

170. Steroide und Sexualhormone

235. Mitteilung [1]

Über eine neue ergiebige Synthese von A-nor-Testosteron und dessen 6-Dehydro-Derivat sowie von 7 β -Methyl-A-nor-testosteron

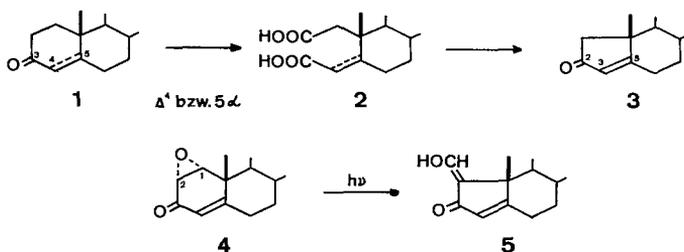
von J. Pfister, C. Lehmann [2] und H. Wehrli

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

(27. IV. 68)

Summary. A novel synthetic approach to 2-oxo- Δ^3 -A-nor-steroids is described. The photochemical ring contraction of epoxyketones, cf. **4** \rightarrow **5**, serves as the key step of this procedure, which gives notably higher yields than the previously published syntheses (*e.g.*, overall yield **6** \rightarrow **10** 40%).

Zur Partialsynthese von 2-Oxo- Δ^3 -A-nor-Steroiden (**3**) standen bisher nur relativ wenig ergiebige Methoden zur Verfügung. Zur Ring-Kontraktion wurde dabei stets der Ring A der Ausgangsketone (vgl. **1**) oxydativ gespalten unter Ausbildung von Dicarbonsäuren vom Typus **2** und diese nachträglich auf pyrolytischem Weg unter Decarboxylierung recycelisiert. In den Synthesevarianten, die von gesättigten 5 α -Ketonen vom Typus **1** ausgingen, erfolgte die Einführung der Doppelbindung erst im Anschluss an die Ausbildung des Ringsystems von **3** [3].



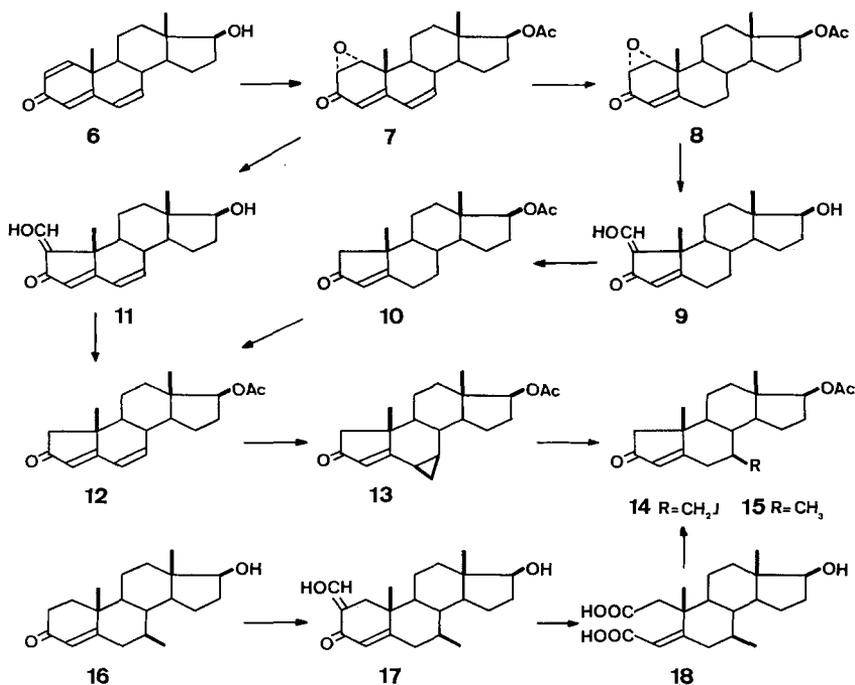
Ein sich im Verlaufe der letzten Jahre abzeichnendes pharmakologisches Interesse¹⁾ an Verbindungen dieses Strukturtypus bewog uns, die im Rahmen von photochemischen Arbeiten gefundene Isomerisierung von 1 α ,2 α -Oxido-3-oxo- Δ^4 -Steroiden zu 1-Hydroxymethylen-2-oxo- Δ^3 -A-nor-Derivaten (vgl. **4** \rightarrow **5**)²⁾ auf ihre Verwendbarkeit für präparativ einfachere und ergiebigere Synthesen von 2-Oxo- Δ^3 -A-nor-Steroiden zu überprüfen.

Als Ausgangsmaterial wurde für diesen Zweck das Monoepoxid **7** gewählt, das PELC und Mitarbeiter [8] aus dem Trienon **6** [9] hergestellt hatten. Durch geeignete

¹⁾ Bei A-nor-Steroiden sind bisher androgene [4], antiandrogene [5] und progestative [6] Wirkungen festgestellt worden.

²⁾ Vgl. dazu O. JEGER & *al.* [7].

Modifikation der Reaktionsbedingungen liess sich dabei die Ausbeute an **7** auf 90% steigern. Partielle katalytische Hydrierung von **7** an einem Palladium-Strontiumcarbonat-Katalysator [10] lieferte unter Aufnahme von einem Äquivalent H_2 praktisch quantitativ das einfach ungesättigte Oxidoketon **8**³⁾. Die UV.-Bestrahlung von **8** mit Licht der Wellenlänge 254 nm⁴⁾ und anschliessende Abtrennung des sauren Rohanteils ergab die in 5proz. KOH lösliche Hydroxymethylenverbindung **9**⁵⁾. Durch Verwendung eines Äthanol-Benzol-Gemisches als Lösungsmittel konnte die Ausbeute der Photoumlagerung von ursprünglich 40% (Dioxanlösung) auf 75% gesteigert werden. Die Behandlung von **9** mit KOH in einer siedenden Äthylenglykol-Wasser-Mischung und anschliessende Acetylierung ergab schliesslich das gewünschte 17-Acetyl-A-nor-testosteron (**10**) in einer Ausbeute von 90% (Gesamtausbeute **6** → **10** = 40%).



Es war naheliegend, die hier diskutierte Reaktionsfolge auf das zweifach ungesättigte Ketoepoxid **7** zu übertragen, um so zu den 3,6-Bisdehydro-Derivaten zu gelangen, die kürzlich von DIASSI [6] durch säurekatalysierte Dehydrierung mit Dichlor-

³⁾ Die Verbindung **8** konnte auch aus 1 α ,2 α -Oxido-3-oxo-17 β -acetoxy-5 α -androstan [11] durch SeO₂-Dehydrierung hergestellt werden [1]. Die dabei resultierenden Ausbeuten sind jedoch infolge der Reinigungsoperationen zur Entfernung von Se-haltigen Verunreinigungen weniger befriedigend.

⁴⁾ Für eine eingehende mechanistische Diskussion der photochemischen Umlagerungen von α,β -Epoxyketonen vgl. z. B. [12] und die dort zitierten Literaturstellen.

⁵⁾ Die Verbindung **9** ist auch aus A-nor-Testosteron durch basenkatalysierte Kondensation mit Äthylformiat zugänglich [13].

⁶⁾ Die Hydrolyse der 17-Acetat-Gruppierung erfolgte bei der Aufarbeitung des Rohproduktes der Photoreaktion.

dicyan-*p*-benzochinon aus Verbindungen vom Typus des A-nor-Testosterons (**3**) hergestellt worden waren. Bestrahlung und Aufarbeitung von **7** analog zu **8** → **9** ergab, neben 45% Edukt, in 40proz. Ausbeute die amorphe Hydroxymethylenverbindung **11**, die durch anschliessende Basenbehandlung und Acetylierung in 2-Oxo-17 β -acetoxy- $\Delta^{3,6}$ -A-nor-androstadien (**12**) übergeführt wurde. Die Identifikation von **12** erfolgte mit einem Präparat, das aus **10** durch Dehydrierung [6] hergestellt worden war.

Der einfache Zugang zu Verbindungen vom Typus **12** ermöglichte die Herstellung von 6,7-Methylen- und damit auch von 7-CH₂X-(X = z. B. Halogen bzw. Wasserstoff)-substituierten A-nor-Steroiden. FRIED [14] beschrieb kürzlich die Anlagerung von Dimethyloxosulfonium-methylid [15] an 6-Dehydrottestosteron zum Gemisch der stereoisomeren 6,7-Methylentestosterone⁷⁾. Die Übertragung dieser Anlagerungsreaktion auf **12** ergab nach anschliessender Acetylierung überraschenderweise ein sterisch einheitliches Methylenaddukt **13**. Die Behandlung von **13** mit KJ in HCOOH nach einer von WIECHERT am Beispiel der 3-Oxo-1,2-methylen-Steroide ausgearbeiteten Vorschrift [17] führte zum Jodmethylderivat **14**, das durch reduktive Enthalo-genierung an desaktiviertem RANEY-Nickel in die 7 β -Methylverbindung **15** umgewandelt werden konnte. Die β -Konfiguration sowohl der 7-Methylgruppe in **15** als auch des Cyclopropanringes in **13** folgt aus einer zweiten Synthese von **15**. 7 β -Methyltestosteron [18] wurde dabei nach der Methode von WEISENBORN [3a] über die Stufen **16** → **17** → **18** in **15** umgewandelt.

Der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, danken wir für die Unterstützung der Arbeit.

Experimenteller Teil

Die NMR.-Aufnahmen erfolgten in CDCl₃ bei 100 MHz (δ -Werte (ppm)); internes Tetramethylsilan ($\delta = 0$) als Bezugssignal; *s* = Singlett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quadruplett, *m* = Multipllett, *b* = breites undeutlich strukturiertes Signal, *J* = Kopplungskonstante in Hz]. Die durch elektronische Integration ermittelten Protonenzahlen stimmen jeweils mit der angeführten Zuordnung überein.

Die IR.-Spektren wurden in CHCl₃ gemessen. Die Lage der Absorptionsbanden wird in Wellenzahlen (cm⁻¹) angegeben. – Die UV.-Spektren wurden in C₂H₅OH oder in einem im Text bezeichneten Lösungsmittel aufgenommen. λ_{max} in nm; ϵ -Werte in Klammern.

Die $[\alpha]_D$ -Werte [in CHCl₃ gemessen; 0,5-dm-Rohr; Konzentrationen in Klammern] wurden durch Extrapolation aus den spezifischen Drehwerten bei 365, 405, 436, 546 und 578 nm bestimmt. – Die *Smp.* sind nicht korrigiert und wurden in offenen Kapillaren im Ölbad bestimmt.

Für die Dünnschichtchromatographie (DS.) gelangten MERCK-DC-Fertigplatten F₂₅₄ zur Anwendung. Nachweis der Substanzflecke: Besprühen der getrockneten Kieselgelschicht mit konz. H₂SO₄ und anschliessendes Erhitzen der Platte. – Zur präparativen Säulenchromatographie wurde Kieselgel MERCK (Korngrösse 0,05–0,2 mm; 100fache Menge) verwendet, wobei mit Benzol-Essigester-(4:1) oder einem im Text bezeichneten Lösungsmittel eluiert wurde. – Filtrationen erfolgten in Benzol an Al₂O₃ WOELM (Akt. III). – Wenn nicht näher beschrieben, wurde wie folgt aufgearbeitet: Aufnehmen des Reaktionsgemisches in Äther oder Essigester, Waschen der organischen Phase mit gesättigter Kochsalzlösung bis zum Neutralpunkt, Trocknen über wasserfreiem MgSO₄ und Eindampfen im Rotationsverdampfer.

Für folgende Lösungsmittel wurden im Text Abkürzungen verwendet: Methylenchlorid (MeCl₂), Methanol (MeOH), Äthanol (EtOH), Dimethylsulfoxid (DMSO). – Kristallisationen erfolgten aus CH₂Cl₂-Petroläther oder aus einem jeweils im Text bezeichneten Lösungsmittel.

⁷⁾ Für die Konfigurationszuordnung der isomeren Methylentestosterone vgl. [16].

Die *Bestrahlungen* erfolgten in zylindrischen Gefässen bei Zimmertemp. unter N_2 -Atmosphäre in EtOH-Benzol-(98:2)-Lösungen. Die Lösungen wurden mit einem Magnetrührer durchmischt. Lichtquelle: Hg-Niederdruckbrenner NK 6/20 QUARZLAMPEN GMBH., Hanau; zentrale Anordnung des Brenners in einem wassergekühlten Quarzfinger.

1 α , 2 α -Oxido-3-oxo-17 β -acetoxy- $\Delta^4, 6$ -androstadien (7) [8]. Zu einer Lösung von 2 g Trienon **6** [9] in 30 ml MeOH/MeCl₂ (2:1) liess man bei -10° gleichzeitig 0,5 ml 10-proz. NaOH und 3 ml Perhydrol tropfen. Das Gemisch wurde über Nacht bei 4° stehengelassen und anschliessend aufgearbeitet, wobei 2,08 g kristallines Rohprodukt anfielen. Nach Acetylierung, Filtration an Al₂O₃ und Chromatographie resultierten 1,8 g Epoxid **7**, welches nach zwei Kristallisationen einen Smp. von $205-206^\circ$ aufwies. $[\alpha]_D = +208^\circ$ (0,7). IR.: 1725, 1665, 1620, 1590, 1250. UV.: 292 (34300). NMR.: 0,92/s CH₃-18, 1,19/s CH₃-19, 2,04/s 17-OCOCH₃, 3,41/q/J_{1,2} = 4/J_{2,4} = 2 CH-2, 3,55/d/J = 4 CH-1, 4,62/b CH-17, 5,62/d/J = 2 CH-4, 6,05/m CH-6 u. CH-7.

C₂₁H₂₆O₄ Ber. C 73,66 H 7,66% Gef. C 73,68 H 7,74%

Partielle Hydrierung von 7. 1,5 g PdCl₂/SrCO₃-Katalysator [10] wurden in 25 ml abs. Benzol vorhydriert, dann 1,0 g Epoxid **7** in 50 ml abs. Benzol zugegeben und hydriert bis zur Aufnahme von 72,5 ml H₂ (1,1 Äquiv.), worauf der Katalysator durch Filtrieren an Celit entfernt und mit MeCl₂ nachgespült wurde. Darauf dampfte man ein, chromatographierte und kristallisierte zweimal aus Aceton/Hexan, wobei 820 mg *1 α , 2 α -Oxido-3-oxo-17 β -acetoxy- Δ^4 -androsten (8)* [1] anfielen. Identifikation nach Misch-Smp., IR.-Spektrum, UV.-Spektrum und DS.

1-Hydroxymethylen-2-oxo-17 β -hydroxy- Δ^3 -A-nor-androsten (9) [13]. 4 g **8** wurden in 500 ml Lösung 17 Std. bestrahlt. Dann dampfte man im Vakuum ein, löste den Rückstand in Essigester und extrahierte dreimal mit 1N wässriger KOH. Den KOH-Auszug belies man zur vollständigen Hydrolyse der 17-Acetatgruppe 1 Std. bei Zimmertemp. Dann säuerte man mit verd. H₂SO₄ an und arbeitete auf. Es resultierten 3,1 g **9**, die nach zwei Kristallisationen aus MeOH-H₂O bei 186° schmolzen. $[\alpha]_D = -77^\circ$ (0,35). IR.: 3600, 1725 (Schulter), 1665, 1610. UV.: 254 (9400), 287 (5900); 236 (12500), 245 (11100), 337 (10200) in 0,01N KOH in EtOH.

C₁₉H₂₆O₃ Ber. C 75,46 H 8,67% Gef. C 75,55 H 8,81%

Basenbehandlung von 9. 100 mg Hydroxymethylenverbindung **9** und 500 mg KOH wurden in 5 ml Äthylenglykol/Wasser (1:1) gelöst und 3 Std. bei 150° unter N_2 rückfliessend gekocht. Nach üblichem Aufarbeiten, Acetylierung, Filtration an Al₂O₃ und Chromatographie resultierten 90 mg *2-Oxo-17 β -acetoxy- Δ^3 -A-nor-androsten (10)* [3a]. Identifikation mit einem nach der Vorschrift von WEISENBORN [3a] hergestellten Vergleichspräparat mittels Misch-Smp., IR.-Spektrum und DS.

Hydroxymethylenverbindung 11. Eine Lösung von 550 mg **7** [8] bestrahlte man 14 Std. wie **8** \rightarrow **9**. Darauf wurde eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und mit 2N NaOH extrahiert. Die wässrige Phase stellte man mit 2N H₂SO₄ leicht sauer und zog erneut mit Äther aus. Dann wurde neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei man 220 mg ölige Hydroxymethylenverbindung **11** erhielt. IR.: 3600, 1730, 1660, 1615, 1590, 1250. UV.: 289 (18500); 251 (17900), 282 (12000), 374 (4900) in 0,01N KOH in EtOH.

Aus dem Neutralteil resultierten nach Filtration an Al₂O₃ 250 mg unverändertes Ausgangsmaterial **7**.

2-Oxo-17 β -acetoxy- $\Delta^3, 6$ -A-nor-androstadien (12). – a) Eine Lösung von 1,0 g **11** und 5,0 g KOH in 100 ml Äthylenglykol/Wasser (7:3) wurde bei 160° unter N_2 während 8 Std. rückfliessend gekocht. Nach dem Abkühlen arbeitete man auf, acetylierte, filtrierte an Al₂O₃ und chromatographierte. Dabei fielen 740 mg **12** an. Smp. nach zwei Kristallisationen $102-103^\circ$. $[\alpha]_D = +8^\circ$ (0,9). IR.: 1730, 1695, 1620, 1575, 1250. UV.: 278 (24300). NMR.: 0,91/s CH₃-18, 1,11/s CH₃-19, 2,03/s 17-OCOCH₃, 2,22/s CH₂-1, 4,64/b CH-17, 5,72/s CH-3, 6,14/q/J_{6,7} = 10/J_{6,8} = 2 CH-6, 6,53/q/J_{6,7} = 10/J_{7,8} = 3 CH-7.

C₂₀H₂₆O₃ Ber. C 76,70 H 9,36% Gef. C 76,60 H 9,53%

b) In eine Lösung von 200 mg **10** und 200 mg Dichlor-dicyan-*p*-benzochinon in 7 ml Dioxan leitete man während 5 Min. trockenes HCl-Gas ein und liess 24 Std. bei Zimmertemp. stehen [6]. Darauf verdünnte man mit Chloroform, filtrierte an Celit und dampfte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde in MeCl₂ an Al₂O₃ filtriert, in 3 ml Collidin aufgenommen und diese Lösung 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung, Acetylierung und Filtration ergaben 184 mg nach DS. und

UV.-Spektrum einheitliches **12**. Identifikation mittels Misch-Smp., IR.-Spektrum, UV.-Spektrum und DS.

2-Oxo-17 β -acetoxy-6 β ,7 β -methylen- Δ^3 -A-nor-androsten (13). Zu einem Gemisch von 0,29 g mit Petroläther gewaschenem Natriumhydrid und 1,54 g Trimethyloxosulfoniumjodid [15] liess man unter heftigem Rühren und N₂-Atmosphäre 10 ml DMSO tropfen. Nach 20 Min. wurde eine Lösung von 172 mg Dienon **12** in 25 ml DMSO zugetropt und das Reaktionsgemisch während 3 Tagen weitergerührt. Übliche Aufarbeitung, Acetylierung und Filtration lieferten 102 mg Kristalle. Smp. nach zwei Kristallisationen 164–165°. $[\alpha]_D = -235^\circ$ (0,63). IR.: 1730, 1680, 1600, 1250, UV.: 257 (23800). NMR.: 0,88/s CH₃-18, 1,12/s CH₃-19, 2,05/s 17-OCOCH₃, 4,64/b CH-17, 5,95/s CH-4.

C₂₁H₂₈O₃ Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 76,58 H 8,66%

2-Oxo-17 β -acetoxy-7 β -jodmethyl- Δ^3 -A-nor-androsten (14). Zu einer Lösung von 360 mg **13** in 10 ml Ameisensäure gab man 1,5 g KJ und rührte 3 Std. bei Zimmertemperatur [17]. Darauf wurde aufgearbeitet, an Al₂O₃ filtriert und zweimal umkristallisiert. Es resultierten 325 mg Kristalle vom Smp. 136–138°. $[\alpha]_D = -33^\circ$ (0,64). IR.: 1725, 1680, 1630, 1250. UV.: 236 (13400). NMR.: 0,96/s CH₃-18, 1,21/s CH₃-19, 2,04/s 17-OCOCH₃, 3,34/q/J γ' , $\gamma' = 10$ /J γ , $\gamma' = 2$ u. 3,62/q/J γ' , $\gamma' = 10$ /J γ , $\gamma' = 4$ CH₂-7', 4,50/t/J = 8 CH-17, 5,68/s CH-3. MS.: M⁺ = 456.

2-Oxo-17 β -acetoxy-7 β -methyl- Δ^3 -A-nor-androsten (15). – a) 325 mg **14** kochte man mit 1,0 g RANEY-Ni in 20 ml EtOH/Aceton (1:1) 6 Std. unter Rückfluss. Darauf wurde an Celit filtriert, eingedampft und der Rückstand nochmals 6 Std. unter gleichen Bedingungen weiterbehandelt. Erneute Filtration an Celit und Chromatographie ergaben 240 mg **15**. Smp. nach zwei Kristallisationen 128–129°. $[\alpha]_D = -38^\circ$ (0,42). IR.: 1720, 1680, 1625, 1250. UV.: 236 (20200). NMR.: 0,89/s CH₃-18, 1,15/d/J = 6 CH₃-7', 1,17/s CH₃-19, 2,03/s 17-OCOCH₃, 4,5/b CH-17, 5,62/d/J = 2 CH-4.

C₂₁H₃₀O₃ Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 76,52 H 9,05%

b) Zu einer Suspension von 1,7 g mit Pentan gewaschenem Natriumhydrid in 60 ml abs. Benzol und 10 ml Ameisensäure-äthylester liess man unter Rühren eine Lösung von 700 mg **16** [18] in 30 ml abs. Benzol tropfen und rührte während 16 Std. weiter. Dann wurde das Reaktionsgemisch in Äther aufgenommen und mit 2N NaOH extrahiert. Die wässrige Phase säuerte man mit verd. HCl an und zog mit Äther aus, wobei 733 mg *Hydroxymethylenverbindung 17* als gelbliches Öl anfielen. IR.: 3600, 1670, 1640, 1620, 1590. UV.: 256 (11000), 304 (7200); 252 (12000), 305 (5700), 415 (4400) in 0,01N KOH in EtOH.

Eine Lösung von 730 mg **17** in 30 ml MeOH versetzte man bei Zimmertemp. mit 50 ml 2N NaOH und 10 ml Perhydrol und liess sie über Nacht stehen. Nach sauer-neutraler Aufarbeitung resultierten 310 mg ölige *Disäure 18* [IR.: 3600, 1710; UV.: 232 (11800)], die direkt weiterverarbeitet wurden: 200 mg **18** kochte man in 5 ml Acetanhydrid 1 Std. unter Rückfluss. Dann wurde das überschüssige Acetanhydrid abdestilliert und der Rückstand 10 Min. auf 330° erhitzt. Das rohe Pyrolysat wurde an Al₂O₃ filtriert, chromatographiert und die einheitlichen Eluate (23 mg) im Hochvakuum sublimiert, wobei 18 mg **15** vom Smp. 127,5° resultierten. Identifikation nach Misch-Smp., IR.-Spektrum und DS.

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung: W. MANSER) ausgeführt. Die Aufnahme der NMR.-Spektren erfolgte in unserer Instrumentalabteilung (Leitung: Prof. W. SIMON). Die Messung des Massenspektrums verdanken wir Herrn PD Dr. J. SEIBL.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 234. Mitteilung: G. EGGART, P. KELLER, C. LEHMANN & H. WEHRLI, *Helv. 51*, 940 (1968).
- [2] C. LEHMANN, Diss. ETH, Zürich 1963.
- [3] a) F. L. WEISENBORN & H. E. APPLGATE, *J. Amer. chem. Soc.* *81*, 1960 (1959); b) R. HANNA, T. RÜLL & G. OURISSON, *Bull. Soc. chim. France* *1961*, 1209; c) R. HECKENDORN & CH. TAMM, *Helv. 50*, 1499 (1967); d) W. G. DAUBEN, G. A. BOSWELL & W. H. TEMPLETON, *J. Amer. chem. Soc.* *83*, 5006 (1961); e) T. L. JACOBS & N. TAKAHASHI, *ibid.* *80*, 4865 (1958).
- [4] L. J. LERNER, A. BIANCHI, M. DZELZKALNS & A. BORMAN, *Proc. Soc. exptl. Biol. Med.* *115*, 924 (1964).
- [5] L. J. LERNER, A. BIANCHI & A. BORMAN, *Proc. Soc. exptl. Biol. Med.* *103*, 172 (1960).
- [6] P. A. DIASSI, S. D. LEVINE & R. M. PALMERE, *J. med. Chemistry* *10*, 551 (1967).

- [7] O. JEGER, K. SCHAFFNER & H. WEHRLI, *Pure appl. Chemistry* **9**, 555 (1964).
 [8] B. PELC, J. HODKOVÁ & J. HOLUBEK, *Coll. czechoslov. chem. Commun.* **31**, 1363 (1966).
 [9] C. DJERASSI, G. ROSENKRANZ, J. ROMO, ST. KAUFMANN & J. PATAKI, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 4534 (1950).
 [10] R. B. WOODWARD, F. SONDHEIMER, D. TAUB, K. HEUSLER & W. M. McLAMORE, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 4223 (1952).
 [11] W. M. HOEHN, *J. org. Chemistry* **23**, 929 (1958).
 [12] H. WEHRLI, C. LEHMANN, P. KELLER, J. J. BONET, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *Helv.* **49**, 2218 (1966); H. WEHRLI, C. LEHMANN, T. IIZUKA, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *Helv.* **50**, 2403 (1967).
 [13] S. HARA & K. OKA, *Tetrahedron Letters* **1966**, 1057.
 [14] N. H. DYSON, J. A. EDWARDS & J. H. FRIED, *Tetrahedron Letters* **1966**, 1841.
 [15] E. J. COREY & M. CHAYKOVSKY, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 1353 (1965).
 [16] J. PFISTER, H. WEHRLI & K. SCHAFFNER, *Helv.* **50**, 166 (1967); G. TARZIA, N. H. DYSON, I. T. HARRISON, J. A. EDWARDS & J. H. FRIED, *Steroids* **9**, 387 (1967).
 [17] R. WIECHERT, *DBP* 1122944 (1962); vgl. *Chem. Abstr.* **57**, 5994 (1962).
 [18] J. A. ZDERIC, H. CARPIO & H. J. RINGOLD, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 432 (1959).

171. Sigmatropische Umlagerungen von Aryl-propargyläthern; Synthese von 1,5-Dimethyl-6-methylen-tricyclo[3,2,1,0^{2,7}]- oct-3-en-8-on-Derivaten

Vorläufige Mitteilung¹⁾

von J. Zsindely und H. Schmid

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

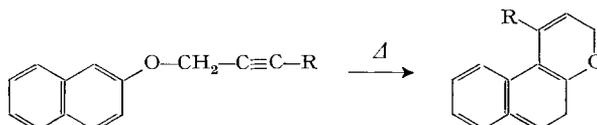
(10. V. 68)

Summary. 2,6-Dimethylphenyl propargyl ether (**10**) and its derivatives **12–15** rearrange thermally to 1,5-dimethyl-6-methylene-tricyclo[3.2.1.0^{2,7}]oct-3-en-8-one (**9**) and related compounds **16–19**. The ethers undergo first an aromatic [3,3]-sigmatropic rearrangement to *ortho*-allenyldienones **11**, which then undergo ring closure to the tricyclic products by an electrocyclic reaction.

Only in the case of the γ -methylpropargyl ether **13**, the *ortho*-dienone **11** is further rearranged in low yield to the *para*-butynylphenol **20**, but the tricyclic ketone **17** is again the main product.

New data show that the known thermal cyclisation of aryl propargyl ethers to chromenes (e.g. **4** \rightarrow **8**) involves a preliminary [3,3]-sigmatropic rearrangement.

IWAI & IDE haben gezeigt [1], dass unsubstituierte 1- und 2-Naphtyl-propargyl-äther sowie die in γ -Stellung des Propargylrestes durch eine Methyl- oder Phenyl-Gruppe substituierten Äther beim mehrstündigen Erhitzen in siedendem N,N-Diäthylanilin (220–230°) in 40–95% zu Naphtopyranen ringgeschlossen werden, z. B.:



¹⁾ Eine ausführliche Mitteilung soll in dieser Zeitschrift erscheinen.