eine sehr rasche Dienon-Phenol-Umlagerung erleidet.

Tabelle 2. *Physikalische Daten der Dienone I–XII und ihrer Dinitrophenylhydrazone*

Dienon Smp.	UV.-Absorption		IR.-Absorption			2,4-Dinitrophenylhydrazon	
	λ_{max} (96-proz. C ₂ H ₅ OH)	(ϵ)	λ_{max}	a)		Smp.	λ_{max} (96-proz. C ₂ H ₅ OH)
I	—	239 nm (13 840)	5,98	6,11	6,21 μ	104°	388 nm (32 980)
II	—	241 nm (11 840)	5,98	6,07	6,18 μ	89–90°	391 nm (32 000)
III ^{b)}	—	246 nm (\sim 10 700) ^{b)}	5,99	6,07	μ		
IV	85–86°	235 nm (13 200)	5,99	6,12	6,23 μ	124–125°	390 nm (33 250)
V	—	238 nm (10 080)	5,99	6,08	6,23 μ		
VII	—	235 nm (13 100)	5,99	6,12	6,22 μ		
VIII	—	236 nm (10 950)	6,00	6,08	6,19 μ		
IX	—	246 nm (11 180)	5,98	6,08	μ		
X	—	254 nm (10 570)	5,99	6,09(m)	6,22 μ		
XI	49,5–50,5°	245 nm (13 720)	6,02	6,13	6,21 μ	115–116,5°	395 nm (33 400)
XII	—	247 nm (\sim 12 290)	5,99	6,11	6,21 μ	106–107°	395 nm (32 130)

a) Die IR.-Spektren wurden in CCl₄-Lösung aufgenommen, mit Ausnahme der Verbindung XII, die als Film gemessen wurde; alle Verbindungen, ausgenommen IV und V, zeigen terminale Vinylabsorption.

b) Nicht völlig rein erhalten (vgl. experimentellen Teil).

Die Ausbeute an *para*-Dienon steigt beim Einsatz von höher alkylierten Phenolen. So gab 2,4-Dimethyl-6-allyl-phenol nach der Methode B mit Allylbromid in ca. 28% Ausbeute das ölige 2,4-Diallyl-4,6-dimethyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on (IX) (Tabelle 2).

Elektronenziehende Substituenten erschweren erwartungsgemäss die C-Allylierung: 2,6-Dichlorphenol lieferte mit Allylbromid weder als Natriumsalz in Benzol noch nach Methode B ein *ortho*-Dienon. Aus 2-Brom-4-methyl-6-allyl-phenol entstand nach Methode B das *p*-Dienon X (Tabelle 2) in einer Ausbeute von nur 2,6%.

Wir stellten uns die Frage, ob sich geeignete, mehrkernige Phenole derart alkylieren liessen, dass dabei die anguläre Stellung besetzt wird. Durch den Verlauf der Umsetzung von 5,6,7,8-Tetrahydronaphthol-(2) mit Allylbromid nach der Methode B liess sich die Frage positiv beantworten: in geringer Ausbeute erhielten wir das Dienon XI (vom Smp. 49,5–50,5°) neben dem (nicht ganz reinen) Diallyldienon XII.

Die *Protonenresonanz-Spektren* der Dienone I–XI bestätigen in vollem Umfang die angegebenen Strukturen. Ihre Interpretation stützt sich einerseits auf eine sorgfältige Analyse des Protonenspektrums von I, II und X, welche die chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten aller kernständigen Vinylprotonen lieferte⁸⁾ [8] und den Ort der Substitution des Dienonringes abzuleiten gestattet. Andererseits folgt die Unterscheidung von mono-, di- und triallylierten bzw. benzylierten Produkten auch aus den verschiedenen Resonanzpositionen der mono-allylischen ($-\text{CH}_2-\overset{|}{\text{C}}=$; $\delta = 2,2\text{--}2,7$) und diallylischen ($=\overset{|}{\text{C}}-\text{CH}_2-\overset{|}{\text{C}}=$; $\delta = 2,9\text{--}3,5$) Methylenprotonen und den relativen Flächen dieser Signale. Eine Zusammenstellung dieser NMR.-Daten und ihre vollständige Zuordnung ist in Tab. 3 gegeben.

Die Übertragung der Methode A (Allylierung des Alkalisalzes in wässriger Lösung) auf Steroide mit aromatischem Ring A, wie Östron, Östradiol und andere mehr,

⁸⁾ Die Analyse dieser Spektren [8] wird in einer folgenden Mitteilung beschrieben: W. von PHILIPSBORN, T. MABRY, R. BARNER, J. BORGULYA & G. SASSU, Helv. (in Vorbereitung).

ergab unter Desaromatisierung des Ringes A⁹⁾ 10-Allylsteroid vom Typus XIII, die in Ausbeuten von 5–10% durch Chromatographie isoliert werden konnten (Formelschema 2 und Tabelle 4). Unseres Wissens ist dies der erste Fall der direkten Einführung einer Kohlenstoffkette in die relativ gehinderte Stellung 10 des Steroidgerüsts¹⁰⁾. Neben den Verbindungen XIII a–e isolierte man auch die Allyläther der entsprechenden Ausgangsphenole [12a], sowie die Diallyl-*para*-dienone XIV (a und b) und die Diallyl-*ortho*-dienone XV (a und b) neben den Diallylphenolen XVI (a und b) [12b, c].

Durch Verwendung von γ,γ -Dimethylallylbromid gelang auch die Darstellung der dem Dienon XIII b entsprechenden γ,γ -Dimethylallyl-Verbindung XIII f in 7,2% Ausbeute.

Die Konstitution der aufgeführten Steroid-Dienone folgt aus ihren physikalischen Daten (Tabellen 3 und 4¹¹⁾) und thermischen Umlagerungen [12a–c]: Aus XIII a entsteht ein Gemisch von 2- und 4-Allylöstron (identisch mit den Produkten aus der thermischen Umlagerung von Östron-allyläther); aus XIV a und XV a gleicherweise 2,4-Diallylöstron (XVI a), während sich aus XIV b und XV b 2,4-Diallylöstradiol (XVI b) bildet. Die Verbindung XIII a gab ferner ein bis-Dinitrophenylhydrazon und das 3-Monoderivat (IR.: Fünfringcarbonyl-Bande bei 5,79 μ) mit einem $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}} = 395 \text{ nm}$ ($\epsilon = 29130$) und $[\alpha]_{589} = +266^\circ$ (Alkohol)¹²⁾. Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon von XIII b zeigt $[\alpha]_{589} = +253^\circ$ (Alkohol). Vergleichsweise zeigt das 2,4-Dinitrophenylhydrazon von Androsta-1,4-dien-3-on-17 β -ol, $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}} = 395 \text{ nm}$ ($\epsilon = 33160$) und $[\alpha]_{589} = +184^\circ$ (Alkohol)¹²⁾. Die Stellung der zweiten Allylgruppe in den Diallyl-*para*-dienonen XIV a und b folgt aus den NMR.-Spektren (Tab. 3). XIV a (in CDCl₃) und XIV b (in CCl₄) zeigen je 2 Dienonprotonen als AB-Systeme mit einer vicinalen Kopplung von 10,0–10,5 Hz sowie die komplexen Signale von 6 weiteren Vinylprotonen zweier Allylreste. In beiden Spektren finden sich ferner die Signale zweier Methylenprotonen in dem Bereich von 3,0–3,4 ppm, welche jeweils einer doppelt allylischen Methylengruppe zuzuordnen sind (vgl. Seite 98). Hieraus folgt, dass in beiden Verbindungen einer der zwei Allylreste an einer Doppelbindung und der andere an einem gesättigten Kohlenstoff-Atom (C-10) haften muss. Aus dem Vorliegen eines AB-Spektrums mit $J_{AB} = 10 \text{ Hz}$ für die beiden Dienonprotonen ergibt sich deren vicinale Stellung in C-1 und C-2 und damit die 4-Stellung des an der Doppelbindung haftenden Allylrestes in XIV a und b.

Als Beispiel für die *ortho*-Dienone XV zeigt das NMR.-Spektrum von XV b das Vorliegen *zweier* monoallylischer Methylengruppen sowie eines AB-Systems ($J_{AB} \approx 10 \text{ Hz}$) zweier vicinaler Dienonprotonen (H–C (1) und H–C (2)), woraus die 4-Stellung *beider* Allylreste folgt. Auch die grosse Ähnlichkeit der UV.- und IR.-spektroskopischen Daten von XV a und XV b mit denen von 4,4-Diacetoxy- $\Delta^{1,5(10)}$ -östradien-3,17-dion [13] steht hiermit in Einklang.

⁹⁾ Die Reaktion stellt sozusagen ein Gegenstück zu der von INHOFFEN [10] aufgefundenen Aromatisierungsreaktion dar, z. B.: Androsta-1,4-dien-3-on-17 β -ol \xrightarrow{A} Östradiol.

¹⁰⁾ Versuche zur Alkylierung von phenolischen Steroiden mit Hilfe der abnormen REIMER-TIEMANN-Reaktion scheinen erfolglos verlaufen zu sein: WYNBERG & JOHNSON [11].

¹¹⁾ Androsta-1,4-dien-3,17-dion zeigt $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}} = 244 \text{ nm}$ ($\epsilon = 15696$) und im IR. (CHCl₃) Banden bei 5,79; 6,00; 6,14 μ ; $[\alpha]_{589} = +101^\circ$ (Dioxan).

¹²⁾ Wert aus der RD.-Kurve.

Tabelle 3. NMR.-Daten a)

Nummer der Verbindung	C(1)-H ^{b)}	C(2)-H	C(3)-H	C(4)-H	C(5)-H	C(6)-H	Seitenketten		
							-CH ₂ -	>CH ₂ <	>C-CH ₃
I	-	6,13 M ^{c)} <i>J</i> _{2,3} = 10,5	6,78 M <i>J</i> _{2,3} = 10,5	-	6,78 M <i>J</i> _{5,6} = 10,5	6,13 M <i>J</i> _{5,6} = 10,5	2,35 D <i>J</i> = 7 (2H)	-	1,27 S
II	-	-	6,47 Qui <i>J</i> _{3,5} = 3,0 <i>J</i> _{3,CH₂} = 1,5	-	6,72 Qua <i>J</i> _{5,6} = 10,0 <i>J</i> _{3,5} = 3,0	6,13 D <i>J</i> _{5,6} = 10,0	2,28 D <i>J</i> = 7 (2H)	2,97 Qua (2H)	1,22 S
III	-	-	6,47 br. S	-	6,47 br. S	-	2,28 D <i>J</i> = 7 (2H)	3,02 D <i>J</i> = 7 (2H)	1,22 S
IV	-	6,05 M ^{c)} <i>J</i> _{2,3} = 10,6	6,75 M <i>J</i> _{2,3} = 10,6	-	6,75 M <i>J</i> _{5,6} = 10,6	6,05 M <i>J</i> _{5,6} = 10,6	2,81 S (2H)	-	1,23 S
V	-	-	6,21 Qui <i>J</i> _{3,5} = 2,9 <i>J</i> _{3,CH₂} ≈ 1,5	-	6,63 Qua <i>J</i> _{5,6} = 10,0 <i>J</i> _{3,5} = 2,9	6,01 D <i>J</i> _{5,6} = 10,0	2,70 S (2H)	3,49 Qua <i>J</i> _{AB} = 15 (2H)	1,18 S
VII	-	6,09 M ^{c)} <i>J</i> _{2,3} = 10,5	6,71 M <i>J</i> _{2,3} = 10,5	-	6,71 M <i>J</i> _{5,6} = 10,5	6,09 M <i>J</i> _{5,6} = 10,5	2,25 M (2H)	-	>C-CH ₃ : 1,20 S 2 CH ₃ -C=: 3,26 br. S 3,36 br. S
VIII	-	-	6,30 Qui <i>J</i> _{3,5} = 3,0 <i>J</i> _{3,CH₂} ≈ 1,5	-	6,64 Qua <i>J</i> _{5,6} = 10,1 <i>J</i> _{3,5} = 1,5	6,06 D <i>J</i> _{5,6} = 10,1	2,16 br. D <i>J</i> = 7 (2H)	2,88 br. D <i>J</i> = 7 (2H)	>C-CH ₃ : 1,20 S 4 CH ₃ -C=: 1,5-1,8

IX	—	—	6,35 <i>br. S</i>	—	2,22 <i>br. D</i>	2,95 <i>br. D</i>	\geq C-CH ₃ 1,17S
X	—	—	6,57 <i>Qui</i> <i>J</i> _{3,5} = 2,9 <i>J</i> _{3,CH₅} ≈ 1,5	—	<i>J</i> = 7 (2H) 2,36 <i>D</i>	<i>J</i> = 7 (2H) 3,05 <i>br. D</i>	$\overset{\parallel}{\text{C}}\text{H}_3\text{-}\overset{\parallel}{\text{C}}\text{-}1,82 \text{ D}$ 1,31 S
XI	5,98 <i>br. S</i>	—	6,08 <i>M</i> <i>J</i> _{1,3} = 10 <i>J</i> _{3,4} = 1,5 ^{d)}	6,59 <i>D</i> <i>J</i> _{3,4} = 10	—	—	—
XIII f	7,04 <i>D</i> <i>J</i> _{1,2} ≈ 10 <i>J</i> _{2,4} = 1,8 ^{d)}	6,29 <i>Qaa</i>	—	6,17 <i>M</i>	—	2,2-2,6	\geq C-CH ₃ 0,86S 2 CH ₃ -C-: 1,60 <i>br. S</i>
XIVa	7,05 <i>D</i> <i>J</i> _{1,2} ≈ 10,5	6,39 <i>D</i> <i>J</i> _{1,2} ≈ 10,5	—	—	—	2,2-2,8 (2H)	3,25 <i>br. D</i> 0,97 S
XIVb	6,93 <i>D</i> <i>J</i> _{1,2} ≈ 10	6,26 <i>D</i> <i>J</i> _{1,2} ≈ 10	—	—	—	~2,65 <i>M</i> (2H)	3,13 <i>br. D</i> 0,78 S
XVb	7,13 <i>D</i> <i>J</i> _{1,2} ≈ 10	5,97 <i>D</i> <i>J</i> _{1,2} ≈ 10	—	—	—	2,2-2,9	— 0,78 S
XVIa	6,99 <i>br. S</i>	—	—	—	—	—	3,40 <i>M</i> (4H) 0,90 S

a) Alle NMR-Spektren wurden mit einem VARIAN-A-60-(MHz)-Spektrometer gemessen. Als Lösungsmittel für die Verbindungen I-XI und XIVb wurde CCl₄ für XIVa, XVb und XVIa CDCl₃ verwendet. Die chemischen Verschiebungen sind in δ-Werten (ppm) relativ zu Teträmethylsilan = 0 und die Kopplungskonstanten *J* in Hertz angegeben.

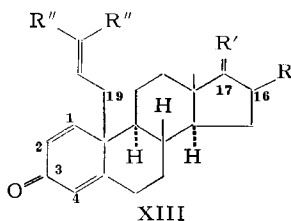
S = Singlett; D = Dublett; Qaa = Quartett; Qui = Quintett; M = Multipllett; br = breit bzw. mit Feinstruktur.

b) Bezüglich Bezeichnung vgl. Formelschemata 1 und 2.

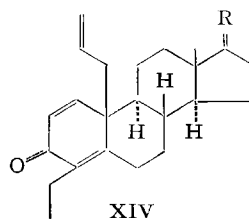
c) A₂B₂-Spektrientyp, dessen vollständige Analyse in [8] beschrieben ist, vgl. auch 6).

d) Den ersten Hinweis auf die Protonen-Kopplung in dem Fragment =CH-CO-CH= des A-Ringes in Steroiden verdanken wir Herrn Dr. K. SCHAFFNER, vgl. hierzu auch [9] und [8].

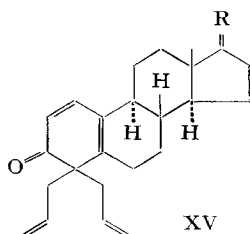
Formelschema 2



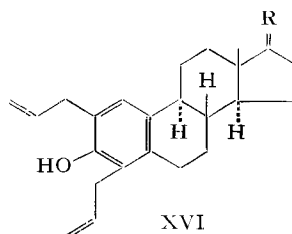
- | | | |
|----------------------|---|-----------------------|
| a) R = H; | R' = O; | R'' = H |
| b) R = H; | R' = α -H, β -OH; | R'' = H |
| c) R = H; | R' = α -CH ₃ , β -OH; | R'' = H |
| d) R = H; | R' = α -C \equiv CH, β -OH; | R'' = H |
| e) R = α -OH; | R' = α -H, β -OH; | R'' = H |
| f) R = H; | R' = α -H, β -OH; | R'' = CH ₃ |



- | |
|---------------------------------|
| a) R = O |
| b) R = α -H, β -OH |



- | |
|---------------------------------|
| a) R = O |
| b) R = α -H, β -OH |



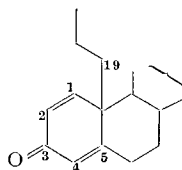
- | |
|---------------------------------|
| a) R = O |
| b) R = α -H, β -OH |

Tabelle 4. Physikalische Daten der Dienone XIII–XV

Dienon	Smp.	UV.-Absorption λ_{max} (96-proz. C ₂ H ₅ OH) (ϵ)	IR.-Absorption λ_{max}	$[\alpha]_{589}$
XIII a	101–103°	244 nm (14000)	5,79 6,00 6,15 6,22 μ	CHCl ₃ + 62° (Dioxan)
XIII b	159–160°	246 nm (14600)	2,94 6,05 6,21 6,25 μ	KBr + 33° (Dioxan)
XIII c	amorph	248 nm (13500)	2,93 6,05 6,19 6,25 μ	KBr + 10° (Dioxan)
XIII d	176–178°	247 nm (14000)	2,92 3,05 6,04 6,20 6,27 μ	KBr – 8° (Dioxan)
XIII e	amorph	249 nm (11700)	2,93 6,03 6,22 μ	KBr + 2° (Dioxan)
XIII f	136–138°	245 nm (14480)	2,93 6,01 6,16 6,24 (S) μ	CHCl ₃ – 13° (Dioxan)
XIV a	157–158°	247 nm (11700)	5,79 6,00 6,15 6,23 (S) μ	CHCl ₃ + 128° (Dioxan)
XIV b	amorph	248 nm (11000)	6,02 6,15 6,23 μ	CHCl ₃ + 25° (Dioxan)
XV a	133–134°	335 nm (4940)	5,79 6,02 6,15 6,45 μ	CHCl ₃ –
XV b	155–156°	335 nm (4700)	6,03 6,15 6,45 μ	CHCl ₃ –

Alle vorstehend beschriebenen 10-Allylverbindungen gehören der normalen (d. h. 10 β -) Reihe an. Der Beweis dafür wird weiter unten geführt; der besseren Übersicht wegen seien zuerst noch einige andere experimentelle Befunde erwähnt: Es zeigte sich, dass die Doppelbindung in der angulären Allylgruppe dieser nach dem neuen Verfahren hergestellten *para*-Dienone mit katalytisch angeregtem Wasserstoff (Palla-

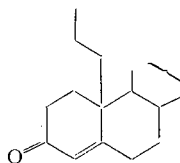
dium-Calciumcarbonat-Katalysator) weitgehend selektiv hydriert werden kann. Man erhält so in Ausbeuten von $\sim 60\%$ Verbindungen der Partialformel XVII.



Androsta-1,4-dien-3-on-Derivate

XVII

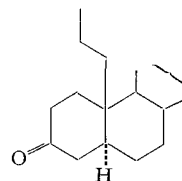
- a) an C-17: =O
- b) an C-17: α -H, β -OH
- c) an C-17: α -CH₃, β -OH



Androst-4-en-3-on-Derivate

XVIII

- a) an C-17: =O
- b) an C-17: α -H, β -OH

5 α -Androstan-Derivate

XIX

- a) an C-17: =O

Wendet man auf die so erhaltenen Verbindungen die von SCHAUB *et al.* [14] und SHAPIRO *et al.* [15] für Androsta-1,4-dien-3-on-Derivate beschriebene selektive Reduktion mit Lithium in flüssigem Ammoniak an, so gelangt man zu 19-Äthyl-androst-4-en-3-on-Derivaten der Teilformel XVIII. Die vollständige katalytische Hydrierung der Allyl-*para*-dienone führt direkt zu 19-Äthyl-5 α -androstan-Derivaten der Teilformel XIX.

Zur Stereochemie der Verbindung XIXa¹³⁾: Das 19-Äthyl-5 α -androstan-3,17-dion (XIXa) wurde auch durch eine unabhängige, eindeutige, nicht vom Östron ausgehende Synthese bereitet, worüber später berichtet wird; vgl. auch [16]. Das erhaltene Präparat ist in jeder Hinsicht mit der durch Hydrierung des Östron-Allylierungsproduktes XIIIa erhaltenen Verbindung identisch. Damit ist die 10 β -Lage der neu in das Östron eingeführten Alkylgruppe in der Verbindung XIIIa streng bewiesen. Dieser Schluss dürfte auch auf die übrigen 10-Allyl-Verbindungen (XIIIb–XIII f) übertragbar sein. Die Beobachtung, dass das erwähnte mono-2,4-Dinitrophenylhydrazon von XIIIa und das 2,4-Dinitrophenylhydrazon von XIIIb ungefähr gleich grosse positive Drehungen wie das 2,4-Dinitrophenylhydrazon von Androsta-1,4-dien-3-on-17 β -ol zeigen (S. 108), spricht ebenfalls für die β -Stellung der Allylgruppe in XIIIa und XIIIb. Aus der grossen Ähnlichkeit der RD.-Kurve von XIVb mit derjenigen von Androsta-1,4-dien-3-on-17 β -ol [17] muss auch auf die β -Anordnung der Allylgruppe in XIVb geschlossen werden¹⁴⁾. Abschliessend sei noch vermerkt, dass NOMINÉ *et al.* [18] 10 β -Allylsteroiden, namentlich das 10 β -Allyl-9(11)-dehydro-nortestosteron, totalsynthetisch hergestellt haben.

Die physikalisch-chemischen Bestimmungen und die Analysen wurden am Organisch-Chemischen Institut der Universität Zürich (Herr H. FROHOFER) und in der Firma F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel (Herren Dres. F. BURKHARDT, L. CHOPARD, A. DIRSCHERL und J. WÜRSCHE) durchgeführt. Wir möchten allen Beteiligten dafür unseren Dank aussprechen. Die Arbeit wurde in dankenswerter Weise zum Teil durch den SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS unterstützt.

¹³⁾ Die Bezeichnungen «a, b...» entsprechen denjenigen im Formelschema 2.

¹⁴⁾ Auch die RD.-Kurven von XIIIa und XIVa zeigen sehr grosse Ähnlichkeit mit derjenigen von Androsta-1,4-dien-3,17-dion. Da der Hauptbeitrag an die Rotationsdispersion von der 17ständigen Ketogruppe herrührt, kann daraus aber kein sicherer Schluss auf die Konfiguration am C-10 gezogen werden.

Experimenteller Teil¹⁵⁾

1. *Allylierung von p-Kresol*. Zu einer Lösung von 50 g (0,46 Mol) *p*-Kresol in 463 ml Wasser setzt man 89,2 g (0,32 Formelgewicht) frisch bereitetes, neutral gewaschenes Silbercarbonat zu. Nach einigen Min. kräftigen Rührens lässt man bei 10–20° im Verlaufe von 60 Min. 62 g (0,51 Mol) Allylbromid zutropfen. Anschließend rührt man weitere 2 Std. bei Zimmertemperatur. Die Reaktion wird unter weitgehendem Lichtausschluss durchgeführt. Nach beendeter Umsetzung nutschts man durch eine Glasfritte, wäscht den Rückstand gut mit Äther nach und verwendet die Ätherphase zum Ausschütteln der mit Kochsalz gesättigten wässrigen Phase. Diese wird noch zweimal mit Äther extrahiert. Die vereinigten ätherischen Auszüge werden vorsichtig auf 200 ml eingengt. Diesen Auszug behandelt man mehrmals mit verdünnter Natriumhydroxidlösung und wäscht die Alkaliauszüge jeweils mit Äther. Die vereinigten Ätherauszüge wäscht man mit Wasser und Kochsalzlösung neutral, trocknet sie und erhält nach dem Eindampfen 16,3 g Neutralteil. UV.-Spektrum λ_{max} 241(7595). Die Dünnschichtchromatographie (Aluminiumoxid, Benzol) weist auf die Gegenwart von 4 Substanzen hin. Der gesamte Neutralteil wird mittels 400 ml Pentan an 800 g Aluminiumoxid (BROCKMANN) adsorbiert und mit Pentan eluiert. Nach ca. 250–300 ml Eluat setzt man dem Pentan 1% Benzol zu. Nach weiteren 250 ml Eluat steigert man den Benzolzusatz auf 3, dann 5 und schliesslich 10%. Zuerst eluiert man 5,24 g (7,6%) *4-Methylphenyl-allyläther*. Die Identifizierung der destillierten Verbindung erfolgte mittels Analyse, IR.-Spektrum und Dünnschichtchromatographie. Die nächste Fraktion, 2,48 g (3,6%), besteht zur Hauptsache aus *2,4,6-Triallyl-4-methyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on* (Fr. A). Das Eluans wird nun auf Pentan-Benzol 7:3 und dann auf Pentan-Benzol 1:1 verstärkt. Mit diesem Gemisch werden 4,33 g (6,3%) *2,4-Diallyl-4-methyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on* eluiert (Fr. B). Wenn Pentan-Benzol-Gemische nichts mehr aus der Säule eluieren, wäscht man mit reinem peroxidfreiem Äther nach, wobei 3,45 g (5,0%) reines *4-Allyl-4-methyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on* erhalten werden (Fr. C). Das Chromatogramm muss rasch laufen, da sonst die Dienone auf der Säule zerstört werden.

Reinigung der Dienone: *4-Allyl-4-methyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on* (I): Fraktion C ist bereits rein. Sie wird bei 35–40°/0,02 Torr (Luftbad) destilliert. $n_D^{20} = 1,5172$. UV.-Spektrum: λ_{max} 239 (13840). IR.-Spektrum (CCl₄): 5,98; 6,11; 6,21 (*para*-Dienon); 10,11; 10,86 μ (Vinyl).

C₁₀H₁₂O (148,20) Ber. C 81,04 H 8,16% Gef. C 80,83 H 8,18%

Die Einheitlichkeit des Dienons wird noch durch eine CLAISEN-Umlagerung (6 Std. bei 100°; Hochvakuum) nachgewiesen, wobei praktisch quantitativ *2-Allyl-4-methyl-phenol* entsteht, das gas-chromatographisch und mittels IR.-Spektroskopie identifiziert wird. Dieses Phenol entsteht als einziges Produkt auch bei der Gas-Chromatographie des Dienons (Kolonnentemperatur 200°).

Durch Versetzen der methanolischen Lösung des Dienons mit BRADY-Reagens erhält man das *2,4-Dinitrophenylhydrazon von I*, das nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol-Äthylacetat bei 104–105° schmilzt. UV.-Spektrum: λ_{max} 388 (32980).

C₁₈H₁₆O₄N₄ (328,32) Ber. C 58,53 H 4,91 N 17,07% Gef. C 58,28 H 4,66 N 16,87%

2,4-Diallyl-4-methyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on (II): Die Fraktion B enthält ausschliesslich diese Verbindung, die im Hochvakuum bei 45–50°/0,02 Torr (Luftbad) destilliert wird. IR.-Spektrum (CCl₄): 5,98; 6,07; 6,18 (S) (*para*-Dienon); 10,08; 10,88 μ (Vinyl); UV.-Spektrum: λ_{max} 241 (11840).

C₁₃H₁₆O (188,26) Ber. C 82,93 H 8,57% Gef. C 83,25 H 8,66%

Eine Probe des diallylierten Dienons wird 6 Std. im Hochvakuum auf 180° erhitzt und das Umlagerungsprodukt destilliert. Nach Analyse (Gef. C 82,70 H 8,61%) und IR.-Spektrum handelt es sich um *2,6-Diallyl-4-methyl-phenol*. Das in üblicher Weise aus II bereitete *2,4-Dinitrophenylhydrazon* wird mehrmals aus Methanol-Äthylacetat umkristallisiert. Smp. 89–90°, UV.-Spektrum: λ_{max} 391 (32020).

C₁₉H₂₀O₄N₄ (368,38) Ber. C 61,94 H 5,47 N 15,21% Gef. C 62,23 H 5,43 N 15,14%

¹⁵⁾ Die Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt. Die Abdampfoperationen wurden bei höchstens 20° und bei 12 Torr im Rotationsverdampfer ausgeführt. Wenn nicht anders bemerkt, dienen zum Ansprühen der Dünnschichtchromatogramme auf Kieselgel (MERCK) und Aluminiumoxid (FLUKA) eine alkalische Permanganatlösung oder eine 10-proz. alkoholische Phosphormolybdänsäurelösung. UV.-Spektren in 96-proz. Feinsprit, Angaben in nm (in Klammern ϵ).

2,4,6-Triallyl-4-methyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on (III): Zur Reinherstellung dieser Verbindung muss die Fraktion A nochmals an Aluminiumoxid (BROCKMANN) chromatographiert werden. Reines Pentan eluiert 0,32 g 4-Methylphenyl-allyläther. Das Triallyl-Dienon wird mit Pentan-Benzol 9:1 und 8:2 eluiert. Zur Reinigung destilliert man die ölige Verbindung bei 50–60°/0,02 Torr (Luftbad). IR.-Spektrum (CCl₄): 5,99; 6,07 (*para*-Dienon); 10,13; 10,98 μ (Vinyl); UV.-Spektrum: λ_{max} 246 (10700). Das Präparat enthält noch ca. 10% 2,2,6-Triallyl-4-methyl-cyclohexa-3,5-dien-1-on, was aus der UV.-Absorption bei 320 nm (490) und einer geringen Methylabsorption bei 1,9 ppm im 60 MHz-Protonenresonanzspektrum (CCl₄) hervorgeht.

C₁₆H₂₀O (228,32) Ber. C 84,16 H 8,83% Gef. C 83,95 H 8,93%

Die Verbindung ergibt unter Standardbedingungen kein 2,4-Dinitrophenylhydrazon.

2. *Benzylisierung von p-Kresol*. 10 g *p*-Kresol (0,092 Mol) in 93 ml Wasser werden mit 17,9 g Silbercarbonat (0,065 Formelgewicht) mittels eines Vibromischers einige Zeit verrührt, worauf man während 60 Min. 14 g (0,11 Mol) Benzylchlorid zutropfen lässt. Die Reaktion wird bei 20° ausgeführt. Anschliessend rührt man 90 Min. und arbeitet dann wie unter 1) beschrieben auf. Man erhält 12,3 g stark nach Benzylchlorid riechenden Neutralteil, der an 250 g Aluminiumoxid (BROCKMANN) chromatographiert wird. Man wäscht zuerst mit Pentan und dann mit Pentan-Benzol-Gemischen bis deren Zusammensetzung das Verhältnis 1:1 erreicht. Zuerst werden 4 g Benzylchlorid, dann 0,74 g einer Benzylätherfraktion eluiert; nach leeren Fraktionen folgen 0,21 g (1,2%) einer öligen Verbindung, bei der es sich um 2,4-Dibenzyl-4-methyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on (V) handelt. Zur Analyse wird dieses bei 125–135°/0,02 Torr (Luftbad) destilliert. IR.-Spektrum (CCl₄): 5,99; 6,08; 6,23 μ (*para*-Dienon); UV.-Spektrum: λ_{max} 238 (10080).

C₂₁H₂₀O (288,37) Ber. C 87,46 H 6,99% Gef. C 87,78 H 7,05%

Nach weiteren Mischfraktionen (0,23 g) folgen schliesslich 0,583 g (3,3%) reines 4-Benzyl-4-methyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on (IV), das nach Umkristallisieren aus Äther-Pentan und Destillation bei 90–100°/0,02 Torr (Luftbad) bei 85–86° schmilzt. IR.-Spektrum (CCl₄): 5,99; 6,12; 6,2- (w) μ (*para*-Dienon); UV.-Spektrum: λ_{max} 235 (13200).

C₁₄H₁₄O (198,25) Ber. C 84,81 H 7,12% Gef. C 85,04 H 7,01%

Das aus Äthylacetat-Methanol umkristallisierte 2,4-Dinitrophenylhydrazon von IV schmilzt bei 124–125°. UV.-Spektrum λ_{max} 390 (33250).

C₂₀H₁₈O₄N₄ (378,38) Ber. C 63,48 H 4,80 N 14,81% Gef. C 63,30 H 4,64 N 14,80%

Mit reinem Äther werden aus der Kolonne noch 1,05 g einer Fraktion eluiert, die im IR. keine Carbonylabsorption zeigt und die nicht weiter untersucht wurde.

Die Aufarbeitung kann vereinfacht und die Ausbeute erhöht werden, wenn die *para*-Dienone enthaltenden Fraktionen im Kugelrohr destilliert werden. Das 4-Benzyl-4-methyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on geht bei 90–110°/0,02 Torr über und kann anschliessend durch Kristallisation aus Äther-Pentan leicht gereinigt werden. Die höher siedenden Fraktionen enthalten das Dibenzyl-dienon.

Verwendet man statt Benzylchlorid Benzylbromid, so findet eine viel zu energische Reaktion statt und man erhält ein noch komplexeres Gemisch: Aus diesem Gemisch isoliert man durch Chromatographie eine kleine Menge des sog. «PUMMERER's Keton» vom Smp. 126–127° (VI), das nach Analyse, Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit einem authentischen Vergleichspräparat identisch ist. «PUMMERER's Keton» entsteht auch in 10–15% Ausbeute beim Behandeln einer wässrigen Lösung von *p*-Kresol mit einem halben Formelgewicht Silberoxid bei Raumtemperatur.

3. *γ,γ -Dimethylallylierung von p-Kresol*. Zu einer Lösung von 4,0 g *p*-Kresol (0,037 Mol) und 2,1 g Kaliumhydroxid (0,0374 Formelgewicht) in 40 ml 40-proz. wässrigem Alkohol lässt man unter Rühren bei 20° 5,52 g (0,037 Mol) reines γ,γ -Dimethylallylbromid während 1/2 Std. tropfen. Danach rührt man noch 1 1/2 Std., wobei darauf geachtet wird, dass das pH der Lösung nicht unter 7 fällt. Anschliessend wird mit Wasser verdünnt, mit Pentan ausgeschüttelt und die Pentanphase mit 10-proz. Kalilauge und CLAISEN-Lauge behandelt. In die Alkaliauszüge gehen 3,82 g phenolische Bestandteile; die Pentanphase enthält 2,5 g Neutralteil, welchen man an 100 g neutralem Aluminiumoxid (BROCKMANN) mit Pentan und Pentan-Benzol-Gemischen chromatographiert. Zuerst werden 1,76 g dienonfreie Neutralsubstanzen, dann 99 mg (1,1%) 2,4-Di-(γ,γ -dimethylallyl)-4-methyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on (VIII) und schliesslich 900 mg (13,8%) 4-(γ,γ -Dimethylallyl)-4-methyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on (VII) eluiert.

Beide Dienone werden zur Reinigung nochmals an Aluminiumoxid chromatographiert und anschliessend bei 70–75°, bzw. 50–55° unter 0,01 Torr als farblose Öle destilliert. Die Stoffe erweisen sich dünn-schichtchromatographisch als einheitlich.

2,4-Di-(γ , γ -dimethylallyl)-4-methyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on (VIII): UV.-Spektrum: λ_{max} 236 (10950); IR.-Spektrum (CCl₄): 6,00; 6,08; 6,19 μ (*para*-Dienon).

C₁₇H₂₄O (244,36) Ber. C 83,55 H 9,90% Gef. C 83,37 H 10,05%

4-(γ , γ -Dimethylallyl)-4-methyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on (VII): UV.-Spektrum: λ_{max} 235 (13100); IR.-Spektrum (CCl₄) 5,99; 6,12; 6,22 μ (*para*-Dienon).

C₁₂H₁₆O (176,25) Ber. C 81,77 H 9,15% Gef. C 81,65 H 9,44%

Unter Standardbedingungen erhält man aus diesem Dienon kein 2,4-Dinitrophenylhydrazon; man bemerkt einen Phenolgeruch. Vermutlich läuft in diesem Fall die Dienon-Phenol-Umlagerung rascher ab als die Hydrasonbildung.

4. *Allylierung von 2,4-Dimethyl-6-allyl-phenol*: 7 g (0,0435 Mol) des im Titel genannten Phenols in 44 ml Wasser werden mit 12,15 g (0,042 g-Formelgewicht) Silbercarbonat und 5,8 g (0,048 Mol) Allylbromid bei 20° unter heftigem Rühren (Vibrator!) umgesetzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wird das in Pentan gelöste Reaktionsprodukt zur Entfernung von phenolischen Anteilen mit 10-proz. Kalilauge und CLAISEN-Lauge behandelt. Der Neutralteil (3,1 g) wird an 120 g Aluminiumoxid chromatographiert. Durch Elution mit Pentan und Pentan-Benzol-Gemischen erhält man zuerst 0,94 g einer Allylätherfraktion, dann 2,2 g einer bereits stark an 2,4-Diallyl-4,6-dimethyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on (IX) angereicherten Fraktion und schliesslich 0,51 g des reinen Dienons IX. Zur Analyse wird die Substanz im Hochvakuum destilliert. IR.-Spektrum (CCl₄): 5,98; 6,08 (*para*-Dienon); 10,08; 10,91 μ (Vinyl); UV.-Spektrum: λ_{max} 246 (11180).

C₁₄H₁₈O (202,28) Ber. C 83,12 H 8,97% Gef. C 82,77 H 9,17%

5. *Allylierung von 2-Brom-4-methyl-6-allyl-phenol*. – a) Das *Ausgangspenol* stellt man mittels CLAISEN-Umlagerung aus 2-Brom-4-methyl-phenyl-allyläther her, welchen man in üblicher Weise aus 2-Brom-4-methyl-phenol, Allylbromid und Kaliumcarbonat in siedendem Aceton bereitet. Das von phenolischen Begleitsubstanzen abgetrennte Neutralprodukt wird in Pentanlösung über Aluminiumoxid filtriert und das eingedampfte Eluat bei 90–100°/10 Torr destilliert. Ausbeute 86,8% an öligem 2-Brom-4-methyl-phenyl-allyläther.

C₁₀H₁₁OBr (227,11) Ber. C 52,88 H 4,88 Br 35,19% Gef. C 53,06 H 5,17 Br 35,31%

Zur Umlagerung in 2-Brom-4-methyl-6-allyl-phenol erhitzt man den Allyläther im Hochvakuum 4 Std. auf 195–200°. Nach der üblichen Aufarbeitung destilliert man das Phenol bei 95–100°/10 Torr. Ausbeute: 87,4%.

C₁₀H₁₁OBr (227,11) Ber. C 52,88 H 4,88 Br 35,19% Gef. C 52,97 H 4,90 Br 35,32%

b) 2,4-Diallyl-4-methyl-6-brom-cyclohexa-2,5-dien-1-on (X): 25 g des obigen Phenols in 110 ml Wasser werden mit 21,3 g Silbercarbonat und 16 g Allylbromid wie üblich umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhält man 8,2 g Neutralteil mit λ_{max} 254 (1834), welcher etwa 15% des gesuchten Dienons enthält. Dieses Produkt wird an 400 g Aluminiumoxid (BROCKMANN) mit Pentan und Pentan-Benzol-Gemischen chromatographiert. Mit Pentan-5% Benzol werden 4,2 g (2-Brom-4-methyl-6-allyl-phenyl)-allyläther eluiert. Mit Pentan-Benzol-Gemischen 10:1 bis 2:1 werden zuerst 1,4 g nicht näher untersuchte Produkte, dann 0,8 g einer an Dienon angereicherten Fraktion, hierauf 0,76 g reines Dienon und mit reinem Äther schliesslich 0,85 g eines nicht näher untersuchten Gemisches eluiert. Die Fraktion 0,76 g wurde zur Reinigung bei 70–80°/0,02 Torr destilliert (Luftbad). Ausbeute an 2-Brom-4-methyl-4,6-diallyl-cyclohexa-2,5-dien-1-on: 2,6%. Die Verbindung ist dünn-schichtchromatographisch (Kieselgel, Hexan-Benzol 3:1) einheitlich. IR.-Spektrum (CCl₄): 5,99; 6,09 (w); 6,22; 10,09; 10,88 μ ; UV.-Spektrum: λ_{max} 254 (10573).

C₁₃H₁₅OBr (267,17) Ber. C 58,44 H 5,66 Br 29,91% Gef. C 58,46 H 5,72 Br 30,08%

6. 10-Allyl-2-keto- $\Delta^1(9)\beta$ -hexahydronaphthalin (XI). 43,8 g 5,6,7,8-Tetrahydronaphthol-(2) in 300 ml Wasser werden unter Rühren bei 10° mit 55,9 g Silbernitrat und 40 g Allylbromid umgesetzt¹⁶⁾. Nach längerem Rühren wird mit Kaliumhydrogencarbonat neutralisiert und wie üblich aufgearbeitet. Nach Abtrennung von phenolischen Produkten mit Hilfe von 10-proz. Natron-

¹⁶⁾ Für die Verbesserung der Ausbeute an den beschriebenen Dienonen wurden keine gesonderten Versuche unternommen.

lauge und CLAISEN-Lauge erhält man schliesslich 14 g Neutralprodukte, die an Aluminiumoxid (BROCKMANN) mit Pentan-Benzolgemischen chromatographiert werden. Zuerst werden 1,1 g Äther, dann 5,9 g einer aus Diallyl-dienonen bestehenden Fraktion und schliesslich mit Hilfe von Äther 4 g einer hauptsächlich aus dem gesuchten 10-Allyl-2-keto- $\Delta^{1(9),3}$ -hexahydronaphthalin bestehenden Fraktion eluiert.

Die letzte Fraktion wird an Aluminiumoxid rechromatographiert: Pentan-Benzol-Gemische eluieren Diallyl-dienone und mit Äther eluiert man die im Titel genannte Substanz. Die Verbindung schmilzt nach Umkristallisation aus Pentan bei 49,5–50,5°. Ausbeute: 1,02 g (1,8%). IR.-Spektrum (CCl₄): 6,02; 6,13; 6,21 (*para*-Dienon); 10,08; 10,82 μ (Vinyl); UV.-Spektrum: λ_{max} 245 (13720).

C₁₃H₁₆O (188,26) Ber. C 82,93 H 8,57% Gef. C 82,77 H 8,56%

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon von XI schmilzt nach Umkristallisation aus Methanol-Äthylacetat bei 115,5–116,5°. UV.-Spektrum: λ_{max} 395 (33400).

C₁₉H₂₀O₄N₄ (368,38) Ber. C 61,94 H 5,47 N 15,21% Gef. C 62,01 H 5,37 N 15,53%

Aus den früheren Fraktionen lässt sich durch nochmalige Chromatographie 3,10-Diallyl-2-keto- $\Delta^{1(9),3}$ -hexahydronaphthalin (XII) sehr stark anreichern (0,5 g). Das im Hochvakuum getrocknete Produkt zeigt im IR. (Film) Banden bei 5,99; 6,11; 6,21; 10,07 und 10,97 μ und im UV. λ_{max} 247 (12290).

C₁₆H₂₀O (228,32) Ber. C 84,16 H 8,83% Gef. C 83,95 H 8,86%

Das Kernresonanzspektrum stützt die angegebene Struktur, zeigt aber, dass das Präparat noch mit etwas 1,10-Diallyl-2-keto- $\Delta^{1(9),3}$ -hexahydronaphthalin und 1,1-Diallyl-2-keto- $\Delta^{3,9}$ -hexahydronaphthalin verunreinigt ist. Das mehrmals aus Äthylacetat-Methanol umkristallisierte 2,4-Dinitrophenylhydrazon von XII schmilzt bei 106–107°. Das NMR.-Spektrum zeigt, dass es sich um das angegebene Dinitrophenylhydrazon handelt. UV.-Spektrum: λ_{max} 395 (32130).

C₂₂H₂₄O₄N₄ (408,44) Ber. C 64,69 H 5,92 N 13,72% Gef. C 64,65 H 6,01 N 13,59%

Die andern noch gebildeten Dienone wurden nicht in reiner Form isoliert.

7. *Allylierung von Östron*. Zu 12,0 g Östron und 178 ml 0,5N Kalilauge gibt man bei 40° unter intensivem Rühren im Verlaufe von 2 Std. 7,4 ml Allylbromid. Anschliessend setzt man 17,8 ml 5N Kalilauge auf einmal zu und rührt das Gemisch 30 Min. weiter. Auf gleiche Weise werden noch zweimal je 7,4 ml Allylbromid und 17,8 ml 5N Kalilauge zgesetzt. Zum Schluss tropft man noch ein viertes Mal 7,4 ml Allylbromid im Verlaufe von 2 Std. zu und rührt über Nacht bei Zimmertemperatur weiter. Das Reaktionsgemisch wird mit Benzol extrahiert und schonend aufgearbeitet: 17,5 g gelbes Öl, das an der 100 fachen Menge Silicagel (MERCK Nr. 7733) in folgende drei Fraktionen aufgetrennt wurde.

a) Petroläther (Sdp. 45–60°) – Äther, 8:2, eluiert 9,5 g eines zitronengelben Öls, das beim Stehenlassen grösstenteils kristallisiert. Es besteht zu rund 85% aus dem bekannten Allyläther des Östrons.

b) Petroläther-Äther, 1:1, eluiert 4,6 g eines braungelben Öls, das zur Hauptsache diallylierte Verbindungen enthält.

c) Äther eluiert 1,6 g 19-Vinyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (XIIIa) in einer Reinheit (nach dem UV.-Spektrum) von 85%. Eine nochmalige Chromatographie an der 250fachen Menge Feinsilicagel (MERCK Nr. 7734) erhöht die Reinheit auf 95%. Zur endgültigen Reinigung verteilt man die Substanz auf einer Hostalen-W-Säule (Oberphase: Heptan-Chloroform 4:1; Unterphase: *i*-Propanol-Wasser 48:52) und lässt den erhaltenen schaumigen Rückstand aus Äther kristallisieren. Ausbeute: 7%. Smp. 101–103°. UV.-Spektrum: λ_{max} 244 (14000); IR.-Spektrum (CHCl₃): 5,79 (Fünfring-Keton); 6,00; 6,15; 6,22 (*para*-Dienon); 10,13; 10,96 μ (Vinyl). [α]_D²⁰ = +62° (*c* = 0,0325; Dioxan); (Wert aus der RD.-Kurve); Rf (Silicagel G): 0,40 (Laufmittel: Benzol-Äther 1:1).

C₂₁H₂₆O₂ (310,42) Ber. C 81,25 H 8,44 O 10,31% Gef. C 81,43 H 8,23 O 10,50%

Die unter Standardbedingungen ausgeführte Umsetzung von 45 mg Dienon XIIIa mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin liefert 38 mg eines Gemisches, das durch mehrmalige Plattenchromatographie (Silicagel G, Laufmittel Chloroform) aufgetrennt wurde. Das rascher wandernde, in Alkohol schwerer lösliche Produkt stellt das *bis*-2,4-Dinitrophenylhydrazon von XIIIa dar. Smp.

nach Umkristallisieren aus Äthylacetat-Alkohol und Benzol-Alkohol: 158–159,5°; Ausbeute: 15,5 mg.

$C_{33}H_{34}O_8N_8$ (670,67) Ber. C 59,09 H 5,11% Gef. C 58,88 H 5,28%

Das langsamer wandernde *mono-2,4-Dinitrophenylhydrazon von XIIIa* schmilzt nach dem Umlösen aus den gleichen Lösungsmitteln bei 130–131°. Ausbeute: 5 mg. UV.-Spektrum: λ_{max} 395 (29130); IR.-Spektrum ($CHCl_3$): 5,79 μ (Fünfring-Keton). $[\alpha]_{589} = +266^\circ$ ($c = 0,01$; Alkohol) (Wert aus der RD.-Kurve).

$C_{27}H_{30}O_5N_4$ (490,54) Ber. C 66,10 H 6,16% Gef. C 65,91 H 6,28%

Eine Probe des Dienons XIIIa erhitzt man in reinem N,N-Diäthylanilin 8 Std. auf 200°. Nach der üblichen Aufarbeitung zeigt das erhaltene Phenolgemisch mit Chloroform an einer Silicagel-G-Platte nur die Flecke des 2- und des 4-Allyl-östrons, die auch bei der in derselben Weise vorgenommenen CLAISEN-Umlagerung des Östron-allyläthers resultieren.

Aus der Fraktion a (siehe Seite 107) (nach Abtrennung des grössten Teils des kristallisierten Östron-allyläthers) und aus der Fraktion b erhält man durch Säulenchromatographie in kleinen Mengen die nachfolgenden Substanzen (geordnet nach abnehmenden Rf-Werten):

2,4-Diallylöstron (XVIa) vom Smp. 124–125° (Lit.-Smp. 122°) [12b]. Identifizierung mittels Analyse, UV.-, IR.- und NMR.-Spektren, Ausbeute: ca. 0,3–0,4%.

In ca. 2-proz. Ausbeute erhält man farblose Prismen (aus Äther-Pentan) vom Smp. 133–134°. UV.-Spektrum: λ_{max} 335 (4940), IR.-Spektrum ($CHCl_3$): 5,79 (Fünfring-Keton); 6,02; 6,15; 6,45 μ (*ortho*-Dienon).

$C_{24}H_{30}O_2$ (350,48) Ber. C 82,24 H 8,63% Gef. C 82,28 H 8,60%

Beim Erhitzen dieser Substanz in N,N-Diäthylanilin bildet sich 2,4-Diallylöstron. Es handelt sich bei den Prismen also sehr wahrscheinlich um *4,4-Diallyl-östra-1,5(10)-dien-3,17-dion (XVa)*.

4-Allyl-19-vinyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (XIVa): Die in ca. 1% Ausbeute anfallende Verbindung lässt sich aus Äther-Pentan umkristallisieren. Smp. 157–158°, UV.-Spektrum: λ_{max} 247 (11700); IR.-Spektrum ($CHCl_3$): 5,79 (Fünfring-Keton); 6,00; 6,15; 6,23 μ (S) (*para*-Dienon). $[\alpha]_{589} = +128^\circ$ ($c = 0,0459$; Dioxan) (Wert aus der RD.-Kurve).

$C_{24}H_{30}O_2$ (350,48) Ber. C 82,24 H 8,63% O 9,13% Gef. C 82,34 H 8,76 O 9,21%

Bei der CLAISEN-Umlagerung entsteht daraus 2,4-Diallylöstron.

8. *Allylierung von Östradiol*. Die Durchführung der Allylierung erfolgt wie unter Abschnitt 7 beschrieben. Zur Reinigung genügt hier eine einfache Chromatographie an Silicagel. Ausbeute: 6% an *19-Vinyl-androsta-1,4-dien-3-on-17 β -ol (XIIIb)*. Smp. nach dem Umkristallisieren aus Äther: 159–160°. UV.-Spektrum: λ_{max} 246 (14600); IR.-Spektrum (KBr): 2,94 (OH); 6,05; 6,21; 6,25 (*para*-Dienon), 10,13, 10,96 μ (Vinyl). $[\alpha]_{589} = +33^\circ$ ($c = 0,100$; Dioxan) (Wert aus der RD.-Kurve); Rf (Silicagel G): 0,38 (Laufmittel: Benzol-Äther 1:1).

$C_{21}H_{28}O_2$ (312,44) Ber. C 80,73 H 9,03% Gef. C 80,54 H 9,15%

Beim Erhitzen von XIIIb bilden sich zwei phenolische Produkte (Dünnschichtchromatographie). Das in üblicher Weise bereitete *2,4-Dinitrophenylhydrazon von XIIIb* wird an Silicagel mit Chloroform chromatographiert und mehrmals aus Äthylacetat-Alkohol umkristallisiert. Smp. 132–133°. $[\alpha]_{589} = +253^\circ$ ($c = 0,036$; Alkohol) (Wert aus der RD.-Kurve).

$C_{27}H_{32}O_5N_4$ (492,56) Ber. C 65,83 H 6,55% Gef. C 65,95 H 6,60%

Die bei der Chromatographie des rohen 19-Vinyl-androsta-1,4-dien-3-on-17 β -ols erhaltenen Vorfraktionen liefern bei nochmaliger Chromatographie (geordnet nach abnehmenden Rf-Werten) folgende Verbindungen:

2,4-Diallylöstradiol: Smp. 173–174° (Äther). Die Verbindung ist thermisch stabil; sie entsteht auch bei der thermischen Umlagerung der beiden nachstehend erwähnten Dienone.

$C_{24}H_{32}O_2$ (352,50) Ber. C 81,77 H 9,15% Gef. C 81,49 H 9,42%

4,4-Diallyl-östra-1,5(10)-dien-3-on-17 β -ol (XVb): Die farblose Verbindung kristallisiert aus Äther. Smp. 155–156°. UV.-Spektrum: λ_{max} 335 (4700); IR.-Spektrum ($CHCl_3$): 6,03; 6,15; 6,45 μ . Bei der CLAISEN-Umlagerung bildet sich 2,4-Diallylöstradiol.

$C_{24}H_{32}O_2$ (352,50) Ber. C 81,77 H 9,15% Gef. C 81,55 H 9,24%

4-Allyl-19-vinyl-androsta-1,4-dien-3-on-17 β -ol (XIVb): Die Verbindung wurde bisher nur amorph erhalten, sie ist dünnschichtchromatographisch einheitlich. Beim Erhitzen entsteht aus-

schliesslich 2,4-Diallylöstradiol. UV.-Spektrum: λ_{max} 248 (~ 11000); IR.-Spektrum (CHCl_3): 6,02; 6,15; 6,23 μ . Das Kernresonanzspektrum bestätigt die Struktur. $[\alpha]_{589} = +25^\circ$ ($c = 0,06$; Dioxan) (Wert aus der RD.-Kurve).

9. γ, γ -Dimethylallylierung von Östradiol. 8 g Östradiol in 82,5 ml Alkohol versetzt man mit 3,63 g Kaliumhydroxid in 124 ml Wasser. Unter Rühren werden zur klaren Lösung bei 35° während 2 Std. 8,74 g γ, γ -Dimethylallylbromid zugetropft. Man rührt noch 1 Std., wobei man den pH-Wert stets über 7 hält. Nach dem Verdünnen mit Wasser wird mit Chloroform ausgeschüttelt und der vorsichtig eingedampfte Chloroformauszug wie unter 7. beschrieben an Silicagel chromatographiert. Benzol und Äther-Benzol-Gemische eluieren Östradiol- γ, γ -dimethylallyläther und höher allylierte Produkte. Das gewünschte 19-(β, β -Dimethylvinyl)-androsta-1,4-dien-3-on-17 β -ol (XIII f) wird mit Äther aus der Säule gewaschen. Kristallisation des Rückstandes aus Äther liefert 522 mg Kristalle. Durch nochmalige sorgfältige Chromatographie der Mutterlaugen erhält man weitere Mengen kristallines Material. Gesamtausbeute 724 mg (7,2%), Smp. 136–138°. UV.-Spektrum: λ_{max} 245 (14480); IR.-Spektrum (CHCl_3): 2,93 (OH); 6,01; 6,16; 6,24 μ (S) (*para*-Dienon). $[\alpha]_{589} = -13^\circ$ ($c = 0,100$; Dioxan) (Wert aus der RD.-Kurve).

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_2$ (340,49) Ber. C 81,13 H 9,47% Gef. C 81,17 H 9,51%

10. 19-Vinyl-androsta-1,4-dien-3-on-16 α , 17 β -diol (XIII e). Die Durchführung der Allylierung von Östriol und die anschliessende Reinigung erfolgen wie unter Abschnitt 7. beschrieben. Ausbeute: 3%. Das Produkt ist amorph. UV.-Spektrum: λ_{max} 249 (11700); IR.-Spektrum (KBr): 2,93 (OH); 6,03; 6,22 (*para*-Dienon); 10,10; 11,00 μ (Vinyl). $[\alpha]_{589} = +2^\circ$ ($c = 0,100$; Dioxan) (Wert aus der RD.-Kurve); Rf (Silicagel G): 0,445 (Laufmittel: Benzol-Äther 1:1).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3$ (328,44) Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 76,69 H 8,46%

11. 19-Vinyl-17 α -methyl-androsta-1,4-dien-3-on-17 β -ol (XIII c). Die Durchführung der Allylierungsreaktion mit 17 α -Methylöstradiol und die anschliessende Reinigung erfolgt wie bei 7. beschrieben. Ausbeute: 4,5%. Das Produkt ist amorph. UV.-Spektrum: λ_{max} 248 (13500); IR.-Spektrum (KBr): 2,93 (OH); 6,05; 6,19; 6,25 (*para*-Dienon); 10,14; 11,00 μ (Vinyl). $[\alpha]_{589} = +10^\circ$ ($c = 0,100$; Dioxan) (Wert aus der RD.-Kurve). Rf (Silicagel G): 0,37 (Laufmittel: Benzol-Äther 1:1).

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_2$ (326,46) Ber. C 80,93 H 9,26% Gef. C 80,57 H 9,26%

12. 19-Vinyl-17 α -äthinylo-androsta-1,4-dien-3-on-17 β -ol (XIII d). Die in üblicher Weise durchgeführte Allylierung von 17 α -Äthinylostradiol liefert das Dienon in einer Ausbeute von 11%. Smp. 176–178° (aus Äther). UV.-Spektrum: λ_{max} 247 (14000); IR.-Spektrum (KBr): 2,92 (OH); 3,05 ($\equiv\text{CH}$); 6,04; 6,20; 6,27 (*para*-Dienon); 10,08; 10,83 μ (Vinyl). $[\alpha]_{589} = -8^\circ$ ($c = 0,100$; Dioxan) (Wert aus der RD.-Kurve); Rf (Silicagel G): 0,47 (Laufmittel: Benzol-Äther 1:1).

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_2$ (336,45) Ber. C 82,10 H 8,39 O 9,51% Gef. C 81,75 H 8,27 O 9,51%

13. Hydrierungen von Dienonen XIII mit Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator. – a) 19-Äthyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (XVII a): 3 g 19-Vinyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (XIII a) werden in 10 ml absolutem, thiophenfreiem Benzol und 40 ml Heptan mit 1 g Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator bei Zimmertemperatur und Normaldruck (die Wasserstoffaufnahme erfolgt langsam und wird nach der Aufnahme von 1,1 Mol. abgebrochen) hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Entfernen des Lösungsmittels verbleiben 3 g eines gelblichen Öls, das fast völlig durchkristallisiert. 2 g des Kristallisates werden an 60 g neutralem Aluminiumoxid (Aktivität III) chromatographiert.

Petroläther-Benzol 8:1 eluieren 100 mg 19-Äthyl-5 α -androstan-3,17-dion (XIX a): Smp. 124–125° (aus Äther-Petroläther). IR.-Spektrum (KBr): 5,78 (Fünfring-Keton); 5,86 μ (gcs. Sechsring-Keton). $[\alpha]_{589} = +84^\circ$ ($c = 0,256$; Methanol) (Wert aus der RD.-Kurve). Rf (Silicagel G): 0,62 (Laufmittel: Benzol-Äther 1:1; Sprühmittel: 2N Schwefelsäure).

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2$ (316,47) Ber. C 79,70 H 10,19 O 10,11% Gef. C 79,84 H 10,20 O 10,26%

Benzol eluiert anschliessend 1 g 19-Äthyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (XVII a), das nach Umkristallisation aus Äther-Petroläther bei 180° schmilzt. UV.-Spektrum: λ_{max} 244 (12700); IR.-Spektrum (KBr): 5,77 (Fünfring-Keton); 6,05; 6,19; 6,27 μ (*para*-Dienon). $[\alpha]_{589} = +86^\circ$ ($c = 0,101$; Dioxan) (Wert aus der RD.-Kurve). Rf (Silicagel G): 0,34 (Laufmittel: Benzol-Äther 1:1; Sprühmittel: 2N Schwefelsäure).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2$ (312,44) Ber. C 80,73 H 9,03% Gef. C 80,66 H 8,83%

b) *19-Äthyl-androsta-1,4-dien-3-on-17β-ol* (XVIIb): Auf die oben beschriebene Art erhält man aus *19-Vinyl-androsta-1,4-dien-3-on-17β-ol* (XIIIb) in 50% Ausbeute das *19-Äthyl-androsta-1,4-dien-3-on-17β-ol* (XVIIb). Smp. 149–150° (aus Äther-Petroläther). UV.-Spektrum: λ_{max} 246 (15700); IR.-Spektrum (KBr): 2,92 (OH); 6,04; 6,20; 6,24 μ (*para*-Dienon). $[\alpha]_{589} = +5^\circ$ ($c = 0,099$; Dioxan) (Wert aus der RD.-Kurve). Rf (Silicagel G): 0,315 (Laufmittel: Benzol-Aceton 3:1; Sprühmittel: 2N Schwefelsäure).

$C_{21}H_{30}O_2$ (314,45) Ber. C 80,21 H 9,62 O 10,18% Gef. C 80,45 H 9,94 O 10,32%

c) *19-Äthyl-17α-methyl-androsta-1,4-dien-3-on-17β-ol* (XVIIc): Durch Hydrierung von *19-Vinyl-17α-methyl-androsta-1,4-dien-3-on-17β-ol* (XIIIc) erhält man in 50% Ausbeute die oben genannte Verbindung vom Smp. 144–146° (aus Äther). UV.-Spektrum: λ_{max} 247 (15850); IR.-Spektrum (KBr): 2,92 (OH); 6,03; 6,20; 6,25 μ (*para*-Dienon). $[\alpha]_{589} = -13^\circ$ ($c = 0,099$; Dioxan) (Wert aus der RD.-Kurve). Rf (Silicagel G): 0,515 (Laufmittel: Benzol-Aceton 7:3; Sprühmittel: 2N Schwefelsäure).

$C_{22}H_{32}O_2$ (328,48) Ber. C 80,44 H 9,83 O 9,74% Gef. C 80,52 H 9,57 O 10,09%

14. Reduktionen von *Androsta-1,4-dien-3-onen* XVII mit Lithium in flüssigem Ammoniak. –

a) *19-Äthyl-androst-4-en-3,17-dion* (XVIIa): Zur blauen Lösung von 100 mg Lithium in 150 ml flüssigem Ammoniak gibt man unter Rühren auf einmal eine Lösung von 620 mg *19-Äthyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion* (XVIIa) in 25 ml Tetrahydrofuran. Nach 2½ Min. setzt man 5 g Ammoniumchlorid zu, arbeitet in der üblichen Weise auf und chromatographiert an der 30fachen Menge neutralem Aluminiumoxid (Aktivität III). Benzol-Petroläther 1:1 eluieren 203 mg *19-Äthyl-androst-4-en-3,17-dion* (XVIIa), das nach Umkristallisation aus Äther-Petroläther bei 144–145° schmilzt. UV.-Spektrum: λ_{max} 243 (16600); IR.-Spektrum (KBr): 5,76 (Fünfring-Keton); 6,01 (konj. Sechsring-Keton); 6,21 μ (konj. Doppelbindung). $[\alpha]_{589} = +137^\circ$ ($c = 0,101$; Dioxan) (Wert aus der RD.-Kurve). Rf (Silicagel G): 0,525 (Laufmittel: Benzol-Aceton 4:1; Sprühmittel: 2N Schwefelsäure).

$C_{21}H_{30}O_2$ (314,45) Ber. C 80,21 H 9,62 O 10,18% Gef. C 80,16 H 9,30 O 10,33%

b) *19-Äthyl-androst-4-en-3-on-17β-ol* (XVIIb): Auf die vorstehend beschriebene Art wird *19-Äthyl-androsta-1,4-dien-3-on-17β-ol* (XVIIb) reduziert. Smp. 152° (aus Äther-Petroläther). UV.-Spektrum: λ_{max} 244 (15800); IR.-Spektrum (KBr): 2,93 (OH); 6,06 (konj. Sechsring-Keton); 6,22 μ (konj. Doppelbindung). $[\alpha]_{589} = +29^\circ$ ($c = 0,100$; Dioxan) (Wert aus der RD.-Kurve). Rf (Silicagel): 0,310 (Laufmittel: Benzol-Aceton 4:1; Sprühreagens: 2N Schwefelsäure).

$C_{21}H_{32}O_2$ (316,47) Ber. C 79,70 H 10,19 O 10,11% Gef. C 79,82 H 10,02 O 10,36%

ZUSAMMENFASSUNG

1. Es wird gezeigt, dass substituierte Allylbromide Phenol mehr an Kohlenstoff alkylieren als Allylbromid selbst.

2. Durch Einwirkung von Allylbromiden auf die Na-Salze *p*-substituierter Phenole in Wasser (Methode A) oder auf die wässrige Lösung bzw. Suspension der freien Phenole bei Gegenwart von Silbercarbonat (Methode B) erhält man in mässigen Ausbeuten Allyl-*para*-dienone. Stets werden noch höher alkylierte Produkte gebildet. Aus Benzylchlorid und *p*-Kresol entsteht das Benzöldienon IV.

3. Von besonderem Interesse ist die Beobachtung, dass sich die anguläre Stellung von im Ring A aromatischen Steroiden allylieren lässt. So geben Östron, Östradiol u. a. m. 10β-Allylsteroiden vom Typus XIII¹⁷⁾.

4. Die Struktur der neuen Verbindungen folgt aus Analysen, chemischen Umsetzungen und namentlich aus spektroskopischen Daten.

¹⁷⁾ Anmerkung bei der Korrektur: In der Zwischenzeit erschien eine Arbeit von BIRCH *et al.* [19], in der die Einführung einer 10β-Methylgruppe auf dem Wege der Reaktion eines Δ^5 (10)-Steroids mit Dibromcarben beschrieben wird.

5. Allyldienone der Gruppe XIII lassen sich an den Kohlenstoffdoppelbindungen sowohl selektiv zu Verbindungen der Partialformel XVII oder XVIII als auch total zu Verbindungen vom Typus XIX hydrieren. Aus den Eigenschaften der Hydrierungsprodukte lässt sich die β -Stellung des neu eingeführten 10-Substituenten ableiten.

Organisch-Chemisches Institut der
Universität Zürich
und

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

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Vorläufige Mitteilung: R. BARNER, J. BORGULYA, G. PROCTOR & H. SCHMID, *Chimia* **15**, 492 (1961).
- [2] a) N. KORNBLUM, P. J. BERRIGAN & W. J. LE NOBLE, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 1257 (1960); b) R. BARNER & H. SCHMID, *Helv.* **43**, 1393 (1960); c) D. Y. CURTIN & D. H. DYBVIK, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 225 (1962); d) N. KORNBLUM, P. J. BERRIGAN & W. J. LE NOBLE, *ibid.* **85**, 1141 (1963); N. KORNBLUM, R. SELTZER & P. HABERFIELD, *ibid.* **85**, 1148 (1963), sowie die in a–d angegebene Literatur; e) R. GOMPFFER, *Angew. Chem.* **76**, 412 (1964).
- [3] W. J. LE NOBLE, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 1470 (1963).
- [4] A. STREITWIESER, «Solvolytic Displacement Reactions», S. 21, New York 1962.
- [5] L. CLAISEN, F. KREMERS, F. ROTH & E. TIETZE, *Liebigs Ann. Chem.* **442**, 210 (1925); J. H. SIMONS & H. HART, *J. Amer. chem. Soc.* **66**, 1309 (1944); H. HART, W. L. SPLIETHOFF, & H. S. ELEUTERIO, *ibid.* **76**, 4547 (1954); K. OKAMOTO, K. TAKEUCHI & H. SHINGU, *Bull. chem. Soc. Japan* **35**, 525 (1962).
- [6] F. KALBERER, K. SCHMID & H. SCHMID, *Helv.* **39**, 555 (1956); P. FAHRNI & H. SCHMID, *Helv.* **42**, 1102 (1959); H. SCHMID, *Gazz. chim. ital.* **92**, 968 (1962).
- [7] R. PUMMERER, H. PUTTFARCKEN & P. SCHOPFLOCHER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **58**, 1808 (1925); D. H. R. BARTON, A. M. DEFLOREN & O. E. EDWARDS, *J. chem. Soc.* **1956**, 530.
- [8] W. VON PHILIPSBORN, Habilitationsschrift, Universität Zürich, 1962, im Druck.
- [9] H. DUTLER, C. GANTER, H. RYF, E. C. UTZINGER, K. WEINBERG, K. SCHAFFNER, D. ARI-
GONI & O. JEGER, *Helv.* **45**, 2346 (1962).
- [10] H. H. INHOFFEN, *Angew. Chem.* **53**, 471 (1940).
- [11] H. WYNBERG & W. S. JOHNSON, *J. org. Chemistry* **24**, 1424 (1959).
- [12] a) K. MIESCHER & C. SCHOLZ, *Helv.* **20**, 1237 (1937); b) T. L. PATTON, *Chemistry & Ind.* **1960**, 1567; c) P. G. HOLTON, *J. org. Chemistry* **27**, 357 (1962).
- [13] A. M. GOLD & E. SCHWENK, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 5683 (1958); E. HECKER & E. WALK, *Chem. Ber.* **93**, 2928 (1960).
- [14] R. E. SCHAUB & M. J. WEISS, *Chemistry & Ind.* **1967**, 2003.
- [15] E. SHAPIRO, T. LEGATT, L. WEBER, M. STEINBERG & E. P. OLIVETO, *Chemistry & Ind.* **1962**, 300.
- [16] A. FÜRST, A. BOLLER & E. G. HERZOG, Vortrag A9–36, IUPAC-Kongress, Juli 1963, London.
- [17] Vgl. C. DJERASSI, «Optical rotatory dispersion», New York 1960, S. 49 sowie C. DJERASSI, R. RINIKER & B. RINIKER, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 6377 (1956).
- [18] G. NOMINÉ, R. BUCOURT & A. PIERDET, *C. r. hebdom. Séances Acad. Sci.* **254**, 1823 (1962).
- [19] A. J. BIRCH, J. M. BROWN & G. S. R. SUBBA RAO, *J. chem. Soc.* **1964**, 3309.