

155. Synthese von 5-Methyl-3-oxa-A-nor-5 β -cholestan und 3-Oxa- Δ^4 -cholesten-2-on¹⁾

von R. Heckendorn und Ch. Tamm

(31. V. 67)

Als Ausgangsmaterial für synthetische Versuche benötigten wir eine grössere Menge von A-nor- $\Delta^{8(5)}$ -Cholesten-2-on (**6**). Dieses ungesättigte Keton ist erstmals 1958 von JACOBS & TAKAHASHI [2] beschrieben worden. Nach vergeblichen Versuchen, die 2,3-seco- Δ^4 -Cholesten-2,3-disäure (**5**) durch Pyrolyse oder mit Hilfe einer DIECKMANN-Reaktion ihres Dimethylesters zu cyclisieren, glückte diesen Autoren folgende Synthese: A-nor-Cholestan-2-on (**3**) wurde bromiert und das erhaltene Dibromketon mittels Collidin dehydrobromiert. Das entstandene 3-Brom-A-nor- $\Delta^{8(5)}$ -cholesten-2-on ergab bei der Hydrierung mit einem vergifteten Katalysator das ungesättigte Keton **6**, allerdings in nur mässiger Ausbeute. Etwas später synthetisierten DAUBEN *et al.* [3] diese Verbindung, indem sie A-nor-Cholestan-2-on (**3**) in das Δ^1 -Enylacetat überführten und dieses bromierten. Das Bromketon lieferte mit LiCl in Dimethylformamid **6** in sehr guter Ausbeute. Das Verfahren hat aber den Nachteil, dass das Enylacetat sich vom Edukt nur chromatographisch abtrennen lässt.

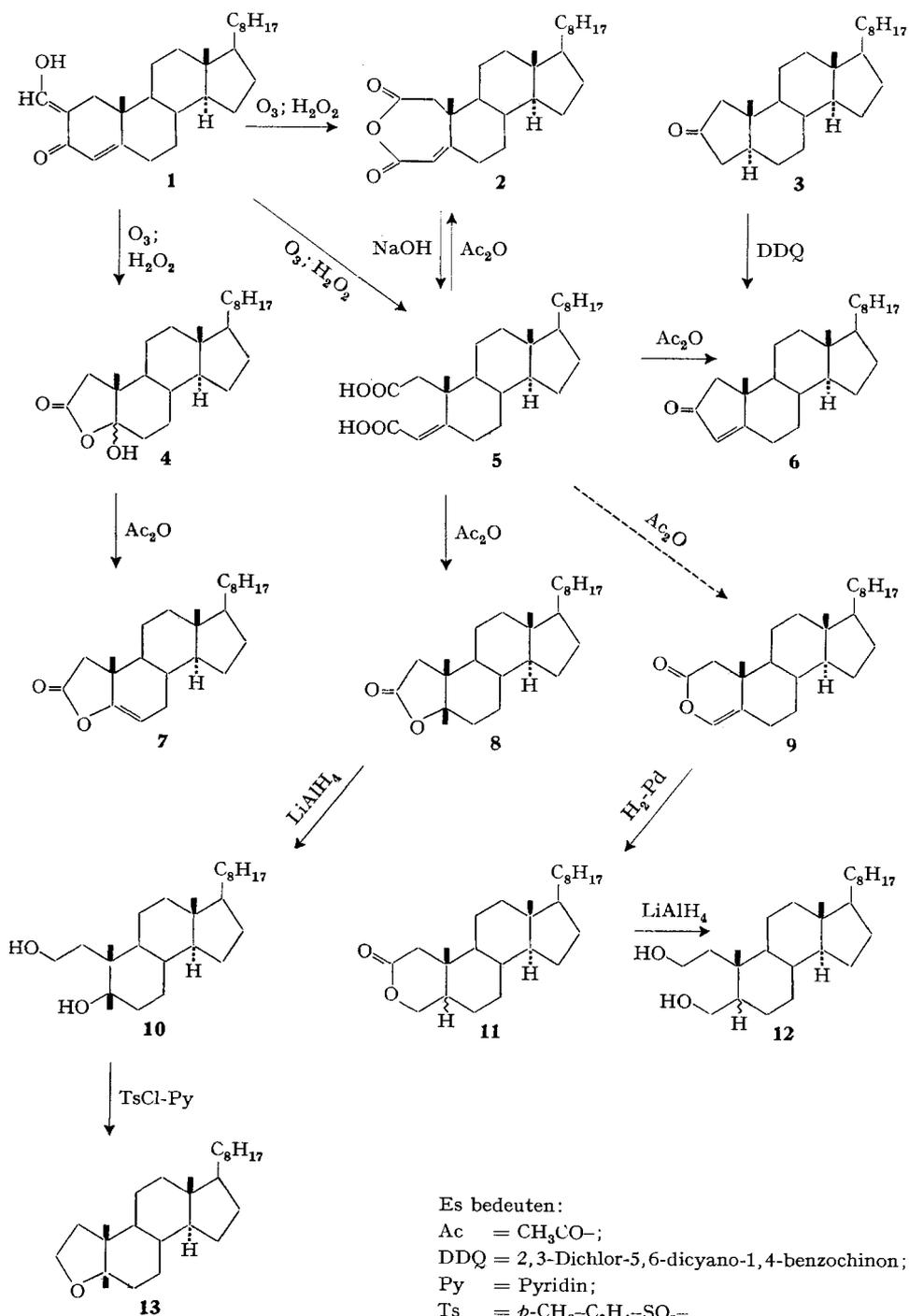
Nachdem es WEISENBORN & APPLGATE [4] gelungen war, A-nor-Testosteron und A-nor-Progesteron aus den entsprechenden 2,3-seco-Dicarbonsäuren zu bereiten, sollte der analoge Ringschluss, entgegen den Angaben der Literatur [2], auch in der Cholestanreihe möglich sein. Wir haben deshalb die Pyrolyse der 2,3-seco- Δ^4 -Cholesten-2,3-disäure (**5**) nochmals genau untersucht. Zuvor mussten wir noch die Herstellung dieser Säure verbessern. JACOBS & TAKAHASHI [2] hatten sie durch Ozonolyse von 2-Hydroxymethylen- Δ^4 -cholesten-3-on (**1**) [5] gewonnen, jedoch nur in einer Ausbeute von 5% der Theorie. Durch Anwendung von nur einem Äquivalent Ozon und anschliessende Oxydation des Ozonids mit 30proz. H₂O₂ liess sich die Ausbeute an reiner Disäure auf 30% erhöhen. Dabei entstand in einem der Versuche noch eine beträchtliche Menge des noch unbekanntes Anhydrids **2**. Sein IR.-Spektrum zeigte die für Anhydride charakteristische asymmetrische Streckschwingung der Carbonylgruppe bei 1785 cm⁻¹ und die symmetrische Streckschwingung bei 1730 cm⁻¹. Das UV.-Spektrum wies Absorptionsmaxima bei 231 nm (log ϵ = 4,025) und 266 nm (log ϵ = 3,00) auf. Mit 1 N NaOH konnte **2** in die gewünschte Dicarbonsäure **5** umgewandelt werden. Wurde das Hydroxymethylenketon **1** mit zwei Äquivalenten Ozon behandelt, so bildete sich das bekannte Hydroxylacton **4** [6] als weiteres Nebenprodukt.

Wurde nun die reine 2,3-seco- Δ^4 -Cholesten-2,3-disäure (**5**)²⁾ zunächst auf 225° und anschliessend auf 270° bei ca. 0,02 Torr erhitzt, so entstand ein Gemisch, das

¹⁾ Auszugsweise vorgetragen am «Second International Congress on Hormonal Steroids», Milano, 23.–28. Mai 1966, Abstracts p. 21; vgl. auch [1].

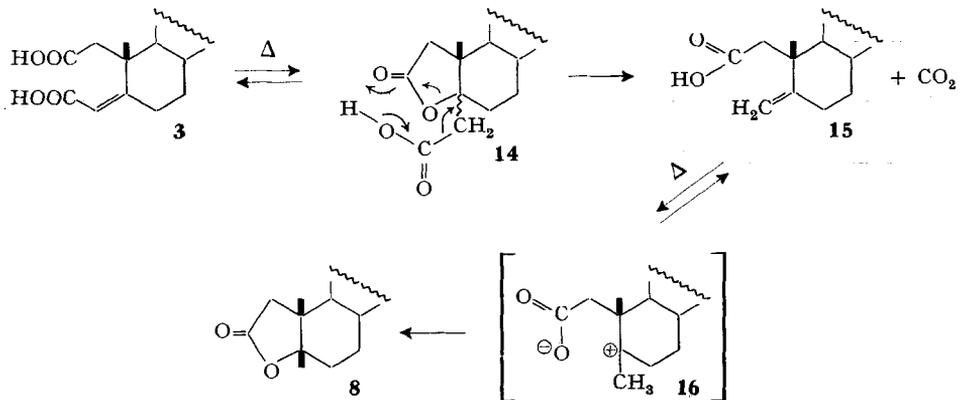
²⁾ Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Chloroform war sie einheitlich. Der mit Diazomethan bereitete Dimethylester ergab im Dünnschichtchromatogramm (Fließmittel: Benzol-Äther (85:15)) einen einzigen Fleck.

Formelschema



durch Chromatographie an der Silicagelsäule getrennt werden konnte. Bei genauer Einhaltung der im exper. Teil beschriebenen Bedingungen wurde das gewünschte A-nor- $\Delta^{3(5)}$ -Cholesten-2-on (**6**) in einer Ausbeute bis zu 25% d.Th. erhalten³⁾. Das zweite Produkt war mit dem Anhydrid **2** identisch. Als dritter Stoff wurde aus den mittleren Fraktionen der Chromatographie ein noch unbekannter Körper $C_{28}H_{44}O_2$ erhalten. Auf Grund der folgenden Beobachtungen und Überlegungen erteilen wir ihm die Struktur des 5-Methyl-3-oxa-A-nor-5 β -cholestan-2-ons (**8**). Das UV.-Spektrum zeigte im kurzwelligen Gebiet keine Absorption. Im IR.-Spektrum war bei 1760 cm^{-1} eine C=O-Schwingung zu sehen. Diese Bande ist charakteristisch für gesättigte Fünfring-Lactone. Das aufschlussreiche NMR.-Spektrum (vgl. Fig. 1) zeigte neben den üblichen fünf Methylsignalen des Cholestangerüsts im Bereich von $\delta = 0,7\text{--}1,1\text{ ppm}$ eine zusätzliche Methylgruppe als Singlett bei $\delta = 1,28\text{ ppm}$. Dieses Signal ordnen wir der 5-Methylgruppe zu. Die (C-1)-Methylengruppe erschien als scharfes Singlett bei $\delta = 2,45\text{ ppm}$. Reduktion des Lactons **8** mit LiAlH_4 ergab das Diol **10**. Im NMR.-Spektrum erschien das Signal der 5-Methylgruppe bei $\delta = 1,30\text{ ppm}$. Beim Versuch, die primäre Hydroxylgruppe des Diols **10** mit Tosylchlorid in Pyridin selektiv zu tosylieren, erhielten wir eine krist., S-freie Substanz $C_{26}H_{46}O$, deren IR.-Spektrum eine einzige intensive Bande bei 1025 cm^{-1} zeigte. Es liegt 5-Methyl-3-oxa-A-nor-5 β -cholestan (**13**) vor, indem das intermediär gebildete Monotosylat sich spontan cyclisiert hat⁴⁾. Im NMR.-Spektrum ist das Signal der 5-Methylgruppe nach $\delta = 1,05\text{ ppm}$, also nach höherem Feld, verschoben.

Die Bildung des Lactons **8** lässt sich wie folgt erklären:



Bei den hohen Temperaturen der Pyrolyse isomerisiert sich die ungesättigte Dicarbonsäure **3** zum Säurelacton **14**, das seinerseits durch Fragmentierung in die γ,δ -ungesättigte Carbonsäure **15** und CO_2 übergeht. Analog verhalten sich β -Hydroxycarbonsäuren. Sie liefern bei der Pyrolyse ebenfalls CO_2 und ein Olefin [8]. Da der Ringschluss von **15** resp. **16** unter Bedingungen erfolgt, bei denen das thermodynamisch stabilere Produkt entsteht, ist zu erwarten, dass im Lacton **8** die Ringe A und B *cis*-ständig miteinander verknüpft sind. Die Annahme eines dem *cis*-Hydrindan

³⁾ Für die Überlassung einer Vergleichsprobe möchten wir Herrn Prof. T.L. JACOBS, University of California, Los Angeles, Calif., USA, bestens danken.

⁴⁾ A-nor-Oxa-steroiden sind kürzlich in ähnlicher Weise von LEVINE [7] hergestellt worden.

entsprechenden Systems wird durch die ORD.-Kurve des Lactons **8** bestätigt, die einen negativen Lacton-COTTON-Effekt ($[\Phi] = -1120$ (Tal) bei 226 nm in Methanol) aufweist⁵⁾. Nach der Lacton-Sektor-Regel [9] besitzt **8** eine 5 β -ständige Methylgruppe⁶⁾.

Die Bildung des ungesättigten Ketons **6** bei der Pyrolyse der Disäure **5** wird somit durch zwei Konkurrenzreaktionen, die Anhydridbildung und die Decarboxylierung zu **8** zurückgedrängt.

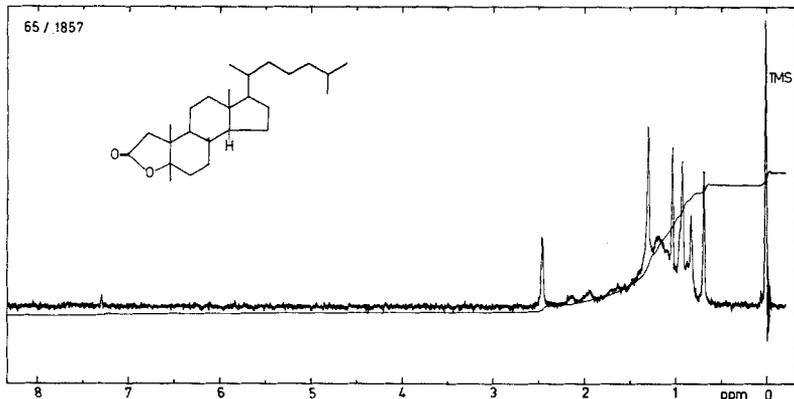


Fig. 1. NMR.-Spektrum von 5-Methyl-3-oxa-A-nor-5 β -cholestan-2-on (**8**) in $CDCl_3$ ⁷⁾

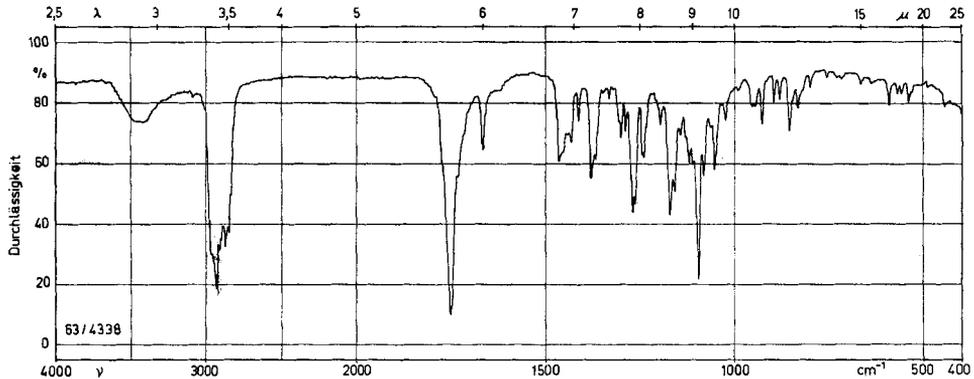


Fig. 2. IR.-Spektrum des Enollactons **9** (fest in KBr)⁸⁾

- 5) Wir danken Herrn Prof. W. KLYNE, Department of Chemistry, Westfield College, London, bestens für diese Bestimmung.
- 6) Das Enantiomere von **8** würde einem 1-Oxa-*cis*-hydrindan-2-on-System entsprechen, das einen positiven COTTON-Effekt aufweist. Dies ist z. B. der Fall bei 8 β -Hydroxy-(8 α -methyl)-iresan-11-carbonsäure-lacton (XXX in [9]; $[\Phi] = +1500$ bei 225 nm). Wenn umgekehrt Lacton **8** eine 5 α -ständige Methylgruppe enthielte, müsste ebenfalls ein positiver COTTON-Effekt auftreten wie es z. B. beim 8 α -Hydroxy-(8 β -methyl)-iresan-11-carbonsäure-lacton (XXVI in [9]; $[\Phi] = +5100$) der Fall ist.
- 7) Aufgenommen mit einem VARIAN-Spektrometer A-60 (60 MHz) im Spektrallaboratorium unseres Instituts (K. AEGERTER).
- 8) Aufgenommen mit einem PERKIN-ELMER-IR-Gitterspektrophotometer, Mod. 125, im Spektrallaboratorium unseres Instituts (K. AEGERTER).

Da bei der Ozonolyse von 2-Hydroxymethylen- Δ^4 -cholesten-3-on (**1**) viel mehr rohes saures Material als reine krist. Disäure **5** angefallen war, pyrolysierten wir auch diese Rohfraktion. Dabei erhielten wir neben Anhydrid **2**, ungesättigtem Keton **6** und Lacton **8** zwei weitere, bisher nicht isolierte Neutralstoffe. Die eine Verbindung war identisch mit dem bekannten Enollacton **7** [2]. **7** entsteht auch bei der Pyrolyse des Hydroxylactons **4**. Der zweite Stoff, der nur in ca. 2proz. Ausbeute erhalten wurde, besitzt die Summenformel $C_{26}H_{42}O_2$. Das IR.-Spektrum (vgl. Fig. 2) war durch eine C=O-Streckschwingung bei 1753 cm^{-1} und durch eine relativ starke C=C-Bande bei 1669 cm^{-1} charakterisiert. Im UV.-Spektrum war ein deutliches Absorptionsmaximum bei $221,5\text{ nm}$ ($\log \epsilon = 3,69$) zu erkennen. Das Vorliegen einer trisubstituierten olefinischen Doppelbindung war auch aus dem NMR.-Spektrum (vgl. Fig. 3) ersicht-

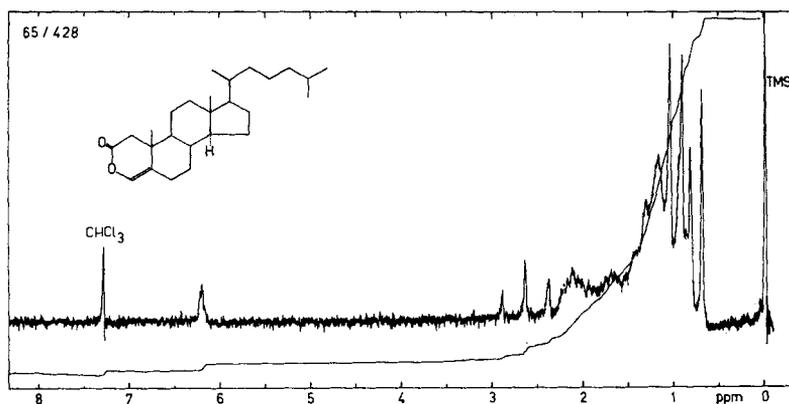
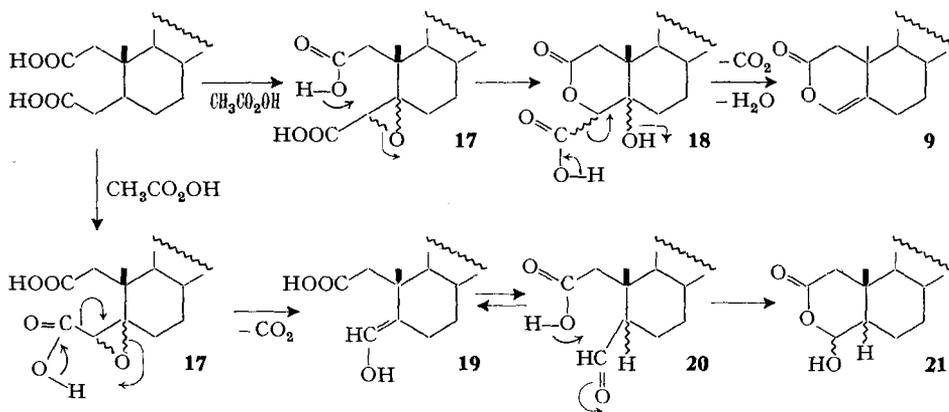


Fig. 3. NMR.-Spektrum des Enollactons **9** in $CDCl_3$?

lich, das bei $\delta = 6,22\text{ ppm}$ ein Vinylproton als ganz schwach aufgespaltenes Triplett erkennen liess. Ferner traten bei $\delta = 2,63\text{ ppm}$ drei Signale (2 H) mit einer Spin-Spin-Kopplung von $J = 15\text{ Hz}$ eines AB-Systems auf, das der 1-Methylengruppe zuzuordnen ist. Auf Grund dieser Daten erteilen wir dem neuen Pyrolysenprodukt die Struktur des Enollactons **9**. Damit im Einklang sind auch seine chemischen Eigenschaften. Die katalytische Hydrierung von **9** mit Pd ergab das Dihydrolacton **11**. Die nunmehr bei 1728 cm^{-1} erscheinende C=O-Bande entspricht einem gesättigten δ -Lacton. Bei der weiteren Reduktion mit $LiAlH_4$ lieferte **11** das Diol **12**. Die Verknüpfung der Ringe A und B in den Verbindungen **11** und **12** ist nicht abgeklärt.

Die Bildung des Enollactons **9** aus der seco-Säure **5** kann in folgender Weise erklärt werden: Unter den Bedingungen der oxydativen Spaltung des Ozonids von 2-Hydroxymethylen- Δ^4 -cholesten-3-on (**1**) (zweitägige Behandlung des in Äthylacetat-Eisessig gelösten Ozonids mit 30proz. wässrigem H_2O_2 bei 22°) kann sich Peressigsäure bilden, welche die Doppelbindung der entstandenen seco-Disäure **5** epoxydiert. Dem anschliessenden pyrolytischen Zerfall der α,β -Epoxy-dicarbonsäure **17** bieten sich zwei Reaktionswege an. Beim ersteren lactonisiert sich die Epoxysäure **17** zur β -Hydroxysäure **18**, welche leicht in einer Fragmentierungsreaktion CO_2 und H_2O abspaltet und das Enollacton **9** bildet (vgl. [8]). Beim zweiten Reaktionsweg wird die Epoxysäure **17** zuerst decarboxyliert mit gleichzeitiger Öffnung des Oxid-

rings. Es entsteht die Enolform **19** der δ -Aldehydocarbonsäure **20**. Letztere lactonisiert sich zum Hydroxylacton **21**, welches durch Wasserabspaltung in das Endprodukt **9** übergeht. Eine Entscheidung zwischen diesen beiden Reaktionsabläufen ist zurzeit nicht möglich. Es wäre auch denkbar, dass die Reaktion beide Wege beschreitet.



Das beschriebene Verfahren zur Herstellung von A-nor- $\Delta^3(5)$ -cholesten-2-on (**6**) unterscheidet sich von den früheren Synthesen durch die wesentlich geringere Zahl von Stufen, wenn von Cholesterin ausgegangen wird, und ist infolgedessen für die Herstellung von grösseren Substanzmengen vorteilhafter.

In diesem Zusammenhang wurde noch geprüft, ob sich A-nor-Cholestan-3-on (**3**) [10] nicht mit Hilfe von 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon zum ungesättigten Keton dehydrieren lässt. Die Umsetzung war selbst in siedendem Dioxan äusserst träge (nach fünf Tagen nur 6% ungesättigtes Keton **6**). Die Dehydrierung verläuft bekanntlich über die Enolform des Ketons, in welcher ein Hydrid-Ion abgespalten wird [11]. Bei der säurekatalysierten Enolisierung von **3** bildet sich offenbar hauptsächlich das Δ^4 -Enol. Damit übereinstimmend befindet sich auch im Enylacetat von **3** die Doppelbindung in 1-Stellung [3].

Wir danken dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG (Projekt Nr. 2627) bestens für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Alle Schmelzpunkte sind auf dem KOFLER-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze ca. $\pm 2^\circ$. Substanzproben zur Messung der Spektren und optischen Drehungen wurden ca. 2 Std. bei $50\text{--}60^\circ$ und 0,02 Torr und zur Elementaranalyse, falls nicht anders vermerkt, 16 Std. bei $60\text{--}70^\circ$ und 0,02 Torr getrocknet. Die Elementaranalysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium des Instituts (E. THOMMEN). Die Adsorptionschromatographien wurden nach der Durchlaufmethode [12] an neutralem Al_2O_3 der angegebenen Aktivitätsstufe (M. WOELM, Eschwege), an Silicagel nach DUNCAN [13] (SiO_2 , Korngrösse 0,15–0,30 mm) und an Kieselgel (SiO_2 , Korngrösse 0,05–0,20 mm, E. MERCK, AG, Darmstadt) durchgeführt. Für die Dünnschichtchromatographie (DC) nach STAHL (vgl. [14]) dienen Kieselgel G (E. MERCK, AG, Darmstadt) und Al_2O_3 (FLUKA AG, Buchs) als Adsorbentien. Die Flecke wurden durch J_2 -Dämpfe sichtbar gemacht.

1. Ozonolyse von 2-Hydroxymethylen- Δ^4 -cholesten-3-on (**1**). – 1.1. Mit ca. einem Äquivalent Ozon: Eine Lösung von 15,79 g **1** [5] vom Smp. $112\text{--}113^\circ$ in 158 ml Eisessig und 158 ml Essigester wurde bei -15° bis -10° während 65 Min. ozonisiert (Strömungsgeschwindigkeit = 280 ml/Min.; O_3 -Konz. = 5%). Die gelb gefärbte Lösung wurde hierauf mit 44 ml 30proz. H_2O_2 und 160 ml Wasser

versetzt und 15 Std. bei 22° gerührt. Der kristalline, farblose Niederschlag wurde nach zweitägigem Stehen abfiltriert. Ausbeute: 4,80 g (30% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Petroläther und zweimal aus Methanol wurde reines 2,3-*seco*- Δ^4 -Cholesten-2,3-disäureanhydrid (**2**) in Nadeln vom Smp. 103–105° erhalten. $[\alpha]_D^{25} = +9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,808$ in Chloroform). IR.-Spektrum (in CH_2Cl_2): Banden bei 1785 und 1730 cm^{-1} (C=O asym. und sym.), 1623 cm^{-1} (C=C) und 1130 cm^{-1} . UV.-Spektrum (in Cyclohexan): $\lambda_{\text{max}} = 231 \text{ nm}$; $\log \epsilon = 4,025$.

$\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_3$ (414) Ber. C 78,21 H 10,21% Gef. C 78,00 H 10,32%

Die nach Abfiltrieren des Anhydrids **2** verbliebene Lösung wurde mit Äther auf 2 l verdünnt, zwölfmal mit 220 ml Wasser gewaschen und hierauf zehnmal mit eiskalter 10proz. KHCO_3 extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden sofort mit konz. HCl angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Das nach Trocknen mit Na_2SO_4 und Eindampfen erhaltene Rohprodukt (7,74 g entspr. 48%) ergab nach zweimaligem Umkristallisieren aus Chloroform 3,12 g reine 2,3-*seco*- Δ^4 -Cholesten-2,3-disäure (**5**) in Plättchen vom Smp. 192–196°. IR.-Spektrum (fest in KBr): Banden bei 3600–3100 cm^{-1} (O–H ass.), 1700 cm^{-1} (breit, C=O) und 1630 cm^{-1} (C=C konj.). Eine Probe wurde mit Diazomethan verestert und zeigte im DC nur einen einzigen Fleck. JACOBS & TAKAHASHI [2] fanden für diese Disäure (Nadeln aus Essigester) den Smp. 186–187,5°.

Die verbliebenen Ätherlösungen wurden noch sechsmal mit 2N NaOH ausgeschüttelt. Die Auszüge wurden mit HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Der nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 und Eindampfen verbliebene Rückstand (2,60 g; 16%) wurde direkt pyrolysiert. Die nach der Extraktion mit NaOH verbliebene Ätherlösung wurde neutralgewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (1,41 g; 9%) zeigte im IR.-Spektrum die typischen Anhydridbanden.

1.2. Mit ca. zwei Äquivalenten Ozon: Eine Lösung von 8,53 g **1** [5] vom Smp. 112–113° in 86 ml Eisessig und 86 ml Essigester wurde bei -10° bis -15° während 160 Min. ozonisiert (Strömungsgeschwindigkeit = 100 ml/Min.; O_3 -Konz. = 2,2%). Die hellgelbe Lösung wurde mit 22 ml 30proz. H_2O_2 und 82 ml Wasser versetzt und 40 Std. stehengelassen. Nach Verdünnen mit 850 ml Äther wurde elfmal mit 100 ml Wasser gewaschen und dann viermal mit 10proz. KHCO_3 und noch fünfmal mit 2N Na_2CO_3 ausgeschüttelt. Die Auszüge wurden mit HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt, mit Äther ausgeschüttelt, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft: 5,12 g saure Anteile, die direkt pyrolysiert wurden (siehe Abschnitt 3).

Die verbliebene Ätherlösung wurde mit Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft: 3,55 g neutrales Rohprodukt, das nach dreimaligem Umkristallisieren aus Petroläther-Äther 500 mg Hydroxylacton **4** in Nadeln vom Smp. 166–168°, $[\alpha]_D^{24} = +31^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,438$ in CHCl_3) lieferte. IR.-Spektrum (in CH_2Cl_2): Banden bei 3580 cm^{-1} (O–H) und 1775 cm^{-1} (C=O). WEISENBORN *et al.* [6] fanden den Smp. von 166,5–167,5° und $[\alpha]_D = +29,8^\circ$ (Chf).

Bei diesem Versuch konnte kein Anhydrid **2** isoliert werden.

1.3. 2,3-*seco*- Δ^4 -Cholesten-2,3-disäure (**5**) aus dem Anhydrid **2**: 4,3 g rohes Anhydrid **2** (aus 1.1) wurden mit 500 ml Äther versetzt und das Ganze zehnmal mit 2N NaOH bei 0° extrahiert. Emulsionen störten stark. Die Extrakte wurden sofort mit HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt, mit Äther ausgeschüttelt, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (2,50 g) lieferte nach zweimaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Äther 300 mg Disäure **5** in Plättchen vom Smp. 190–195°, Misch-Smp. mit **5** (aus 1.1) ebenso.

Die organische Phase lieferte nach Waschen mit Wasser, Trocknen mit Na_2SO_4 und Eindampfen 1,80 g unverändertes Anhydrid **2**: nach zweimaligem Kristallisieren aus Methanol, Smp. 103–105°; im IR.-Spektrum Banden bei 1785 und 1730 cm^{-1} ; Misch-Smp. mit **2** aus Versuch 1.1. ohne Depression.

2. Pyrolyse von reiner 2,3-*seco*- Δ^4 -Cholesten-2,3-disäure (**5**). Eine Lösung von 2,97 g **5** vom Smp. 192–196° in 12 ml Acetanhydrid wurde 1 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei sich die anfangs farblose Lösung stark gelb färbte. Das Gemisch wurde noch warm in ein Kugelrohr gebracht und im Luftbad (Ofen) langsam auf 200° erhitzt. Das überschüssige Acetanhydrid destillierte ab und wurde vorne am Kugelrohr wegpipettiert. Die Badtemperatur wurde nun langsam auf 265° bis 270° gesteigert. Schon bei 225° setzte eine stürmische Gasentwicklung ein, welche nach ca. 30 Min. langsam aufhörte. Der Druck wurde nun vorsichtig auf ca. 0,05 Torr vermindert, worauf ein leicht gelb gefärbtes Öl abdestillierte, das sofort kristallin erstarrte. Die Substanz wurde mit Methylenchlorid herausgelöst. Nach Eindampfen resultierten 2,30 g Rohprodukt. Im Kugelrohr

blieb ca. 0,5 g verkohltes Material zurück. Das Rohprodukt wurde in Äther aufgenommen und diese Lösung sechsmal mit 1N NaOH bei 0° gewaschen. Die alkalischen Extrakte wurden mit HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen mit Na₂SO₄ und Eindampfen wurde 0,4 g saures Rohprodukt erhalten. Es zeigte im IR.-Spektrum (in Chf) neben der O-H-Assoziationsbande eine relativ breite Carbonylabsorption bei 1765–1690 cm⁻¹ neben einer Schulter bei 1630 cm⁻¹ (C=C konj.). Die Substanz wurde nicht weiter untersucht.

Die verbliebene Ätherlösung ergab nach Waschen mit Wasser, Trocknen mit Na₂SO₄ und Eindampfen 1,90 g Neutralkteil, der an 138 g Silicagel chromatographiert wurde. Zum Eluieren dienten 40 ml Lösungsmittel pro Fraktion.

Bei der Elution mit Benzol ergaben nach den Fraktionen 1–17 (nur Spuren Material) die Fraktionen 18–29 550 mg (19%) Rohprodukt, das nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol 319 mg *Anhydrid 2* vom Smp. 103–105° lieferte; nach Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum identisch mit **2** aus 1.1.

Die Fraktionen 44–46 (eluiert mit Benzol-Äther-(95:5)) ergaben 24 mg (0,9%) langsam kristallisierendes Öl. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroläther resultierten 12 mg *5-Methyl-3-oxa-A-nor-5β-cholesten-2-on (8)* in derben Nadeln vom Smp. 119–120°. $[\alpha]_D^{24} = +22^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,025$ in CHCl₃). IR.-Spektrum (fest in KBr): Banden bei 1760 cm⁻¹ (C=O) und 927 cm⁻¹. Im UV.-Spektrum (in Cyclohexan) zeigte sich im kurzwelligen Gebiet keine Absorption. NMR.-Spektrum (in CDCl₃; vgl. Fig. 1): Singlette von je 3 Protonen bei 0,70 (18-CH₃); 0,83 (21-CH₃); 0,92 (26-CH₃+27-CH₃); 1,04 (19-CH₃); 1,28 (5'-CH₃); bei 2,45 ppm ein weiteres Singlett (2 H; 1-CH₂). Diese Substanz entsteht auch bei der Pyrolyse von rohem saurem Material. Insgesamt konnten noch etwa 100 mg rein isoliert werden.

Die Fraktionen 50–57 (560 mg; 22%), eluiert mit Benzol-Äther-(9:1), gaben aus Äthanol 524 mg *A-nor-Δ³⁽⁵⁾-Cholesten-2-on (6)* in Prismen vom Smp. 96–97°. Nach Smp., Misch-Smp., IR.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm identisch mit authentischem Material⁸⁾.

Die Silicagelsäule wurde nun trocken laufen gelassen und hernach noch mit 600 ml Äther gewaschen. Dadurch wurden noch 500 mg saures Material eluiert, das im IR.-Spektrum neben einer OH-Assoziationsbande eine breite Carbonylabsorption bei 1765–1690 cm⁻¹ mit einer Schulter bei 1630 cm⁻¹ (C=C konj.) zeigte. In diesem Material dürfte das Säurelacton **15** enthalten sein. Das Gemisch wurde nicht weiter untersucht.

3. *Pyrolyse von rohem saurem Material aus der Ozonolyse 1.2.* 5,12 g saures Material aus 1.2. wurden in zwei Portionen wie bei 2. beschrieben pyrolysiert. Die beiden Destillate wurden in 500 ml Äther aufgenommen und sechsmal mit 2N NaOH und Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit Na₂SO₄ und Eindampfen verblieben 2,72 g Neutrales. Die alkalischen Extrakte wurden verworfen. Das Neutrale wurde an 280 g Silicagel chromatographiert (*Chromatographie A*). Zum Eluieren dienten pro Fraktion 250 ml Lösungsmittel.

Die Fraktionen 1–4 (1,1 g), eluiert mit Benzol, kristallisierten und wurden nochmals chromatographiert (*Chromatographie B*).

Die Fraktionen 5–10 (ca. 190 mg), eluiert mit Benzol, waren ölig und wurden verworfen, obwohl die Fraktionen 6 und 7 nach Dünnschichtchromatogramm das Lacton **8** enthielten.

Die Fraktionen 11–19 (1,17 g), eluiert mit Benzol-Äther-(95:5), enthielten nach Dünnschichtchromatogramm das gesättigte ungesättigte Keton **6** und wurden nochmals an Kieselgel chromatographiert (*Chromatographie C*).

Chromatographie B: 1,1 g Material der Fraktionen 1–4 wurden an 250 g Kieselgel chromatographiert. Zum Eluieren dienten pro Fraktion 100 ml Benzol. Die Fraktionen 1–8 (50 mg) waren ölig und wurden verworfen. Die Fraktionen 9–11 ergaben 530 mg Rohprodukt, das nach Umkristallisieren aus Äthanol das *Enollacton 7* in Nadeln vom Smp. 96–98° lieferte. $[\alpha]_D^{22} = -62^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,72$ in CHCl₃). IR.-Spektrum (fest in KBr): Banden bei 1804 und 1701 cm⁻¹ (C=O und C=C). UV.-Spektrum (in Cyclohexan): $\lambda_{max} = 190$ nm; log $\epsilon = 3,98$. NMR.-Spektrum (in CDCl₃): Singlett bei 2,38 ppm (2 H: C-1), Triplett bei 5,17 ppm (1 H: C-6). JACOBS & TAKAHASHI [2] fanden den Smp. von 97–98° (Aceton) und $[\alpha]_D^{26} = -47^\circ$ (Chf); IR.-Spektrum (in CCl₄): Banden bei 1705 und 1806 cm⁻¹.

Die Fraktionen 12 und 13 (20 mg Gemisch) wurden verworfen. Die Fraktionen 14–16 (130 mg) gaben aus Äthanol *3-Oxa-Δ⁴-cholesten-2-on (9)* in Blättchen vom Smp. 110–112° $[\alpha]_D^{22} = +46^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,86$ in CHCl₃). IR.-Spektrum (fest in KBr; vgl. Fig. 2): Banden bei 1753 cm⁻¹ (C=O),

1669 cm^{-1} (C=C) und 1097 cm^{-1} . UV.-Spektrum (in Cyclohexan): $\lambda_{\text{max}} = 221,5 \text{ nm}$; $\log \epsilon = 3,69$. NMR.-Spektrum (in CDCl_3 ; vgl. Fig. 3): Singlett bei 6,22 ppm (1 H), Triplet bei 2,63 ppm (2 H, $J = 15 \text{ Hz}$).

$\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_2$ (386) Ber. C 80,77 H 10,95% Gef. C 80,78 H 10,88%

Chromatographie C: 1,17 g Material der Fraktionen 11–19 wurden an 190 g Kieselgel chromatographiert. Zum Eluieren dienten pro Fraktion 230 ml Benzol-Äther-(95:5). Die Fraktionen 1–4 (80 mg Öl) wurden verworfen. Die fünfte Fraktion ergab 166 mg unreines **6**, die durch nochmalige Chromatographie an Kieselgel gereinigt wurden.

Die Fraktionen 6 und 7 (780 mg) ergaben aus Äthanol *A-nor- Δ^3 (⁶)-Cholesten-2-on* (**6**) in Prismen vom Smp. 95–97°. Nach Smp., Misch-Smp. und Dünnschichtchromatogramm identisch mit **6** aus der Pyrolyse der reinen Disäure.

4. *Pyrolyse von 5-Hydroxy-3-oxa-A-nor-5 β -cholestan-2-on* (**4**). Eine Lösung von 250 mg Hydroxylacton **4** vom Smp. 166–168° in 10 ml Acetanhydrid wurde 1 Std. unter Rückfluss gekocht und nachher, wie bei 2. beschrieben, pyrolysiert. Auch hier war eine lebhaft Gasentwicklung (bei 210° beginnend) zu beobachten. Das rohe hellgelbe Destillat (235 mg) kristallisierte nach kurzer Zeit aus. Das Rohprodukt wurde an 62 g Kieselgel chromatographiert. Zum Eluieren dienten 40 ml Lösungsmittel pro Fraktion.

Die Fraktionen 1–5 (eluiert mit Benzol-Äther-(9:1)) ergaben nur Spuren Öl. Die Fraktionen 6–9 (180 mg entspr. 76%, eluiert mit Benzol-Äther-(9:1)) ergaben aus Äthanol 162 mg *3-Oxa-A-nor- Δ^6 -cholesten-2-on* (**7**) in Nadeln vom Smp. 96–98°. Nach Smp., Misch-Smp., Dünnschichtchromatogramm und IR.-Spektrum identisch mit **7** erhalten durch Pyrolyse von rohem saurem Material.

Die Fraktion 14 (32 mg, eluiert mit Benzol-Äther-(8:2)) lieferte eine Substanz mit ähnlichem Rf-Wert wie **6**; sie wurde nicht weiter untersucht. Vom Enollacton **9** wurde keine Spur entdeckt.

5. *LiAlH₄-Reduktion von 5-Methyl-3-oxa-A-nor-5 β -cholestan-2-on* (**8**). Eine Lösung von 105 mg nicht ganz reinem **8** vom Smp. 120–125° in 15 ml absolutem Äther wurde bei –5° mit 50 mg LiAlH₄ versetzt und hierauf 3 Std. unter Rühren am Rückflusskühler gekocht. Hierauf wurde das Gemisch unter Kühlung mit 2N H₂SO₄ bis zur kongosauren Reaktion versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Auszüge wurden mit 2N H₂SO₄, 10proz. KHCO₃, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (102 mg) wurde an 33 g Kieselgel gereinigt (Elution mit Methylchlorid-Methanol-(97:3); Fraktionen von 15 ml). Die Fraktionen 6 und 7 ergaben 70 mg kristallinen Rückstand; nach zweimaliger Kristallisation aus Petroläther 53 mg *Diol 10* in fein verfilzten Nadeln vom Smp. 146–148°. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +40 \pm 2^\circ$ ($c = 1,020$ in CHCl_3). IR.-Spektrum (in CH_2Cl_2): Banden bei 3600 cm^{-1} (O–H, frei), bei 3400 cm^{-1} (breit; OH, assoziiert) und bei 1072 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (in CDCl_3): breites Dublett bei 3,75 und 3,58 ppm (4 H), Singlett bei 1,30 ppm (3 H). NMR.-Spektrum (in $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$): Triplet bei 3,5 ppm (2 H, $J = 3,5 \text{ Hz}$); Singlette von je 3 Protonen bei 0,68 (18-CH₃); 0,82 (21-CH₃); 0,90 (26-CH₃ + 27-CH₃); 1,03 (19-CH₃) und 1,26 ppm (5'-CH₃).

$\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{O}_2$ (392) Ber. C 79,53 H 12,32% Gef. C 79,71 H 12,33%

6. *5-Methyl-3-oxa-A-nor-5 β -cholestan* (**13**) aus *Diol 10*. Eine Lösung von 36 mg *Diol 10* vom Smp. 146–148° und 27 mg Tosylchlorid in 2 ml trockenem Methylchlorid wurde mit 1,0 ml Pyridin versetzt und bei 22° 18 Std. stehengelassen. Das Gemisch wurde auf Eis, das 1,0 ml konz. HCl enthielt, gebracht und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherextrakte ergaben nach Waschen mit 2N HCl, 10proz. KHCO₃ und ges. NaCl-Lösung, Trocknen mit Na₂SO₄ und Eindampfen 35 mg Rohprodukt. Aus Methanol 29 mg (84%) Kristalle. Nach Umkristallisieren aus Methanol resultierte *5-Methyl-3-oxa-A-nor-5 β -cholestan* (**13**) in Plättchen vom Smp. 105–108°. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +61 \pm 2^\circ$ ($c = 1,092$ in CHCl_3). IR.-Spektrum (fest in KBr): Bande bei 1025 cm^{-1} (C–O). NMR.-Spektrum (in CDCl_3): Quartett bei 3,8 ppm (2 H), Singlett bei 1,05 ppm (3 H).

$\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{O}$ (374) Ber. C 83,35 H 12,38% Gef. C 83,28 H 12,41%

7. *Katalytische Hydrierung des Enollactons 9: 3-Oxa-5 ξ -cholestan-2-on* (**11**). Eine Lösung von 30 mg **9** vom Smp. 110–112° in 20 ml Äthanol wurde in Gegenwart von 40 mg 10proz. Pd-C bei 22° hydriert. Nach ca. 1 Std. war 1 Mol-Äqu. H₂ aufgenommen. Der Katalysator wurde über Celite abfiltriert. Das mit kolloidalem Palladium verunreinigte Filtrat lieferte nach dem Eindampfen

29 mg Rohprodukt, das an 4 g Kieselgel gereinigt wurde. Zum Eluieren dienten 5 ml Benzol-Äther (88:12) pro Fraktion.

Die Fraktionen 3 und 4 (25 mg; 83%) ergaben nach zweimaligem Umkristallisieren aus wässrigem Methanol Dihydrolacton **11** in Blättchen vom Doppel-Smp. 81–83°/105–115° $[\alpha]_D^{25} = 35^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,839$ in CHCl_3). IR.-Spektrum (fest in KBr): Banden bei 1728 cm^{-1} (C=O), 1234, 1056 und 1040 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (in CDCl_3): Multiplett bei 4,2 ppm (2 H), Quartett bei 2,83; 2,54; 2,28 und 2,20 ppm (schwer erkennbar) (2 H).

$\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_2$ (388) Ber. C 80,35 H 11,41% Gef. C 80,32 H 11,47%

8. *LiAlH₄-Reduktion von 3-Oxa-5 ξ -cholestan-2-on (11)*. Eine Lösung von 37 mg **11** vom Doppel-Smp. 81–83°/105–115° in 8 ml abs. Äther wurde bei 0° mit 20 mg LiAlH_4 versetzt und 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Gemisch wurde wie bei 5. beschrieben aufgearbeitet. Es resultierten 38 mg Rohprodukt, das im DC (Fließmittel: Methylenchlorid-Methanol-(97:3)) nur einen einzigen Fleck zeigte. Nach zweimal Umkristallisieren aus Petroläther resultierten 30 mg (80%) *A-nor-2,3-seco-5 ξ -cholestan-2,3-diol (12)* in Plättchen vom Smp. 150–153° (Sintern ab 125°). $[\alpha]_D^{25} = +28^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,488$ in CHCl_3). IR.-Spektrum (fest in KBr): breite Bande bei 3500–3200 cm^{-1} (O–H, assoz.) und bei 1020 cm^{-1} (C–OH). NMR.-Spektrum (in CDCl_3): breites Multiplett bei 3,79 ppm (4 H), breites Signal bei 2,41 ppm (2 H), das bei D_2O -Zusatz verschwindet.

$\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{O}_2$ (378) Ber. C 79,53 H 12,32% Gef. C 79,77 H 12,32%

9. *A-nor- $\Delta^3(5)$ -cholesten-2-on (6) aus A-nor-5 α -cholestan-2-on (3)*. Eine Lösung von 1,26 g **3** [11] vom Smp. 99–100° und 0,88 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-benzochinon in 55 ml absolutem Dioxan wurde 5 Tage unter Rückfluss gekocht. Von Zeit zu Zeit wurde trockenes HCl-Gas eingeleitet. Nach Versetzen mit 500 ml Äther, Waschen mit 10proz. NaHSO_3 , 2N NaOH und ges. NaCl-Lösung, Trocknen mit Na_2SO_4 und Eindampfen resultierten 1,20 g Rohprodukt, das an 60 g Silicagel chromatographiert wurde. Zum Eluieren dienten 100 ml Lösungsmittel pro Fraktion.

Die Fraktionen 3–7 (1,03 g, eluiert mit Benzol) ergaben aus Äthanol 923 mg *Edukt 3* in Blättchen vom Smp. 98–100°.

Die Fraktionen 12 und 13 (110 mg entspr. 9%, eluiert mit Benzol-Äther-(95:5)) ergaben aus Äther-Wasser 82 mg *A-nor- $\Delta^3(5)$ -cholesten-2-on (6)* in Prismen vom Smp. 96–97°. Nach Smp., Misch-Smp. und DC identisch mit **6** aus der Pyrolyse der 2,3-Disäure **5**.

SUMMARY

2,3-seco- Δ^4 -cholestene-2,3-dicarboxylic acid (**5**) was prepared in 30% yield from 2-hydroxymethylene- Δ^4 -cholestene-3-one (**1**) by ozonolysis under special conditions. Pyrolysis of the pure di-acid **5** gave *A-nor- $\Delta^3(5)$ -cholestene-2-one (6)*, the anhydride **2** and 5-methyl-3-oxa-*A-nor-5 β -cholestane-2-one (8)*. Pyrolysis of amorphous acidic material obtained by the ozonolysis of **1** yielded the enol-lactones **7** and **9** as additional products. LiAlH_4 -reduction of the γ -lactone **8** gave the diol **10**, which was transformed into 5-methyl-3-oxa-*A-nor-5 β -cholestane (13)* by treatment with tosyl chloride in pyridine.

Institut für Organische Chemie
der Universität Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] CH. TAMM & R. HECKENDORN, *Excerpta Medica* 1967, International Congress Series No. 132, Proceedings of the Second International Congress on Hormonal Steroids, Milan, May 1966, 227.
- [2] T. L. JACOBS & N. TAKAHASHI, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 4865 (1958).
- [3] W. G. DAUBEN, G. A. BOSWELL & W. H. TEMPLETON, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 5006 (1961).
- [4] F. L. WEISENBORN & H. E. APPLGATE, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 1960 (1959).
- [5] J. G. BURR, W. F. HOLTON & C. N. WEBB, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 4903 (1950).
- [6] F. L. WEISENBORN, D. C. REMY & T. L. JACOBS, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 552 (1953).
- [7] S. D. LEVINE, *J. med. Chemistry* **8**, 537 (1965).
- [8] M. VILKAS & N. A. ABRAHAM, *Bull. Soc. chim. France* 1960, 1196.

- [9] J. P. JENNINGS, W. KLYNE & P. M. SCOPES, *J. chem. Soc.* 1965, 7211.
 [10] A. WINDAUS & CL. UIBRIG, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 47, 2384 (1914); A. WINDAUS & O. DALMER, *ibid.* 52, 162 (1919).
 [11] H. J. RINGOLD & A. TURNER, *Chemistry & Ind.* 1962, 211.
 [12] T. REICHSTEIN & C. W. SHOPPEE, *Discuss. Farad. Soc. Nr. 7*, 305 (1949).
 [13] G. R. DUNCAN, *J. Chromatogr.* 8, 37 (1962).
 [14] E. STAHL, «Dünnschichtchromatographie», Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962; K. RANDEKATH, «Dünnschichtchromatographie», Verlag Chemie, Weinheim-Bergstrasse, 2. Aufl. 1965.

156. Sur la composition de l'arôme de cacao

par J. P. Marion, F. Müggler-Chavan, R. Viani, J. Bricout,
 D. Reymond et R. H. Egli

(3 VI 67)

Depuis une cinquantaine d'années, de nombreux travaux ont contribué à la connaissance de l'arôme de cacao. Une première étude faite en 1912 par BAINBRIDGE & DAVIES [1] permit d'y identifier le linalol ainsi que quelques acides et esters. En 1932 SCHMALFUSS & BARTMEYER [2] et en 1935 STEINMANN [3] caractérisèrent quelques nouveaux composants. DIETRICH, LEDERER, WINTER & STOLL [4] identifièrent 29 substances nouvelles dans une publication de 1964 faisant état de travaux interrompus en 1955. Tous ces auteurs utilisèrent les méthodes analytiques classiques.

Les techniques de chromatographie sur papier et sur couche mince ont permis d'étudier certaines classes de composés: BOYD, KEENEY & PATTON [5] ont ainsi détecté des dérivés carbonylés; WOLF [6] & DIETRICH [7], des acides aliphatiques; et QUESNEL [8], des acides et une lactone aromatique.

Le développement de la chromatographie en phase vapeur a permis à MOHR [9] en 1958, lors d'une étude sur le conchage du chocolat, de déceler 25 substances, parmi lesquelles 7 reçurent une identification provisoire. De même 23 substances furent caractérisées par VAN ELZAKKER & VAN ZUTPHEN [10] par leurs temps de rétention sur deux phases stationnaires différentes.

En 1961 WEURMAN & DE ROOIJ [11], puis en 1962 BAILEY, MITCHELL, BAZINET & WEURMAN [12], ont identifié par spectrographie de masse plusieurs amines aliphatiques [11] et 16 composés présents dans 5 variétés de cacao [12].

Dans notre étude, nous avons retrouvé 22 substances sur les 91 déjà décrites par les différents auteurs cités plus haut¹⁾, et identifié 35 qui, à notre connaissance, sont nouvelles.

Le tableau énumère tous les composés identifiés jusqu'à présent; ceux que nous avons trouvés (ou retrouvés) sont en italique. Dans la partie expérimentale, nous ne décrivons que l'isolement et l'identification des nouvelles substances. Leur mode de

¹⁾ Note ajoutée lors de la correction des épreuves: Nous venons de prendre connaissance d'un article de RIZZI [12a] qui a identifié dans le beurre de cacao 9 composés pyraziniques: méthylpyrazine, diméthyl-2,3-pyrazine, éthyl-2-méthyl-5-pyrazine, triméthylpyrazine, diméthyl-2,5-éthyl-3-pyrazine, diméthyl-2,6-éthyl-3-pyrazine, tétraméthylpyrazine, diméthyl-2,5-pyrazine et diméthyl-2,6-pyrazine; à l'exception des éthyl-2-méthyl-5- et diméthyl-2,6-éthyl-3-pyrazines, ces composés ont également été trouvés par nous.