

SUBSTITUENTENEFFEKTE BEI DER  
DIENON-PHENOL-UMLAGERUNG VON  
1,4-DIEN-3-ON-STEROIDEN—III  
EINFLUSS VON 3-STÄNDIGEN SUBSTITUENTEN<sup>1</sup>

T. WOLFF\* und H. DANNENBERG†  
Max-Planck-Institut für Biochemie, München

(Received in Germany 12 August 1970; Received for publication in the UK 26 April 1971)

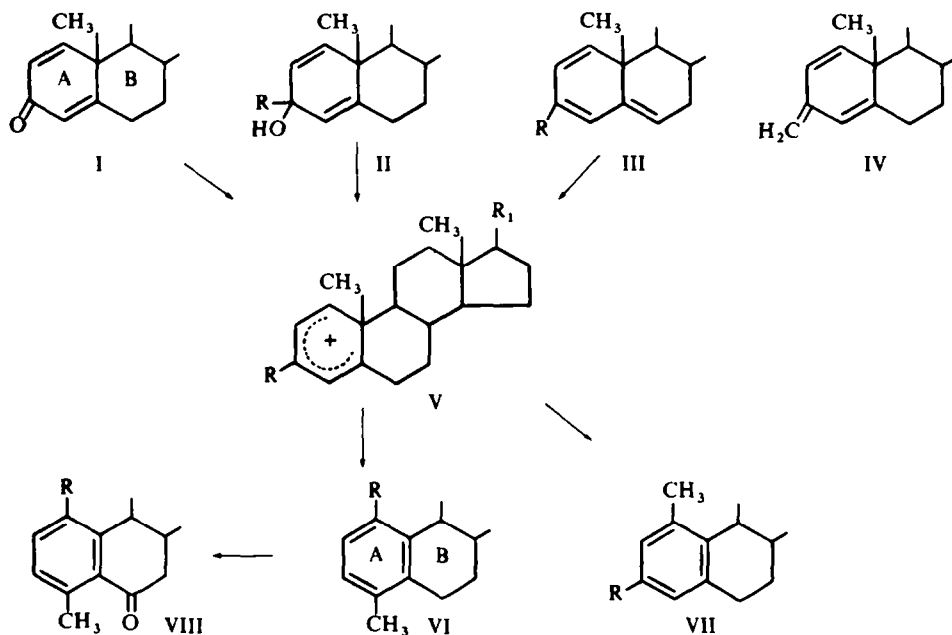
**Zusammenfassung**—Die Umsetzung von 1,4-Cholestadien-(3)-on mit Phenyl-, *p*-Methoxy-phenyl- oder tert. Butyl-Grignard-Verbindungen liefert die entsprechenden 3-substituierten 1,3,5-Cholestatriene; die bei der Behandlung mit Trifluoressigsäure, Acetanhydrid/Schwefelsäure oder starken Säuren in die 1-substituierten 4-Methyl-1,3,5(10)-19-nor-cholestatriene umgelagert werden. Analog verläuft die Behandlung des 2,4-Dinitrophenylhydrazons von 1,4-Cholestadien-3-on und seines Kondensationsproduktes mit  $\beta$ -Hydroxy-äthylamin (Colamin), wobei N-Derivate des 1-Amino-4-methyl-1,3,5(10)-19-nor-cholestatriens entstehen. Der Verlauf dieser und ähnlicher bereits beschriebener Umlagerungen vom Dienon-Phenol-Typ. (Umlagerung von Cyclohexadien-Kationen) wird zur Hammett-Konstanten der Substituenten an C-3 des Primärkations V in Beziehung gesetzt.

**Abstract**—Some new examples of dienone-phenol type rearrangements have been investigated. This, the reaction of 1,4-cholestadien-3-one with phenyl-, *p*-methoxy-phenyl- and *t*-butyl-Grignard-compounds led to 3-substituted 1.3.5-cholestatrienes, which were aromatized by trifluoroacetic anhydride, acetic anhydride/sulfuric acid or strong acids to give the 1-substituted 4-methyl-1,3,5(10)-19-nor-cholestatrienes. Similarly the dinitrophenylhydrazone of 1,4-cholestadien-3-one and its Schiff-base with  $\beta$ -hydroxy-ethyl-amine (colamine) yielded the N-derivatives of 4-methyl-1,3,5(10)-19-nor-cholestatrienes. The course of these and other known aromatization reactions of the dienone-phenol-type is related to the Hammett-constant of the 3-substituent in the primary formed cation V.

SÄUREKATALYSIERTE Dienon-Phenol- und Dienol-Benzol-Umlagerung von Ring A-ungesättigten Steroiden laufen nach dem gleichen Mechanismus ab.<sup>2</sup> Als gemeinsame Zwischenstufe wird ein mesomeriestabilisiertes Kation (V) angenommen, das aus 1,4-Dien-3-on-(I), 1,4-Dien-3-ol-(II), 1,3,5-Trien-(III) oder 3-Methylen-1,4-diensteroiden (IV) durch Angriff eines Protons oder eines Acyl-kations entsteht. Die Substituenten V, R—H,<sup>3-5</sup> CH<sub>3</sub>,<sup>6</sup> Cl,<sup>7</sup> Br,<sup>7</sup> O·CO·CH<sub>3</sub>,<sup>8,9</sup> (s.u.) und O·CO·CF<sub>3</sub><sup>10</sup> (s.u.) führen zu Ring A-aromatischen Steroiden vom “*p*-Typ mit 4-ständiger Methylgruppe” (VI), wobei ein Spiran-Kation als Zwischenstufe beim Übergang von V  $\rightarrow$  VI gesichert ist.<sup>2</sup> Sind die Substituenten in V R—OH<sup>11</sup> oder OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, O·CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH,<sup>12</sup> so erfolgt in mehr oder weniger grossem Ausmass auch die Bildung von Verbindungen vom “*m*-Typ mit 1-ständiger Methylgruppe” (VII) durch Wagner-Meerwein-Wanderung der 10-ständigen, angularen Methylgruppe. Die Art des 3-ständigen Substituenten R in V scheint demnach einen dirigierenden Einfluss auf den Verlauf der Aromatisierung zu haben, worauf wir schon früher hingewiesen

\* Teil der Dissertation von T. Wolff, Universität München 1968

† Postanschrift: Professor Dr H. Dannenberg, D8 München 15, Goethestrasse 31



haben<sup>5</sup> (Bei der Umlagerung von 1,4-Androstadien-3,17-dion in Trifluoroacetanhydrid<sup>10</sup> entstehen 11%, in Acetanhydrid/Schwefelsäure 5% der Verbindungen vom *m*-Typ (VII) neben den Hauptprodukten vom Typ VI. Eine Erklärung dafür wird im Text auf S. 006 gegeben).

Uns interessierte in diesem Zusammenhang der Einfluss weiterer Substituenten R in V auf den Verlauf der Aromatisierung. Als Ausgangsbasis wählten wir Verbindungen, die aus 1,4-Cholestadien-3-on (Typ I) durch Umsetzung mit Grignard-Verbindungen oder durch den Ersatz der Oxo-Gruppe durch eine substituierte Iminogruppe dargestellt werden können.

Bei der Umsetzung von 1,4-Cholestadien-3-on mit Phenyl- oder *p*-Methoxy-phenyl-Mg-bromid in Äther werden zu 36 bzw. 45% 3-Phenyl- bzw. 3-(*p*-Methoxy-phenyl)-1,3,5-cholestatrien (Typ III) gebildet. Beweisend für die Struktur sind: (1) die UV-Spektren mit Hauptbanden bei 333 m $\mu$  ( $\epsilon$  10.200 bzw. 12.700).<sup>\*</sup> (2) die NMR-Spektren, welche die Signale der 4 olefinischen H zwischen ( $\delta$ ) 5,6 und 6,2 ppm mit der zu erwartenden Aufspaltung zeigen. (3) das Vorhandensein der Phenyl- bzw. *p*-Methoxy-phenyl-Gruppe ergibt sich sowohl aus den IR- als auch aus dem NMR-Spektren.

3-Phenyl-1,3,5-cholestatrien lagert sich bei der Einwirkung von Trifluoroacetanhydrid (12 Stdn.) oder von Trifluoressigsäure in Dioxan-Chloroform (35 Stdn.) bei Raumtemperatur zu 32 bzw. 43% in 4-Methyl-1-phenyl-1,3,5(10)-19-nor-cholestatrien (Typ VI) um. Aus der *p*-Methoxy-phenyl-Verbindung vom Typ III entsteht bei der Behandlung mit Acetanhydrid-Chloroform-Schwefelsäure (16 Stdn.) oder mit 48 proc. Bromwasserstoffsäure-THF-CHCl<sub>3</sub> (48 Stdn.) jeweils bei Raumtemperatur die 1-(*p*-Methoxy-phenyl)-Verbindung vom Typ VI in Ausbeuten von 80–90 bzw. 40%. In beiden Fällen entstehen nur die Umlagerungsprodukte vom "*p*-Typ mit 4-ständiger Methylgruppe".

\* 3-Chlor- und 3-Brom-1,3,5-trien-steroiden zeigen UV-Maxima zwischen 316–318 m $\mu$  ( $\epsilon$  6.000)

Der Strukturbeweis sei vor allem an der 1-Phenyl-Verbindung VI dargelegt. Das UV-Maximum bei 247 m $\mu$  ( $\epsilon$  12.700) spricht für ein sterisch gehindertes Biphenyl-System (s. ü.). Dass ein aromatischer Ring A vom *p*-Typ (VI) vorliegt, ergibt sich aus einer ausgeprägter  $\gamma_2$ -Schwingungsbande bei 820 cm $^{-1}$  (12.21  $\mu$ ) des IR-Spektrums.<sup>13</sup> Das NMR-Spektrum lässt in diesem Falle eine entsprechende Entscheidung nicht zu, denn die Signale der beiden aromatischen H fallen zusammen (7.02 ppm), was sowohl bei 1.4-Stellung (Typ VI) als auch bei 1.3-Stellung der Substituenten (Typ VII) der Fall sein kann. Die 4-Stellung der Methylgruppe (und damit die 1-Stellung der Phenylgruppe) ergibt sich aus dem Vergleich der Lage ihres NMR-Signals mit demjenigen ihrer 6-Oxo-Verbindung (VII, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), die durch Oxydation des Umlagerungsproduktes mit Chromsäure in Eisessig<sup>14</sup> erhalten wird: Beim Umlagerungsprodukt liegt dieses Signal bei 2.28 ppm, beim Oxydationsprodukt bei 2.62 ppm; die Verschiebung von 0.34 ppm zu niederem Feld ist nur dann möglich, wenn sich die Methylgruppe in unmittelbarer Nachbarschaft zur 6-Oxo-Gruppe, also in 4-Stellung befindet.

Für die 1-Stellung der Phenylgruppe von VI gibt es auch einen Anhaltspunkt aus der Lage des NMR-Signals der 18-CH<sub>3</sub>-Gruppe. Bei dem Umlagerungsprodukt (Typ VI) liegt dieses bei 0.62 ppm, beim 3-Phenyl-1.3.5-cholestatrien (Typ III) (und auch bei der analogen 1-Hydroxy-Verbindung vom Typ VI) dagegen bei 0.72 ppm. Die Differenz ist durch den Einfluss der Phenylgruppe an C-1 von VI zu erklären; sie ist aus der Ring-A-Ebene herausgedreht. Eine ungefähre Abschätzung des "Verdrillungswinkels" liefert das UV-Spektrum. Suzuki<sup>15</sup> bestimmte aus dem UV-Spektrum von 2-Methyl-biphenyl ( $\lambda_{\max}$  235 m $\mu$ ) einen Torsionswinkel von 58°. Die UV-Bande der 1-Phenyl-Verbindung vom Typ VI (R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) liegt bei 247 m $\mu$ , werden davon je 5 m $\mu$  für die Alkylsubstituenten an C-4 und C-5 abgezogen, so verbleiben für ein "2-Alkyl-biphenyl"-System 237 m $\mu$ , was einen Winkel von ca. 50° bedeuten würde.

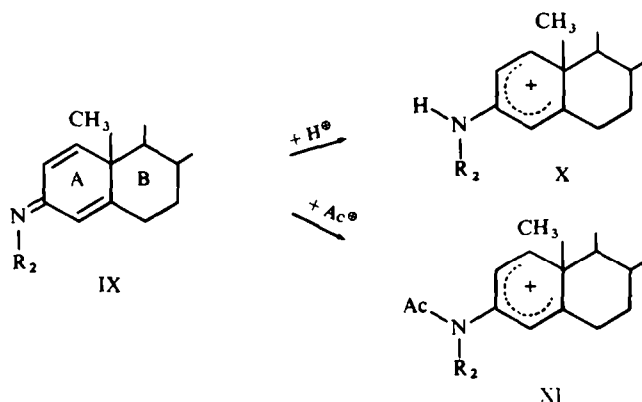
Für die *p*-Methoxy-phenyl-Verbindung vom Typ VI lässt sich ein analoger Strukturbeweis führen. Hervorzuheben ist vor allem wieder die Differenz von 0.47 ppm zwischen der Lage der NMR-Signale der aromatischen Methylgruppe und derjenigen der 6-Oxo-Verbindung (Typ VIII, R = CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-).

Das 3-Phenyl-Carboniumion vom Typ V ist nicht nur Zwischenprodukt für die Umlagerung (Typ VI), es ist auch Übergangsstufe für die Bildung des 3-Phenyl-1.3.5-triens (Typ III) aus dem bei der Grignard-Reaktion primär entstehenden Carbinol vom Typ II. Das 1.3.5-Trien entsteht, wenn die Grignard-Reaktion mit verd. Säuren aufgearbeitet wird. Bei alkalischer Aufarbeitung, wobei das 3-Phenyl-carbinol (Typ II) beständig ist, und Behandlung des Reaktionsproduktes mit MeOH bildet sich 5 $\xi$ -Methoxy-3-phenyl-1.3-cholestadien zu 39% (die Struktur ergibt sich aus den im experimentellen Teil wiedergegebenen Daten), das beim Schütteln seiner ätherischen Lösung mit 1*n*-Salzsäure das 3-Phenyl-1.3.5-trien (Typ III) als einziges Reaktionsprodukt ergibt. Dieses ist beständig gegenüber 1-stündigem Kochen mit 1*n*-Salzsäure. Daraus lässt sich schliessen, dass die Bildung des 3-Phenyl-Kations (Typ V) allein zur Umlagerung nicht genügt, denn es kann sich auch zum 1.3.5-Trien (Typ III) stabilisieren. Erst konzentrierte starke Säuren, Acetanhydrid-Schwefelsäure oder Trifluoracetanhydrid führen die 1.3.5-Triene dann in die aromatischen Produkte über. 1.3.5-Trien-Systeme (III) sind auch für andere Substituenten (R = OCH<sub>3</sub>,<sup>16</sup> Br, Cl,<sup>7</sup> CH<sub>3</sub>) entweder isoliert oder vorübergehend durch ihr UV-Spektrum

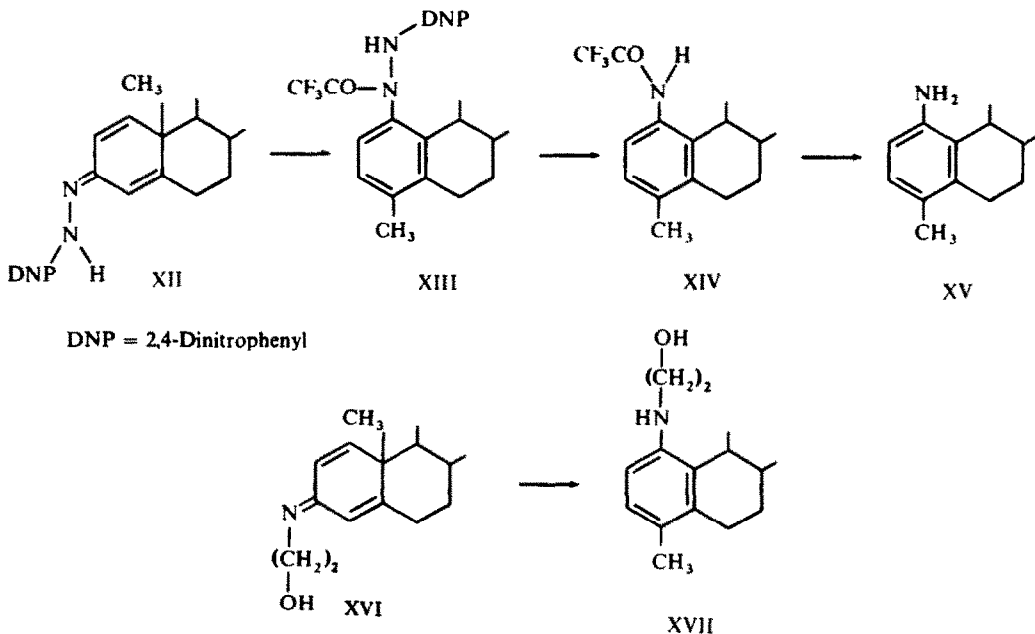
nachgewiesen worden. Auch bei der Umlagerung von 1,4-Androstadien-3,17-dion in Acetanhydrid erscheinen im UV-Spektrum der Lösung langwellige Banden bei ( $\sim 305$  m $\mu$ ) und 318 m $\mu$ , die für die intermediäre Bildung von 3-Acetoxy-1,3,5-androstatrien-17-on (Typ III, R = OAc) sprechen.

Das Reaktionsprodukt von 1,4-Cholestadien-3-on mit *t*-Butyl-Mg-bromid liefert bei der Behandlung mit Acetanhydrid-Schwefelsäure- $\text{CHCl}_3$  lediglich (nicht kristallines) 4-Methyl-1-(*t*-butyl)-19-nor-1,3,5(10)-cholestatrien (Typ VI) zu 16%. Die 1,4-Stellung der Substituenten ist in diesem Falle deutlich aus dem NMR-Spektrum zu entnehmen: AB-System von H an C-2 und C-3 (6.7 und 7.0 ppm mit  $J = 8$  Hz). Die 4-Stellung der Methylgruppe ergibt sich wieder aus dem Anisotropieeffekt von +0.43 ppm, den eine 6-Oxo-Gruppe im Oxydationsprodukt (Typ VIII) verursacht. Die drei Methylgruppen des *t*-Butylrestes erscheinen in NMR-Spektrum als Singulett, sind also gleichberechtigt und dürften damit frei drehbar sein, was im Kalottenmodell nicht zum Ausdruck kommt.

Anlagerung eines Protons oder eines Acyl-Kations an 1,4-Dien-3-on-Steroiden (I) analogen Imino-Verbindungen (IX) würde zu Primärkationen X oder XI führen, die einer Umlagerung fähig sein sollten. Deshalb haben wir das entsprechende Verhalten des 2',4'-Dinitrophenylhydrazons von 1,4-Cholestadien-3-on<sup>17</sup> (XII) sowie der Schiff'schen Base von 1,4-Cholestadien-on mit  $\beta$ -Hydroxy-äthylamin (Colamin) (XVI) untersucht. Eine Verbindung vom Typ XVI ist zuerst aus 17 $\beta$ -Hydroxy-1,4-androstadien-3-on dargestellt worden.<sup>18</sup> Unter den dort beschriebenen Bedingungen erfolgte in der Cholestan-Reihe keine Umsetzung; sie gelingt aber, wenn das Keton mit einem Überschuss von Colamin unter Zusatz von wasserfreiem Zinkchlorid auf 130° erhitzt wird (Ausbeute 50%).



Das Dinitrophenylhydrazon XII lässt sich weder in 95 proc. Trifluoressigsäure noch in 95 proc. Schwefelsäure umlagern. Nach mehrstündigem Kochen mit Trifluoressigsäure entsteht aber ein Umlagerungsprodukt vom "p-Typ mit 4-ständiger Methylgruppe", XIII zu 87%. Der Beweis für die Stellung der Trifluoressigsäuregruppe am  $\alpha$ -Stickstoff der Hydrazinogruppe lässt sich durch Hydrierung von XIII mit Raney-Nickel erbringen, wobei sich zu 87% XIV bildet, dessen Hydrolyse mit äthanolischer Kalilauge zu 66% 1-Amino-4-methyl-19-nor-1,3,5(10)-cholestatrien (XV) liefert. (Zur Umlagerung des Oxims eines Cyclohexadienons mit Acetanhydrid-Schwefelsäure vgl.<sup>19</sup>).



Die Konstitution von XIII und seinen Folgeprodukten ergibt sich aus den spektralen Daten: Die NMR-Spektren von XIII–XV zeigen Signale von 2 *ortho*-ständigen H als AB-Systeme (jeweils zwei Dubletts mit  $J = 8$  Hz). Das Signal der aromatischen Methylgruppe beim freien Amin XV liegt mit 2.14 ppm fast an der gleichen Stelle wie dasjenige beim 1-Amino-17 $\beta$ -acetoxy-4-methyl-1.3.5(10)-östratrien<sup>20</sup> (2.12 ppm). In der entsprechenden 4-Amino-1-methyl-Verbindung liegt das Signal deutlich nach niederem Feld verschoben (2.27 ppm).<sup>21</sup> Damit ist der *p*-Typ des Umlagerungsproduktes XIII bewiesen; alle anderen Daten der UV-, IR-, NMR- und Massenspektren stehen mit den angegebenen Strukturen von XIII–XV in Einklang.

Auch die Schiffsche Base XVI widersteht einer Umlagerung in wasserfreien oder konzentrierten Säuren, liefert aber bei mehrstündigem Erhitzen in Trifluoressigsäure/Tetrachlorkohlenstoff ein Reaktionsprodukt, das sich mit äthanolischer Kalilauge zu XVII verseifen lässt. Die Struktur von XVII ergibt sich aus den Spektren (z. B. im NMR-Spektrum 2 Dubletts aromatischer H mit  $J = 8$  Hz, Signal der aromatischen Methylgruppe bei 2.15 ppm, beim Amin XV 2.14 ppm).

Zusammenfassend lässt sich für die Umlagerungsreaktion der "Imino-Verbindungen" XII und XVI sagen: In beiden Fällen entstehen Produkte vom "*p*-Typ mit 4-ständiger Methylgruppe". Wie sich aus den verwendeten Medien und aus dem primären Reaktionsprodukt XIII aus XII schliessen lässt, erfolgt die Umlagerung nicht aus einem Amino-Kation (Typ X), sondern aus einem Acylamid-Kation (Typ XI), das im ersten Schritt durch Anlagerung eines Trifluoressigsäure-Kations an die Imino-Gruppierung entsteht (analog der Umlagerung von 1,4-Dien-3-on-steroiden in Acetanhydrid-Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure). Bestimmend für den weiteren Verlauf der Umlagerung ist also nicht eine Aminogruppe, sondern eine Amid-Gruppierung. Entsprechendes dürfte für die Umlagerung von XVI gelten.

Für die weitere Diskussion des Einflusses 3-ständiger Substituenten auf die Umlagerung, sofern es diese Arbeit betrifft, ist es wichtig festzustellen, wieweit die erhaltenen Produkte vom "p-Typ mit 4-ständiger Methylgruppe" (Typ VI) frei von Isomeren vom "m-Typ" (Typ VII) oder vom "p-Typ mit 1-ständiger Methylgruppe"<sup>1,22</sup> sind. Die Einheitlichkeit der Aromatisierungsprodukte wurde im Dünnschichtchromatogramm in verschiedenen Laufmitteln geprüft. Ein gutes Reinheitskriterium sind die NMR-Spektren, denn die Signallage 1-ständiger und 4-ständiger Methylgruppen weichen voneinander ab (s. o.) oder sollten zumindest voneinander abweichen. Beide Signale liegen in einem Bereich, der von anderen Signalen frei ist, so dass ein Signal mit einer Intensität von ca. 2% bezogen auf das Hauptsignal noch gut erkennbar sein sollte. Bei den 1-Phenyl-, 1-(p-Methoxyphenyl)- und t-Butyl-Verbindungen vom Typ VI und bei XVII liessen sich entsprechende Signale in den NMR-Spektren nicht nachweisen (die t-Butyl-Verbindung war auch gaschromatographisch einheitlich). Das NMR-Spektrum von XIII zeigte ausser dem Signal bei 2.20 ppm noch Anzeichen eines Signals bei 2.25 ppm, wobei die Zuordnung zu einer 1-ständigen Methylgruppe durch andere Hinweise im Spektrum allerdings nicht gesichert werden konnte.

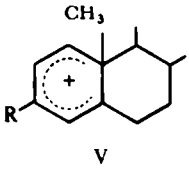
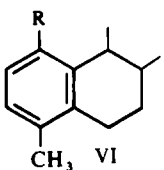
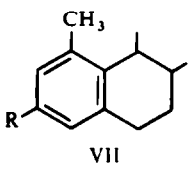
Die säurekatalysierte Dienon-Phenol- und Dienol-Benzol-Umlagerung Ring-A-ungesättigter Steroide sind Sonderfälle einer Umlagerung, die von Ring-A-Dien-Kationen (Typ V) ausgeht. Sie lässt sich, dem gleichen Mechanismus nach verlaufend, auch mit 1.3.5-Trien-, 3-Alkyliden-1.4-dien- und 3-Imino-1.4-dien-steroiden durchführen. Man sollte diesen Umlagerungstyp daher besser als "Aromatisierung von Ring-A-Dien-Kationen (allgemein: "Aromatisierung von Cyclohexa-dien-Kationen") bezeichnen.

Die Richtung der Umlagerung (Typen VI, VII) scheint von dem Resonanzeffekt des 3-ständigen Substituenten im Kation V beeinflusst zu werden. Die in der Literatur und in dieser Arbeit beschriebenen Ergebnisse lassen sich in eine Beziehung setzen zur Differenz der Hammet-Substituenten-Konstanten  $\sigma_{para} - \sigma_{meta}$  (diese Konstanten gründen sich auf die Dissoziationskonstanten entsprechend substituierter Benzoesäuren; Werte nach<sup>23</sup>). Diese Differenz ist ein gewisses Mass für den Resonanzeffekt eines Substituenten.<sup>23</sup> Wie Tabelle 1 zeigt, bedingen Substituenten am Kation V, deren  $\Delta\sigma$ -Wert grösser ist als  $-0.21$  eine Umlagerung vom "p-Typ mit 4-ständiger Methylgruppe" (VI), Substituenten mit kleineren  $\Delta\sigma$ -Werten wie  $OC_2H_5$  ( $OCH_3$ ,  $O \cdot CH_2 \cdot CH_2OH$ ) daneben auch eine solche vom "m-Typ mit 1-ständiger Methylgruppe" (VII); bei  $R = OH$  (Umlagerung von 1.4-Dien-3-on-steroiden mit starken Säuren) wird Typ VII sogar Hauptprodukt.

Eine Ausnahme scheinen die Ergebnisse der Umlagerung von 1.4-Androstadien-3.17-dion (Typ I) zu bilden: Jeweils bezogen auf Reaktionsprodukt = 100% entstehen neben dem Typ VI als Hauptprodukt in Trifluoacetanhydrid 11% "m-Typ" VII, in Acetanhydrid-Schwefelsäure 5%\* und in Acetanhydrid (über  $P_2O_5$  destilliert) -Bortrifluorid-ätherat (über  $CaH_2$  destilliert) 3-3.5%.\* Wir möchten die hierbei auftretenden Beimengungen von "m-Produkt" auf einen noch vorhandenen Protonengehalt der Anhydride zurückführen. Dadurch würde neben der Hauptreaktion, die über das Acetoxy-Kation V,  $R = OAc$ , zu VI führt, in geringem Ausmass noch die Umlagerung des durch Protonierung des Dienons entstehenden Kations V,

\* Nachweis durch Auswertung des NMR-Spektrums s. exp. Teil

TABELLE I. ZUSAMMENHANG ZWISCHEN RESONANZEFFEKT EINES 3-STÄNDIGEN SUBSTITUENTEN R AM KATION V UND TYP UND AUSBEUTE AN UMLAGERUNGSPRODUKTEN

	$^a \sigma_{para} - \sigma_{meta}^b$ ( $\Delta$ )	Ausbeute in % der umzulagernden Verbindung (relatives Ausbeuteverhältnis)		Literatur
				
OH (konz. HCl)	-0.49	25 (34)	48 (66)	11
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-0.34	56 (80)	14 (20)	12
NH·CO·CH <sub>3</sub>	-0.21	—	—	d
N(R <sub>1</sub> )·CO·CF <sub>3</sub>		ca. 85	0	
Br	-0.16	ca. 25 (geschätzt)	0	7
Cl	-0.15	61	0	7
CH <sub>3</sub>	-0.10	ca. 40	0	6
C(CH <sub>3</sub> )	-0.10	16	0	d
<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ·OCH <sub>3</sub>	—	88	0	d
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-0.07	42	0	d
O·CO·CH <sub>3</sub> (Ac <sub>2</sub> O + BF <sub>3</sub> )	-0.08	69 (97)	2-2.5 (3)	d
O·CO·CH <sub>3</sub> (Ac <sub>2</sub> O + H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )	-0.08	60 (95)	3 (5)	d
O·CO·CF <sub>3</sub>	—	80 (89)	10 (11)	10
H	0	77	0	5

<sup>a</sup> Das Kation V kann aus den Ausgangsprodukten vom Typ I-IV oder auch IX entstanden sein.

<sup>b</sup> Differenz der Hammett's Substituentenkonstante. s. Text.

<sup>c</sup> R<sub>1</sub> =  $\beta$ -Hydroxy-äthyl- oder 2',4'-Dinitrophenylamino-Rest.

<sup>d</sup> Ergebnisse dieser Arbeit

R = OH, ablaufen, bei der auch der "m-Typ" VII entsteht. Für die Anwesenheit von freier Trifluoressigsäure in Trifluoressigsäure-Trifluoressigsäure spricht, dass sich 3-Phenyl- 3-(*p*-Methoxy-phenyl)- und 3-*t*-Butyl-1.3.5-cholestatrien (Typ III) in diesem Medium umlagern lässt. Wäre hier statt des Protons das Acylkation, wie im Falle der Umlagerung von 3-Keto- oder 3-Imino-Verbindungen, das angreifende Agens, so sollten auch Acyl-substituierte Reaktionsprodukte gefunden werden.

#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die UV-Spektren wurden gemessen mit dem Beckman-UV-Spektrophotometer DK 2, die IR-Spektren mit den Perkin-Elmer-Spektrometern Modell 21 oder 225; die NMR-Spektren mit den NMR-Spektrometern Varian A-60 und HA-100. Alle NMR-spektroskopischen Daten ( $\delta$ -Werte) beziehen sich auf Tetramethylsilan als innerem Standard. Zahlen in Klammern hinter den ppm-Angaben bedeuten relative Intensitäten. Abkürzungen für Spinsysteme: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, m = Multiplett, J = Kopplungskonstante in Hertz. Die Massenspektren wurden mit dem Massenspektrometer CH4 oder SM1 der Firma Atlas-MAT, Bremen, aufgenommen. Die Elektronen-Einlassenergie betrug 70 eV.

Die Gaschromatographien wurden mit dem Gerät der Firma Varian Aerograph, Modell 1200, durchgeführt. Apparatebedingungen: Stahlsäule  $\frac{1}{8}$  inch  $\times$  5 feet, gefüllt mit 5% SE 30 auf Chrom Wreg 60/80 mesh; Detektor: FID. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Säulenchromatographische Trennungen

wurden an Aluminiumoxid der Firma Woelm, Eschwege und an Kieselgel (0.05–0.20 mm) der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.

Die Einheitlichkeit der isolierten Substanzen ergab sich aus der Dünnschicht-Chromatographie nach E. Stahl in mindestens 2 Laufmitteln an Kieselgel G bzw. H der Firma E. Merck, Darmstadt. Die Adsorptionsschichten wurden in 0.25 mm Dicke unter Zusatz von 1% Leuchtstoff Super der Firma Riedel de Haen hergestellt. Zur Kontrolle wurden folgende Sprühreagenzien verwendet:<sup>24</sup> 20proz. Perchlorsäure: 10 Min. Erhitzen auf 150°. 1 proz. Permanganatlösung; gegebenenfalls kurzes Erwärmen auf 80°. 1 proz. FeCl<sub>3</sub>- und K<sub>3</sub>(Fe(CN)<sub>6</sub>)-Lösung für Amine, 0.4 proz. äthanolische Dinitrophenylhydrazinlösung in 2 N HCl für Ketone.

Alle  $R_f$ -Werte wurden bei Kammerübersättigung erhalten.

**3-Phenyl-1,3,5-cholestatrien** (Typ III, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Eine Lösung von 1 g 1,4-Cholestadien-3-on (=2.6 mMol) in 6 ml abs. Äther wurden in eine Lösung von 30 mMol PhMgBr in 25 ml Et<sub>2</sub>O bei Raumtemperatur eingerührt. Die Mischung wurde 30 min unter Rückfluss gekocht und dann zur Zerstörung der überschüssigen Grignardlösung tropfenweise auf Eis gegossen. Die entstandene Emulsion wurde mit 2 N HCl bis zur sauren Reaktion versetzt und ausgeäthert. Die hellgelb gefärbte ätherische Lösung wurde mit 5proz. NaHCO<sub>3</sub>- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der gelbe ölige Rückstand kristallisierte nicht. Durch Zugabe von Aceton oder MeOH liessen sich 450 mg **3-Phenyl-1,3,5-cholestatrien**, 40% d. Th. ausfällen, das bei 124–128° schmolz. Chromatographie der Mutterlauge an Kieselgel mit C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> ergab weitere 150 mg (15% d. Th.). Dieses Rohprodukt war noch mit Diphenyl, das bei der Herstellung von PhMgBr immer als Nebenprodukt entsteht, verunreinigt. Durch mehrstündiges und wiederholtes Rühren mit MeOH, in dem das Trien nahezu unlöslich ist, liess sich der grösste Teil des Diphenyls herauslösen. Das Rohprodukt wurde nach dem Abfiltrieren aus MeOH/Essigester umkristallisiert und ergab 420 mg (36% d.Th.) reines **3-Phenyl-1.3.5-cholestatrien** vom Schmp. 135–137° in farblosen Nadeln.  $R_f$  in Petroläther (40/60°) 0.3, in C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> 0.8. (C<sub>33</sub>H<sub>46</sub> (442.7) Ber. C. 89.53; H. 10.47. Gef. C. 89.12; H. 10.59%); Massenspektrum: M<sup>+</sup> 442;  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) Cyclohexan: 244 (26.000), (250) (24.400), (322) (9.100) und 333 m $\mu$  (10.200);  $\mu$  (cm<sup>-1</sup>), fest in KBr:  $\gamma$  11.55 (867),  $\gamma_5$  13.62 (734) und 14.45 (692); NMR-Spektrum in CCl<sub>4</sub>: 18-CH<sub>3</sub> 0.72 ppm (3), s. 19-CH<sub>3</sub> 1.12 ppm (3) s. 6-H 5.60 ppm (1), kompliziertes Spinsystem. 1-H und 2-H 6.04 und 6.15 ppm (2) jeweils d mit  $J = 10$  Hz, 4-H 6.19 ppm (1) (schmal), Phenyl-Rest um 7.30 ppm sym. m.

**3-Phenyl-5-methoxy-1.3-cholestatrien**. Dieses Produkt entstand, als der oben beschriebene Ansatz nach der Reaktion mit der Grignardlösung nicht sauer, sondern nach folgendem Schema aufgearbeitet wurde: Die Reaktionslösung wurde auf Eis gegossen und die Emulsion 6 mal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die Ätherphase wurde mehrfach mit Wasser gewaschen, filtriert und nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> eingedampft. Aus dem gelben öligen Rückstand liess sich mit Aceton keine Festsubstanz ausfällen. Wurde statt dessen MeOH zugegeben, so kristallisierte langsam eine Substanz, die nach 12 Stdn. Stehenlassen im Eisschrank abfiltriert, zur Entfernung von Diphenyl mit MeOH gerührt und aus Essigester/MeOH 2:1 umkristallisiert wurde. Aus einem Ansatz mit 2 g Cholestatdienon wurden auf diese Weise 1 g **3-Phenyl-5 $\xi$ -methoxy-1.3-cholestatrien** (39% d.Th.) vom Schmp. 153–54° gewonnen.  $R_f$  in C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> 0.7, in Petroläther (40/60°) 0.3; (C<sub>34</sub>H<sub>50</sub>O (474.7) Ber. C. 86.02; H. 10.61. Gef. C. 85.35; H. 10.32%); Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 474 (0.5%) M<sup>+</sup> - 32 (CH<sub>3</sub>OH) = 442 (100%);  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) in Cyclohexan: 233 (21.400) und 275 m $\mu$  (3.600);  $\mu$  (cm<sup>-1</sup>), fest in KBr:  $\nu_{C-O}$  9.35 (1.070),  $\gamma_5$  13.43 (745) und 14.38 (696); NMR-Spektrum in CCl<sub>4</sub>: 18-CH<sub>3</sub> 0.68 ppm (3) s. 19-CH<sub>3</sub> 1.11 ppm (3) s. 5 $\xi$ -OCH<sub>3</sub> 3.05 ppm (3) s, 4-H 5.59 ppm (1) m (schmal), 1-H und 3-H 5.86 und 6.18 ppm (2) jeweils d mit  $J = 9.5$  Hz, Phenyl-Rest um 7.37 ppm (5) sym. m.

**3-Phenyl-1.3.5-cholestatrien aus 3-Phenyl-5 $\xi$ -methoxy-1.3-cholestatrien**. Eine Lösung von 570 mg Methoxyverbindung in 50 Et<sub>2</sub>O wurde 10 min mit 1 N HCl gründlich geschüttelt. Die Ätherphase wurde 1 mal mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, dann 3 mal mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über CaCl<sub>2</sub> getrocknet und i. Vak. abgedampft. Der kristalline Rückstand enthielt 200 mg **3-Phenyl-1.3.5-cholestatrien** (38% d.Th.), das nach Umkristallisieren aus Essigester/MeOH lange spiessförmige Kristalle vom Schmp. = 135.5–136.5° lieferte. Der Mischschmelzpunkt mit der aus Cholestatdienol direkt hergestellten Substanz zeigte keine Depression. Ebenso waren die UV-Spektren beider Verbindungen identisch.

**4-Methyl-1-phenyl-19-nor-1.3.5(10)-cholestatrien** (Typ VI, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). (a) Umlagerung in Trifluoroacethanhydrid. 50 mg **3-Phenyl-1.3.5-cholestatrien** Schmp. 135–137° wurden mit 1 ml Trifluoroacethanhydrid und 2 ml CHCl<sub>3</sub> 12 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Dabei färbte sich die Lösung zuerst hellgelb. Bei der Aufarbeitung wurde die inzwischen farblose Flüssigkeit i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Et<sub>2</sub>O aufgenommen, mit Sodalösung geschüttelt, 2 mal mit Wasser gewaschen und über CaCl<sub>2</sub> getrock-



net. Der ätherfreie Rückstand stellte nach DC mit  $C_6H_6$  ( $R_f$ -Wert 0·8) und Petroläther 40/60° ( $R_f$ -Wert 0·25) ein einheitliches Produkt dar. Nach Umkristallisieren aus Essigester/Methanol wurden 16 mg.

4-Methyl-1-phenyl-19-nor-1.3.5(10)-cholestatrien (32% d.Th.) vom Schmp. 129° in farblosen Kristallen erhalten. ( $C_{33}H_{46}$  (442·7) Ber. C. 89·53; H. 10·47. Gef. C. 89·65; H. 10·16%); Massenspektrum:  $M^+ = 442$ .  $\lambda_{max}$  (e) in Cyclohexan: 247 m $\mu$  (12,700)  $\mu$  ( $cm^{-1}$ ) fest in KBr:  $\gamma_2$  12·21 (819),  $\gamma_5$  13·23 (757) und 14·25 (703), aufgesp. NMR-Spektrum in  $CDCl_3$ : 18-CH<sub>3</sub> 0·61 ppm (3) s. 4-CH<sub>3</sub> 2·28 ppm (3) s. 2-H und 3-H 7·02 ppm (2) s. Phenylrest 7·40 ppm (5) s. (b) Umlagerung in Trifluoressigsäure. 70 mg 3-Phenyl-1.3.5-cholestatrien wurden in einem homogenen Gemisch aus 0·5 ml 99proz. Trifluoressigsäure, 0·5 ml  $CHCl_3$  in 1 ml Dioxan gelöst und 36 Stdn. stehengelassen. Der Ansatz wurde, wie oben beschrieben, aufgearbeitet. Das Reaktionsprodukt war in der DC mit  $C_6H_6$  und Petroläther 40/60° einheitlich und hatte den gleichen  $R_f$ -Wert wie das Reaktionsprodukt der vorhergehenden Umlagerung. Nach Umkristallisieren aus Essigester/MeOH wurden 25 mg = 43% d.Th. farblose Kristalle vom Schmp. 129° isoliert. Der Mischschmelzpunkt mit 4-Methyl-1-phenyl-19-nor-1.3.5(10)-cholestatrien aus dem vorhergehenden Ansatz zeigte keine Depression (128–129°). (c) Umlagerungsversuch in verd. HCl. 20 mg 3-Phenyl-1.3.5-cholestatrien wurden in einem homogenen Gemisch aus 1·5 ml 1 N HCl,  $CHCl_3$ , THF und MeOH im Verhältnis 1:1:1 1 Std. lang unter Rückfluss gekocht. Nach Aufarbeitung mit  $NaHCO_3$  war im UV-Spektrum des Reaktionsproduktes nur die Absorption des Ausgangsproduktes zu erkennen.

Oxidation von 4-Methyl-1-phenyl-19-nor-1.3.5(10)-cholestatrien zur 6-Keto-Verbindung. 75 mg 1.3.5(10)-Trien (0·17 mMol) wurden in 5 ml Eisessig suspendiert und mit 1 ml  $CHCl_3$  und 3 ml Dioxan in Lösung gebracht. Dazu wurden 1·25 ml einer Oxidationslösung, die 15 g  $CrO_3$  in 12 ml Wasser und 91 ml Eisessig gelöst enthält, gegeben (1·7 mMol  $CrO_3 = 5·5$  m Äquivalente). Das Reaktionsgemisch wurde 24 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt, die grüne Lösung anschließend mit  $H_2O$  verdünnt und mit  $Et_2O$  extrahiert. Die ätherische Lösung wurde mit  $NaHCO_3$ -Lösung und  $H_2O$  gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und i.Vak. abgedampft. Die DC mit  $C_6H_6$  zeigte neben Ausgangsprodukt ( $R_f$  0·8) nur noch eine Substanz mit dem  $R_f$ -Wert 0·15. Die Säulenchromatographie des Rohproduktes mit  $C_6H_6$  an einer Kieselgäule ergab 13 mg 4-Methyl-1-phenyl-19-nor-1.3.5(10)-cholestatrien-6-on (17% d.Th.) als harziges Produkt.  $C_{33}H_{44}O$  (456·7); Massenspektrum:  $M^+ = 456$ ;  $\lambda_{max}$  (e) in Cyclohexan: 210 (29,600), 242 (24,600) und 305 m $\mu$  (2150);  $\mu$  ( $cm^{-1}$ ) fest in KBr:  $\nu_{C=O} = 5·99$  (1,670),  $\gamma_2$  12·16 (823),  $\gamma_5$  14·25 (702). NMR-Spektrum in  $CCl_4$ : 18-CH<sub>3</sub> 0·64 ppm (3) s. 4-CH<sub>3</sub> 2·62 ppm (3) s. 2-H und 3-H 7·07 ppm (2) s. Phenylrest 7·26 ppm (5) s.

3-(*p*-Methoxy-phenyl)-1.3.5-cholestatrien (Typ III, R =  $C_6H_4 \cdot OCH_3$ ). 0·5 g Cholestadienon wurden analog zur Darstellung von 3-Phenyl-cholesta-1.3.5-trien mit einem 10-fachen Überschuss von *p*-Anisyl-Mg-Br umgesetzt; auch die Aufarbeitung erfolgte analog. Bei der Herstellung des *p*-Anisyl-Mg-Br musste die Reaktion mit Mel gestartet werden. Aus dem gelborangegefärbten öligen Rohprodukt wurden mit Aceton 250 mg 3-(*p*-Methoxyphenyl)-1.3.5-cholestatrien (45% d.Th.) Schmp. 140–145° ausgefällt. Nach Umkristallisieren aus Essigester/MeOH schmolz das Produkt bei 143–146°.  $R_f$ -Wert in  $CHCl_3$  0·85, in  $C_6H_6$  0·75.  $C_{34}H_{48}O$  (472·7); Massenspektrum:  $M^+ = 472$ ;  $\lambda_{max}$  (e) in *n*-Heptan: 253 (27,500) und 335 m $\mu$  (12,650);  $\mu$  ( $cm^{-1}$ ) fest in KBr:  $\gamma_1$  11·60 (861) schwach,  $\gamma_2$  12·08 (827) mit Nebenbande bei 12·2 (819); NMR-Spektrum in  $CDCl_3$ : 18-CH<sub>3</sub> 0·73 ppm (3) s. 19-CH<sub>3</sub> 1·12 ppm (3) s. OCH<sub>3</sub> 3·80 ppm (3) s. 6-H 5·70 ppm (1) m. 1-H, 2-H und 4 H  $\mu$ m 6·20 ppm (3). *p*-Methoxy-phenyl-Rest. 7·12 ppm (4)  $A_2B_2$ -System mit  $J = 9$  Hz. In Deuterobenzol: 1-H und 2-H 6·12 und 6·45 ppm (2), jeweils Dublett mit  $J = 9$  Hz, 4 H 6·36 ppm (1) m (schmal).

4-Methyl-1-(*p*-methoxy-phenyl)-19-nor-1.3.5(10)-cholestatrien (Typ VI). Eine Lösung von 200 mg 3-(*p*-Methoxy-phenyl)-1.3.5-cholestatrien in 10 dest.  $CHCl_3$  wurden mit 3 ml  $Ac_2O$  und anschließend 0·1 ml eines Gemischs aus  $Ac_2O$  und konz. Schwefelsäure (25:1) versetzt, wobei sich die Mischung rötlich färbte. Nach 16 Stdn. Stehenlassen wurde das Lösungsmittel i.Vak. abgedampft, der Rückstand mit  $Et_2O$  aufgenommen und dieser mit 5proz. KOH und  $H_2O$  gewaschen. Der harzartige Ätherrückstand war in der DC mit  $C_6H_6$ , Benzol/Cyclohexan und  $CCl_4$  einheitlich. Er wurde an Kieselgel mit  $C_6H_6$  chromatographiert und ergab 175 mg reines 4-Methyl-1-(*p*-methoxy-phenyl)-19-nor-1.3.5(10)-cholestatrien (88% d.Th.).  $R_f = 0·7$  (in  $C_6H_6$ ) Schmp. 65–75°. Ein Ansatz bei dem 60 mg 3-*p*-Anisyl-1,3,5-cholestatrien in 2·5 ml  $CHCl_3$  gelöst und mit einem Gemisch von 1 ml  $Ac_2O$  und 0·05 ml Schwefelsäure versetzt wurden, lieferte nach 48 Stdn. Reaktionszeit eine Ausbeute von 40% d.Th. an Aromatisierungsprodukt. Wurde das 3-(*p*-Anisyl)-1.3.5-cholestatrien direkt in einem Gemisch aus  $Ac_2O$  und Schwefelsäure 30:1 gelöst, so färbte sich die Lösung zuerst rötlich; dann wechselte die Farbe im Laufe von 2 Stdn. über Tiefrot, Violett und Blau nach Grün; nach 24 Stdn. war sie gelblich gefärbt. Nach Aufarbeitung zeigte die DC in  $C_6H_6$ , dass nur wenig Aromatisierungsprodukt, dafür aber mehrere polare Substanzen vorhanden waren.

Bei einem Umlagerungsversuch in einem Gemisch aus 48proz. HBr,  $CHCl_3$  und THF wurde nur

4-Methyl-1-(*p*-methoxy-phenyl)-19-nor-1.3.5(10)-cholestatrien erhalten.  $C_{34}H_{48}O$  (472.7); Massenspektrum  $M^+$  472;  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ) in EtOH (220) (28.600), 254 (21.000) und (280)  $m\mu$  (8.100);  $\mu$  ( $cm^{-1}$ ) fest in KJ:  $\gamma_2$  12.05 (831) und 12.35 (810); NMR-Spektrum in  $CCl_4$ : 18- $CH_3$  0.60 ppm (3) s. 4- $CH_3$  2.26 ppm (3) s.  $OCH_3$  3.84 ppm. *p*-Methoxy-phenyl-gruppe und 2-H und 3-H zwischen 6.8 und 7.35 ppm (6).

*Oxidation von 4-Methyl-1-(p-methoxy-phenyl)-19-nor-1.3.5(10)-cholestatrien zur 6-Ketoverbindung.* 150 mg des 1.3.5(10)-Triens wurden in 20 ml Eisessig auf dem Dampfbad erhitzt und 3 ml Oxidationslösung (15 g  $CrO_3$ , gelöst in 12 ml  $H_2O$  und 90 ml Eisessig), die durch Zugabe von Na-acetat und etwas Eisessig auf pH 3.5 gebracht worden waren, in 3 gleichen Portionen in Abstand von je 1 Stde, zugesetzt. Nach 3 Stdn, war noch etwas Ausgangsprodukt vorhanden. Das Reaktionsgemisch wurde mit Alkohol versetzt, um überschüssiges Oxidationsmittel zu zerstören, in viel  $H_2O$  eingeführt und die ausgefallene Substanz mit  $Et_2O$  extrahiert. Nach Waschen des  $Et_2O$  mit  $NaHCO_3$ -Lösung und  $H_2O$  wurden als Rückstand 113 mg harziges Rohprodukt erhalten. Chromatographie an Kieselgel mit  $C_6H_6$  lieferte 40 mg 4-Methyl-1-(*p*-methoxy-phenyl)-19-nor-1.3.5(10)-cholestatrien-6-on als farbloses Harz,  $R_f$  0.4 in  $C_6H_6$ , 0.8 in  $CHCl_3$ : Ausbeute 28%;  $C_{34}H_{46}O_2$  (486.7); Massenspektrum  $M^+$  486;  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ) in *n*-Hexan: 248 (21,800) und ca. 300  $m\mu$  (2, 570); Film auf KBr,  $\mu$  ( $cm^{-1}$ ):  $\nu_{C=O}$  5.96 (1,678),  $\gamma_2$  11.95 (838) und 12.17 (822). NMR-Spektrum in  $CDCl_3$ : 18- $CH_3$  0.62 ppm, 4- $CH_3$  2.69 ppm,  $OCH_3$  3.87 ppm, aromatische G zwischen 6.9 und 7.4 ppm.

4-Methyl-1-(*t*-butyl)-19-nor-1.3.5(10)-cholestatrien (Typ VI. R = *t*-Butyl). Das Produkt wurde in der gleichen Weise, wie bereits beschrieben, aus 1.14 g Cholestadienon und dem 10-fachen Überschuss an *t*-Butyl-MgBr dargestellt. Die Aufarbeitung erfolgte unter Zusatz von  $NaHCO_3$ . Das Rohprodukt wurde nicht charakterisiert, sondern gleich in 3 ml  $CHCl_3$  gelöst, mit 2.5 ml  $Ac_2O$   $H_2SO_4$  (25:1) versetzt. Nach 2 Tagen Reaktionszeit wurde das Reaktionsprodukt in  $Et_2O$  aufgenommen, alkalisch aufgearbeitet und 2mal auf einer Kieselgelsäule mit Petroläther (60/70°) chromatographiert. Dabei wurden 210 mg harziges 4-Methyl-1-(*t*-butyl)-19-nor-1.3.5(10)-cholestatrien (16% d.Th. bez. a. 1,4-Cholestadien-3-on) erhalten:  $R_f$  0.75 ( $C_6H_6$ );  $C_{31}H_{50}$  (422.7); Massenspektrum:  $M^+$  422;  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ) in EtOH: (270  $m\mu$ ) (650); als Film auf KBr,  $\mu$  ( $cm^{-1}$ ):  $\gamma_2$  12.28 (815); NMR-Spektrum in  $CCl_4$ : 18- $CH_3$  0.71 ppm (3) s.  $CH_3$  von *t*-Butyl-rest 1.38 ppm (9) s. 4- $CH_3$  2.12 ppm (3) s. 2-H und 3-H 6.70 und 7.06 ppm (2) d mit  $J = 8$  Hz.

*Oxidation von 4-Methyl-1-(t-butyl)-19-nor-1.3.5(10)-cholestatrien zur 6-Ketoverbindung.* Zu einer Lösung von 100 mg 1.3.5(10)-Trien in  $CHCl_3$  wurde 1 ml Oxidationslösung (s.o.; = 1.5 mMol  $CrO_3$ ) und dann so lange Dioxan zugegeben, bis das Gemisch homogen war. Nach 16 Stdn. Rühren bei Raumtemperatur wurde das Rohprodukt über Kieselgel mit Petroläther (60/70°) chromatographiert. Neben viel Ausgangsprodukt wurden 8 mg einheitliches, nichtkristallines 4-Methyl-1-*t*-butyl-19-nor-cholesta-1.3.5(10)-trien-6-on isoliert.  $R_f$  0.5 ( $C_6H_6$ ); NMR-Spektrum in  $CCl_4$ : 18- $CH_3$  0.74 (3) s.  $CH_3$  von *t*-Butyl-rest 1.42 (9) s. 4- $CH_3$  2.55 ppm (3) s. 2-H und 3-H 6.87 und 7.36 ppm (2) d mit  $J = 8$  Hz.

3-( $\beta$ -Hydroxyäthyl-imino)-1.4-cholestadien (Typ XVI). Eine auf 120° erhitzte Mischung von 1 g 1.4-Cholestadiene-3-on und 10 ml  $\beta$ -Amino-äthanol (70-facher Überschuss) wurde mit 5 Spatelspitzen wasserfreiem  $ZnCl_2$  versetzt und 1 Std. gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung in  $H_2O$  gegossen und mit  $Et_2O$  extrahiert. Zuf. Auflösung des  $Zn(OH)_2$ , das mit  $Et_2O$  und Wasser eine Emulsion bildet, wurde  $NH_4Cl$  zugegeben, die Ätherphase mehrfach mit  $H_2O$  gewaschen und der Ätherrückstand über eine Kieselgelsäule mit MeOH chromatographiert. Das Lösungsmittel wurde fast bis zur Trockne i.Vak. abgezogen, das kristalline Reaktionsprodukt in wenig  $MeOH/H_2O$  9:1 aufgeschwemmt und nach Absaugen 430 mg 3-( $\beta$ -Hydroxyäthyl-imino)-1.4-cholestadien in farblosen Kristallen vom Schmp. 148.5–149.5° erhalten. Ausbeute 44% d.Th.  $R_f$  0.2 (MeOH);  $C_{29}H_{47}O$  N (425.7); Massenspektrum:  $M^+$  425;  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ) (EtOH): 257  $m\mu$  (20,400);  $\mu$  ( $cm^{-1}$ ) fest in KJ:  $\nu_{O-H}$  um 3.15 (3140–80) breit. Banden im  $\gamma$ -Bereich 11.37 (880) und 12.54 (796); NMR-Spektrum in  $CDCl_3$ : 18- $CH_3$  0.72 ppm (3) s. 19- $CH_3$  1.17 ppm (3) s. zwei  $CH_2$  (neben O bzw. N) 3.5 bzw. 3.7 ppm (breite Signale). 1-H, 2-H und 4-H zwischen 6.0 und 6.6 ppm (3).

1-( $\beta$ -Hydroxyäthyl-amino)-4-methyl-19-nor-1.3.5(10)-cholestatrien (XVII). Eine Lösung von 155 mg der Schiffchen Base XVI in 2.5 ml Trifluoacetanhydrid ( $K_p$  38–41°) und 2 ml  $CCl_4$  wurde 5 Stdn. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abdampfen der Lösungsmittel i.Vak. wurde das Rohprodukt ( $\lambda_{max}$  280  $m\mu$ ) in 12 ml 8proz. äthanolischer KOH gelöst und 30 min. auf 60–70° erwärmt. Anschliessend wurde das EtOH i. Vak. entfernt und der ölige Rückstand mit  $Et_2O/H_2O$  aufgearbeitet. Die Chromatographie an Kieselgel mit Essigester lieferte 70 mg einheitliches Amin und Rechromatographie der 1. Fraktion unter den gleichen Bedingungen ergab 38 mg 1-( $\beta$ -Hydroxyäthyl-amino)-4-methyl-19-nor-1.3.5(10)-cholestatrien als harziges Produkt;  $R_f$  ( $CHCl_3$ ) 0.4; in Essigester 0.6;  $C_{29}H_{47}ON$  (425.7); Massenspektrum:  $M^+$  425;  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ) (EtOH): 248 (7,900), 301  $m\mu$  (1,000); 0.1 N HCl (50% MeOH) ca. 260  $m\mu$  (1,130);  $\mu$  ( $cm^{-1}$ ) in  $CH_2Cl_2$ :  $\nu_{N-H}$  2.76 (3,620),  $\nu_{O-H}$  ca. 2.85 (3,500) breit,  $\gamma_2$  12.51 (798); NMR-Spektrum in  $CDCl_3$ : 18- $CH_3$

0.74 ppm (3) s, 4-CH<sub>3</sub> 2.15 ppm, α-CH<sub>2</sub> (am N) 3.3 ppm (2) m, β-CH<sub>2</sub> (am O) 3.85 ppm (2) t, 2-H und 3-H 6.47 und 6.70 ppm, d mit  $J = 8$  Hz.

1-[β-2'-4'-Dinitrophenyl-α-(trifluoracetyl)-hydrazino]-4-methyl-19-nor-1.3.5(10)-cholestatrien (XIII). Das 2'-4'-Dinitrophenylhydrazon des 1,4-Cholestadien-3-ons<sup>17</sup> wurde aus äthanolischer Lösung mit 5proz. 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung in EtOH/Phosphorsäure ausgefällt und nach 2 Tagen aus dieser Lösung abfiltriert. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus EtOH/CHCl<sub>3</sub> stieg der Schmp. von 208–212° auf 219–19.5°;  $\lambda_{\max}$  (e) in EtOH 226 (19.700), 257 (18.200), (303) (7.180) und 400 m $\mu$  (36.400); NMR-Spektrum in CDCl<sub>3</sub>: 18-CH<sub>3</sub> 0.73 ppm (3) s, 19-CH<sub>3</sub> 1.22 ppm (3) s, 1-H, 2-H und 4-H zwischen 6.1 und 6.7 ppm, H des 2'-4'-Dinitrophenylrestes 7.94 ppm mit  $J = 10$  Hz, 8.10 ppm mit  $J = 10$  und 2.5 Hz und 8.92 ppm mit  $J = 2.5$  Hz, N-H 11.15 ppm (gegen D<sub>2</sub>O austauschbar).

Eine Lösung von 450 mg des Hydrazons in 5 ml Trifluoressigsäure (Kp 37–38°) und 8 ml CCl<sub>4</sub> wurde 10 Stdn. unter Rückfluss und Feuchtigkeitsausschluss gekocht. Die gelbbraune Lösung wurde i. Vak. eingengt. Der Rückstand in Et<sub>2</sub>O aufgenommen und mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und H<sub>2</sub>O gewaschen. Der Ätherrückstand war nach DC mit C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> einheitlich. Nach Chromatographie an Kieselgel und Elution mit C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> wurden 460 mg 1-[β-(2'-4'-Dinitrophenyl)-α-(trifluoracetyl)-hydrazino]-4-methyl-19-nor-1.3.5(10)-cholestatrien 87% d.Th. erhalten; Schmp. 130–132°.  $R_f$  0.5 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 0.85 (CHCl<sub>3</sub>); C<sub>35</sub>H<sub>45</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>F<sub>3</sub> (658.7); Massenspektrum:  $M^+$  = 658;  $\lambda_{\max}$  (e) in EtOH: (220) (23.000), 274 (16.600), (298) (14.000) und 383 m $\mu$  (7.800);  $\mu$  (cm<sup>-1</sup>), fest in KBr:  $\nu_{\text{NH}}$  2.97 (3.350),  $\nu_{\text{C=O}}$  5.76 (1.735),  $\gamma$ -Bereich 10.9 (917) aufgesp., 12.1 (826), 12.5 (800), 13.5 (738) aufgesp. und 13.75 (725) aufgesp.; NMR-Spektrum in CCl<sub>4</sub>: 18-CH<sub>3</sub> 0.77 ppm (3) s, 4-CH<sub>3</sub> 2.19 ppm (3) s, 2-H und 3-H 7.00 und 7.07 ppm (2), d mit  $J = 8$  Hz, H des 2'-4'-Dinitrophenylrestes 8.28 und 8.25 ppm (2) d mit  $J = 10$  Hz und 9.05 ppm (1), N-H 10.27 ppm (1) langsam in D<sub>2</sub>O austauschbar.

1-Trifluoracetylamino-4-methyl-19-nor-1.3.5(10)-cholestatrien (XIV). Eine Lösung von 200 mg der vorstehend beschriebenen Verbindung in 15 ml peroxidfreiem abs. THF wurde über ca. 2 g vorhydriertem Raney-Nickel in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach 2 Stdn. war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Die hellgelb gefärbte Lösung wurde von Katalysator abfiltriert, i. Vak. eingengt und der Rückstand in Essigester-Et<sub>2</sub>O aufgenommen. Die Ätherphase wurde so lange mit H<sub>2</sub>O gewaschen, bis das Waschwasser mit FeCl<sub>3</sub> keine positive Reaktion mehr auf Triaminobenzol zeigte. Der braungefärbte ölige Ätherrückstand ergab nach Chromatographie mit C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> an Kieselgel 122 mg farbloses 1-Trifluoracetylamino-4-methyl-19-nor-1.3.5(10)-cholestatrien als harziges Produkt. Ausbeute 87% d.Th.  $R_f$  0.5 in C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, in 0.8 in CHCl<sub>3</sub> C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>NOF<sub>3</sub> (477.6) Ber: C. 72.93; H. 8.86; Gef. C. 73.64; H. 9.11; Massenspektrum:  $M^+$  477;  $\lambda_{\max}$  (e) in EtOH: (236) m $\mu$  (6.100); in 0.1 N NaOH (50% EtOH): (248) (5.200) und 275 m $\mu$  (2.900); nach Ansäuern dieser Lösung mit 3 Tropfen konz. HCl (237) m $\mu$  (6.200);  $\mu$  (cm<sup>-1</sup>), fest in KJ:  $\nu_{\text{N-H}}$  2.93 (3.403),  $\nu_{\text{C=O}}$  5.79 (1.728),  $\gamma_2$  12.35 (810); NMR-Spektrum in CCl<sub>4</sub>: 18-CH<sub>3</sub> 0.73 ppm (3) s, 4-CH<sub>3</sub> 2.20 ppm (3) s, 2-H und 3-H 6.92 und 7.29 ppm (2) d mit  $J = 8$  Hz, N-H 7.62 ppm (1) langsam in D<sub>2</sub>O austauschbar.

1-Amino-4-methyl-19-nor-1.3.5(10)-cholestatrien (XV). Eine Lösung von 89 mg der vorstehend beschriebenen Verbindung wurde in 10 ml 5proz. äthanolischer KOH unter Zusatz von ca. 2 ml THF 2 Stdn. lang gekocht. Nach Abdampfen der Lösungsmittel i. Vak. wurde der Rückstand in ätherischer Lösung 2mal mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Chromatographie an Kieselgel mit C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> ergab 44 mg einheitliches 1-Amino-4-methyl-19-nor-1.3.5(10)-cholestatrien als farbloses Öl (danach wurden ca. 5 mg Ausgangsprodukt eluiert); Ausbeute 66% d.Th.  $R_f$  0.45 in C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 0.65 in Essigester; C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>N (381.6); Massenspektrum  $M^+$  = 381;  $\lambda_{\max}$  (e) in EtOH: 241 (8.050) und 295 m $\mu$  (2.360); in 0.1 N HCl (50% EtOH): 266 m $\mu$  (393);  $\mu$  (cm<sup>-1</sup>):  $\nu_{\text{NH}_2}$  2.90 (3.445) und 2.95 (3.360),  $\gamma_2$  12.42 (806); NMR-Spektrum in CDCl<sub>3</sub>: 18-CH<sub>3</sub> 0.76 ppm (3) s, 4-CH<sub>3</sub> 2.14 ppm (3) s, NH<sub>2</sub> 3.25 ppm (2) m, 2-H und 3-H 6.48 und 6.62 ppm (2) d mit  $J = 8$  Hz.

Umlagerung von 1,4-Androstadien-3,17-dion in Acetanhydrid/Schwefelsäure.<sup>8</sup> 1 g 1,4-Androstadien-3,17-dion wurde in 20 ml Ac<sub>2</sub>O unter Zusatz von 1 ml Ac<sub>2</sub>O/Schwefelsäure (25:1) gelöst und nach 12 Stdn. Stehenlassen in viel H<sub>2</sub>O eingerührt. Das hellbraun gefärbte Reaktionsprodukt wurde mit 5proz. äthanolischer Kalilauge verseift, das Phenolgemisch auf eine 1 × 140-cm-Säule aus saurem Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Aktivitätsstufe IV, in wenig Essigester/MeOH aufgetragen und mit C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> chromatographiert. Die beiden Phenole, 3-Hydroxyl-1-methyl-(Typ VII) und 1-Hydroxy-4-methyl-1.3.5(0)-östratrien-17-on (Typ VI) liessen sich nicht voneinander trennen. Die erste Fraktion (170 mg) enthielt dem NMR-Spektrum nach 16% (Fehlergrenze ± 4%) Phenol Typ VII; in der zweiten Fraktion (430 mg) war dieses nicht mehr nachweisbar. Bezogen auf die Ausbeute von 600 mg errechnet sich ein Gehalt an Phenol Typ VII von 5 ± 1%.

NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>) der I. Fraktion, 18-CH<sub>3</sub> 0.95 ppm (3) s, arom. CH<sub>3</sub>-Gruppe von Phenol Typ VII 2.17 ppm (3) s, arom. CH<sub>3</sub>-Gruppe von Phenol Typ VI 2.31 ppm (ca. 0.2) s, aromatische Protonen bei 6.5 ppm (1.39) d mit  $J = 8$  Hz, hierin ist das Dublett von Phenol Typ VI bei 6.47 ppm (0.39) enthalten.

Hieraus berechnet sich das rel. Gewichts- bzw. Molverhältnis der beiden Isomeren Typ VII und VI mit 16:34. Die Fehlergrenze wurde bei einer Integrationshöhe von 50 mm auf  $\pm 2$  mm geschätzt.

*Umlagerung von 1,4-Androstadien-3,17-dion in Ac<sub>2</sub>O/BF<sub>3</sub>-ätherat.* 2 g Dienon wurden in 20 ml Ac<sub>2</sub>O (nach mehrmaligem Behandeln mit P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> i. Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> dest.) mit 0.5 ml BF<sub>3</sub>-ätherat (über CaH<sub>2</sub> dest.) versetzt. Nach 20 Min. Reaktionszeit bei Raumtemperatur wurde die rötlich gefärbte Mischung wie oben aufgearbeitet und verseift. Ausbeute 1.68 g = 64% Rohprodukt. Chromatographie an 120 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (sauer Akt.-Stufe III-IV) (1 × 100-cm-Säule) mit C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> ergab folgende Fraktionen (Der Gehalt an Phenol VII wurde wie oben aus der Integration der NMR-Signale der Protonen im Aromatenbereich bestimmt):

Fraktion Nr.	Menge (mg)	Proz. Gehalt an Typ VII	Menge (mg)
1	110	3.5	4
2	190	1.2-2.5	2-4
3	249	4.4-6.5	11-16
4	148	5.2-5.8	8-9
5	44	—	—
6	80	—	—
	821		25-31

821 mg entsprechen 69% Gesamtausbeute: 25-31 mg entsprechen 2.1-2.5% oder, bez. auf 821 mg, 3-3.5%.

*Danksagung*—Wir danken Frau I. Bürger, Fräulein E. Seifert, Fräulein G. Schild und Fräulein I. Köhler für die Aufnahmen der UV-, IR-, NMR- und Massenspektren; den Herren Dr. H.-G. Neumann, Dr. J. Sonnenbichler und Dr. W. Schäfer für die Diskussion der IR-, NMR- und Massenspektren. Der Firma Schering A. G. (Herrn Dr. R. Wiechert) sind wir für die Überlassung von 1,4-Androstadien-3,17-dion zu Dank verpflichtet.

#### LITERATUR

- 1 II. Mitteilung: H. Dannenberg und Th. Wolff. *Z. Naturforsch.* **25b**, 823 (1970)
- 2 Zusammenfassung: D. N. Kirk and M. P. Hartshorn, *Steroid Reaction Mechanisms*, Elsevier Publishing Company, Amsterdam/London/New York (1968)
- 3 M. J. Gentles, J. B. Moss, H. L. Herzog and E. B. Hershberg. *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 3702 (1958)
- 4 H. Dannenberg und Ch. H. Doering, Hoppe Seyler's *Z. Physiol. Chem.* **311**, 84 (1958)
- 5 H. Dannenberg und H.-G. Neumann. *Liebigs Ann.* **646**, 148 (1961)
- 6 K. H. Bell. *Chem. Comm.*, 397 (1967)
- 7 G. W. Moersch, W. A. Neuklis, T. P. Culbertson, D. F. Morrow and M. E. Butler. *J. Org. Chem.* **29**, 2495 (1964)
- 8 H. H. Inhoffen und G. Zühlsdorff. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **74**, 604 (1941)
- 9 R. B. Woodward, H. H. Inhoffen, H. O. Larson und K. Menzel. *Chem. Ber.* **86**, 594 (1953)
- 10 E. Hecker und E. Meyer. *Ibid.* **97**, 1926 (1964)
- 11 A. S. Dreiding, W. J. Pummer and A. J. Tomaszewski. *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 3159 (1953)
- 12 J. Elks, J. F. Oughton and L. Stephenson. *J. Chem. Soc.* 4531 (1961)
- 13 H. J. Gross und H. Dannenberg. *Z. Naturforsch.* **22b**, 1306 (1967)
- 14 B. Longwell und O. Wintersteiner. *J. Biol. Chem.* **133**, 219 (1940)
- 15 H. Suzuki. *Bull. Chem. Soc. Japan* **32**, 1350 (1959) [nach H. H. Jaffé and M. Orchin. *Theory and Applications of UV-Spectroscopy*, Wiley and Sons, S. 404 New York (1962)]
- 16 L. M. Weinstock. *U.S. Pat.* 3068 253. *Chem. Abstr.* **58**, 9139 (1963)
- 17 C. Djerassi and E. Ryan. *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 1000 (1948)
- 18 K. Irmischer. *Chem. Ber.* **95**, 907 (1962)
- 19 M. Dvolaitzky und A. S. Dreiding. *Helv. Chim. Acta* **48**, 1988 (1965)
- 20 H. Dannenberg, D. Dannenberg-von Dresler und Th. Köhler. *Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.)* **14**, 750 (1964)

- <sup>21</sup> H. Dannenberg und H. J. Gross. *Liebigs Ann.* **692**, 180 (1966)
- <sup>22</sup> E. Hecker. *Chem. Ber.* **97**, 1940 (1964)
- <sup>23</sup> J. Hine. *Reaktivität und Mechanismus in der Organischen Chemie*. S. 88, 93 (Übersetzung von E. P. Benzing). G. Thieme-Verlag, Stuttgart, 2. Aufl. (1966)
- <sup>24</sup> E. Stahl. *Dünnschicht-Chromatographie*. 815–856. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1967)