

umkristallisiert: Smp. 206–207°. Tetranitromethan-Probe: gelb. $[\alpha]_D = +98^\circ$ ($c = 1,13$). UV.-Spektrum: Endabsorption bei 210 m μ . IR.-Spektrum (CHCl₃): $\nu_{max} = 1695\text{ cm}^{-1}$.

C₅₄H₈₆O Ber. C 86,33 H 11,54% Gef. C 86,35 H 11,55%

Ozonisation von Photoprodukt 2. 2,0 g Substanz wurden in je 30 ml Essigester und Eisessig suspendiert und bei –15° 30 Min. ozonisiert. Nach Zugabe von 10 ml Wasser und 1 ml 30-proz. Wasserstoffperoxid-Lösung wurde das Gemisch 18 Std. bei Zimmertemperatur stengelassen. Bei der üblichen Aufarbeitung erhielt man nebst 577 mg neutralen Anteilen 1,757 g amorphe Säuren, die mit CH₂N₂ verestert wurden. Chromatographie von 300 mg des Estergemisches an neutralem Al₂O₃ (Akt. II) lieferte mit Benzol-Äther-(9:1)-Gemisch 117 mg Dimethylester **8**, der nach dreimaliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Methanol bei 196–197° schmolz. TOLLENS-Probe: positiv. $[\alpha]_D = +42^\circ$ ($c = 0,74$). UV.-Spektrum: keine Absorption. IR.-Spektrum (Nujol): $\nu_{max} = 2740, 1735, 1710, 1695\text{ cm}^{-1}$. NMR.-Spektrum: $\delta = 9,82/s$ (1) – CHO. C₅₅H₈₈O₇ Ber. C 76,76 H 10,30 2 OCH₃ 7,21% Gef. C 76,77 H 10,47 2 OCH₃ 7,32%

Die Analysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung W. MANSER) ausgeführt.

SUMMARY

$\Delta^{4,6}$ -Cholestadien-3-one (**1**) yields on irradiation a dimeric product C₅₄H₈₄O₂ for which structure **2a** is proposed.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

271. Photochemische Reaktionen

16. Mitteilung¹⁾

Photochemische Umwandlungen von O-Acetyl-1-dehydro-testosteron I²⁾

von H. Dutler^{3a)}, C. Ganter^{3b)}, H. Ryf^{3c)}, E. C. Utzinger^{3d)}, K. Weinberg^{3e)},
K. Schaffner, D. Arigoni und O. Jeger

(25. IX. 62)

1. Einleitung. – In einer vorläufigen Mitteilung haben DUTLER, BOSSHARD & JEGER⁴⁾ darauf hingewiesen, dass die Bestrahlung des gekreuzt konjugierten Dienons O-Acetyl-1-dehydro-testosteron (**1**)⁵⁾ in Dioxanlösung bei Zimmertemperatur mit dem UV.-Licht einer Quecksilber-Hochdrucklampe zu einem Gemisch von Verbindungen führt, welches in 4 ketonische, als A₁–A₄ bezeichnete, und in 4 phenolische, als B₁–B₄ bezeichnete Isomere getrennt werden konnte. Die Zerlegung des Gemisches in die Komponenten erfolgte vorteilhaft durch Chromatographie an Aluminiumoxid bzw. Silicagel und darauffolgende fraktionierte Kristallisation. Schon damals war

¹⁾ 15. Mitteilung: Helv. 45, 2342 (1962).

²⁾ Die Ergebnisse dieser Arbeit sind grösstenteils im Sommer 1959 anlässlich eines Kolloquiums am IMPERIAL COLLEGE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY, London, und eines Vortrages in der BASLER CHEMISCHEN GESELLSCHAFT erstmals bekanntgegeben worden; vgl. auch E. UTZINGER, H. DUTLER, K. WEINBERG, D. ARIGONI & O. JEGER, Chimia 12, 332 (1958).

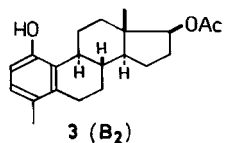
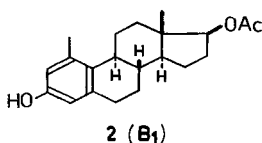
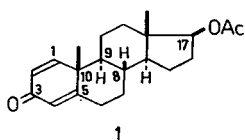
³⁾ a) Vgl. Diss. ETH, Zürich 1957. – b) Vgl. Diss. ETH, Zürich, in Vorbereitung. – c) Vgl. Diss. ETH, Zürich 1961. – d) Vgl. Diss. ETH, Zürich 1959. – e) Vgl. Diss. ETH, Zürich 1960.

hervorgehoben worden, dass bei kurzer Bestrahlung von **1** vorwiegend ketonische Isomere, bei längerer Bestrahlung hingegen hauptsächlich Phenole entstehen. Zudem war es gelungen, das Produkt B_1 als 17-O-Acetyl-1-methyl-östradiol (**2**)^{6a)} und das Produkt B_2 als 1-Hydroxy-17 β -acetoxy-4-methyl- $\Delta^{1:3;5;10}$ -östratrien (**3**)^{6b)} zu identifizieren. Aus Tabelle 1 sind die in einem typischen Versuch erreichten Ausbeuten an kristallinen Verbindungen ersichtlich.

In der vorliegenden Arbeit berichten wir zunächst über die Strukturermittlung der sechs bisher noch unbekannten Bestrahlungsprodukte (A_1 – A_4 ; B_3 und B_4)⁷⁾. Anschliessend werden gegenseitige photochemische Beziehungen dieser Isomeren beschrieben und die für deren Bildung möglichen Mechanismen diskutiert.

Tabelle 1. Ausbeuten an reinen Bestrahlungsprodukten aus O-Acetyl-1-dehydro-testosteron (**1**)
(Lichtquelle: Quecksilber-Hochdrucklampe; Lösungsmittel: Dioxan)

Produkte	Bestrahlungsdauer	
	1½ Std	9 Std
Ausgangsmaterial (1)	12%	–
Keton A_1 (4)	18%	–
Keton A_2 (18)	1%	–
Keton A_3 (23)	11%	–
Keton A_4 (44)	2%	–
Phenolgemisch	37%	–
17-O-Acetyl-1-methyl-östradiol (Phenol B_1 ; 2)	–	15%
1-Hydroxy-17 β -acetoxy-4-methyl- $\Delta^{1:3;5;10}$ -östratrien (Phenol B_2 ; 3)	–	4%
2-Hydroxy-17 β -acetoxy-4-methyl- $\Delta^{1:3;5;10}$ -östratrien (Phenol B_3 ; 50)	–	2%
4-Hydroxy-17 β -acetoxy-2-methyl- $\Delta^{1:3;5;10}$ -östratrien (Phenol B_4 ; 58)	–	8%



2. Keton A_1 . – Die Verbindung A_1 stellt ein tetracyclisches, gekreuzt konjugiertes Cyclohexadienon dar, wie man aus ihren spektroskopischen Eigenschaften [$\lambda_{max} = 246 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,26$; $\nu_{max} = 1659, 1622, 1606 \text{ (Schulter) cm}^{-1}$ (CHCl_3)] und aus der Überführung in ein gesättigtes Tetrahydroderivat $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3$ [**7**; $\nu_{max} = 1705 \text{ cm}^{-1}$ (KBr)] ableiten kann. Wie von einem Cyclohexadienon zu erwarten ist, geht A_1 bei der Behandlung mit konz. Schwefelsäure in Acetanhydrid unter Umlagerung in ein Di-O-acetyl-phenol über. Dieses ist identisch mit dem Di-O-Acetyl-Derivat **51**, welches durch Acetylierung des Phenols B_3 (**50**) erhältlich ist. Ferner lässt sich eine

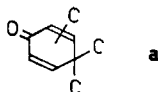
⁴⁾ H. DUTLER, H. BOSSHARD & O. JEGER, *Helv.* **40**, 494 (1957).

⁵⁾ H. H. INHOFFEN, G. ZÜHLSDORFF & HUANG-MINLON, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **73**, 451 (1940).

⁶⁾ a) C. DJERASSI, G. ROSENKRANZ, J. ROMO, J. PATAKI & ST. KAUFMANN, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 4540 (1950). b) H. H. INHOFFEN & G. ZÜHLSDORFF, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **74**, 604 (1941); vgl. dazu R. B. WOODWARD, H. H. INHOFFEN, H. O. LARSON & K. H. MENZEL, *Chem. Ber.* **86**, 594 (1953), sowie A. S. DREIDING & A. VOLTMAN, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 537 (1954).

⁷⁾ Inzwischen konnte noch ein fünftes Keton (A_5) kristallin aus dem Isomerengemisch der UV.-Bestrahlung von **1** isoliert werden (vgl. exper. Teil, Abschnitt A), das bisher noch nicht näher untersucht wurde.

analoge Umlagerung bei der thermischen Behandlung von A_1 bei 200° erzwingen, wobei als einziges Reaktionsprodukt das Phenol B_3 (**50**) anfällt. Auf Grund der nachgewiesenen Cyclohexadienon-Struktur von A_1 sowie aus der Art und Anzahl der Substituenten am Ring A des Ausgangsmaterials der Bestrahlung (**1**) ergibt sich für A_1 die Partialformel **a**.



Einen ersten Hinweis auf die vollständige Struktur **4** von A_1 lieferte dessen NMR.-Spektrum (Fig. 1), aus welchem die Anordnung der Substituenten am gekreuzt konjugierten Dienon-Sechsring ermittelt werden kann.

Es lassen sich darin u. a. die Signale einer olefinisch gebundenen, zum Carbonyl β -ständigen Methylgruppe sowie diejenigen von zwei α -ständigen Vinylprotonen und einem β -ständigen Vinylproton feststellen. Das eine α -ständige Vinylproton [$\delta = 6,10$] erscheint als undeutlich strukturiertes Multipllett, hervorgerufen durch Kernspin-Kopplung mit den Protonen der an derselben Doppelbindung haftenden Methylgruppe [Doublett bei $\delta = 1,97$; $J = \text{ca. } 1 \text{ Hz}$] und mit dem zweiten α -ständigen Vinylproton [$\delta = 6,12$; $J = \text{ca. } 2 \text{ Hz}$]⁸⁾. Letzteres gibt Anlass zu insgesamt 4 Linien, da es zusätzlich mit dem benachbarten β -ständigen Vinylproton [Doublett bei $\delta = 6,80$; $J = 10 \text{ Hz}$] koppelt.

Die Beständigkeit des gekreuzt konjugierten Sechsring-Dienon-Systems von A_1 setzt die Anwesenheit von zwei Substituenten in γ -Stellung zum Carbonyl voraus⁹⁾, als welche lediglich noch die Kohlenstoffatome 6 und 9 des ursprünglichen Steroidgerüsts in Betracht kommen.

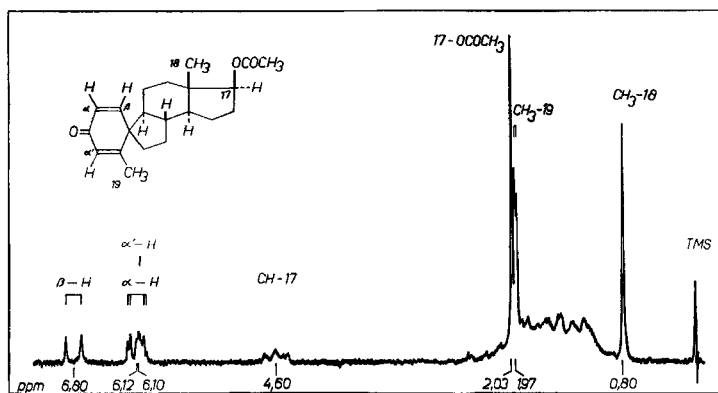


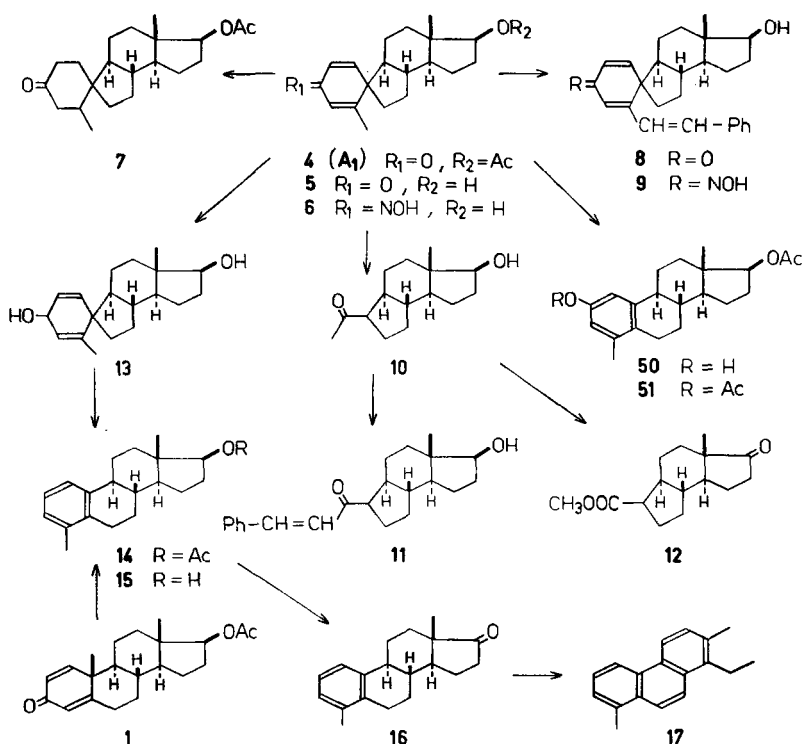
Fig. 1. NMR.-Spektrum des Ketons A_1 (**4**)

⁸⁾ Die zusätzliche kleine Aufsplitterung der beiden α -ständigen Vinylprotonen des Ketons A_1 (**4**) entspricht der «long-range» Kernspin-Kopplung, wie sie zwischen den α - und α' - bzw. β - und β' -Protonen zahlreicher gekreuzt konjugierter, in p -Stellung asymmetrisch substituierter Cyclohexadienon-Verbindungen anzutreffen ist (unveröffentlichte Ergebnisse unseres Laboratoriums sowie von Herrn PD Dr. W. von Philipsborn, Universität Zürich, dem wir für diese Privatmitteilung bestens danken).

⁹⁾ Stabile Ketoformen von Phenolen treten nur in jenen Fällen auf, in welchen sterische Faktoren die Ausbildung des aromatischen Systems verhindern; vgl. dazu z. B. V. Prelog, K. Wiesner, W. Ingold & O. Häfliger, *Helv.* **31**, 1325 (1948); V. Prelog, P. Barman & M. Zimmermann, *ibid.* **33**, 356 (1950); H. J. Teuber & N. Götz, *Chem. Ber.* **89**, 2654 (1956); W. Eisenhuth & H. Schmid, *Helv.* **41**, 2021 (1958).

Die so abgeleitete Formel 4 für das Keton A_1 konnte durch die folgenden Umwandlungen und Abbaureaktionen bewiesen werden. Bei der Behandlung von A_1 mit Benzaldehyd in methanolischer Kaliumhydroxid-Lösung wurde unter gleichzeitiger Hydrolyse der O-Acetyl-Gruppe an C-17 eine amorphe 17 β -Hydroxy-Benzalverbindung [8; $\lambda_{max} = 256, 334 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,12, 4,32$)] gebildet, welche ein kristallines Oximderivat (9) sowie nach der Acetylierung ein kristallines 2,4-Dinitrophenylhydrazon lieferte. Ein Vergleich der nach KUHN-ROTH ausgeführten C-Methyl-Bestimmungen zeigte, dass das Oxim 9 nur eine Methylgruppe (C-18) enthält, während das Oxim 6, hergestellt aus dem durch alkalische Hydrolyse von A_1 zugänglichen Hydroxyketon 5, Werte für zwei solche Gruppen ergab. Dieser Befund wurde schliesslich durch die NMR.-Spektren der beiden Oxime bestätigt, indem das beim Oxim 6 sichtbare Doublett der Methylgruppe 19 [$\delta = 1,88$; $J = \text{ca. } 1 \text{ Hz}$] beim Benzal-oxim 9 fehlt. Durch die Kondensation der Methylgruppe mit Benzaldehyd ist deren β -Haftstelle am gekreuzt konjugierten Carbonylsystem erwiesen.

Als weiterer unabhängiger Beweis der Struktur 4 für das Keton A_1 kann schliesslich die in Abschnitt 6 besprochene Strukturaufklärung des Phenols B_3 (50) angesehen werden, da letzteres – wie bereits erwähnt – mit A_1 experimentell verknüpft werden konnte.



Zur Vervollständigung dieser Strukturformel verbleibt somit nur noch die Aufklärung der Konfiguration des quaternären Kohlenstoffatoms des spirocyclischen Systems sowie derjenigen von C-9. Während man für die erstere vorläufig noch

keine durch Versuche gestützte Zuteilung vornehmen kann, lassen sich für C-9 des Ketons **A₁** wie auch der restlichen Photoprodukte (**A₂**–**A₄**, **B₃** und **B₄**) plausible Argumente zugunsten der gleichen Konfiguration wie beim Ausgangsmaterial der Bestrahlung, O-Acetyl-1-dehydro-testosteron (**1**), anführen (vgl. dazu die Diskussion im Abschnitt 8).

Die Resultate des oxydativen Abbaus von **A₁** mit Kaliumpermanganat in Aceton-Lösung sind im Einklang mit der oben abgeleiteten Struktur **4** von Keton **A₁**. Dieser Abbau führte zu amorphen sauren Produkten, die durch Erhitzen in Xylol-Dioxan-Gemisch decarboxyliert wurden. Nach anschliessender alkalischer Hydrolyse konnte ein öliges tricyclisches Hydroxyketon **10** isoliert werden, das im IR.-Spektrum Banden bei 3660 und 1705 cm^{-1} (CHCl_3) aufwies und ein kristallines Oxim $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}$ bildete. Basisch katalysierte Kondensation von **10** mit Benzaldehyd gab eine amorphe Benzalverbindung [**11**; $\lambda_{\text{max}} = 290 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,32$], die in Form des kristallinen Oxims $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}$ analysiert wurde. Der Abbau des öligen Hydroxyketons **10** mit Natriumhypodit-Lösung lieferte schliesslich nach Veresterung der entstandenen Säure mit Diazomethan und darauffolgender Oxydation mit Chrom(VI)-oxid in Eisessig-Lösung einen öligen Ketoester (**12**), aus welchem ein kristallines 2,4-Dinitrophenylhydrazon $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{N}_4$ hergestellt werden konnte.

In weiteren Versuchen wurde das Keton **A₁** (**4**) mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Bei der Behandlung des intermediär gebildeten, in reiner Form nicht gefassten Allylalkohols **13** mit Acetanhydrid in Pyridin bei Zimmertemperatur wurde unter Wasserabspaltung und Aromatisierung des Ringes A ein Benzolderivat $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2$ [$\lambda_{\text{max}} = 262 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,25$] gebildet. Das gleiche Präparat entstand auch in einer analogen Reaktionsfolge aus O-Acetyl-1-dehydro-testosteron (**1**)¹⁰, und die ihm zugeteilte Struktur **14** wurde gesichert durch seine Umwandlung über die Zwischenstufen des Alkohols **15**¹¹) und des Ketons **16**¹¹) in das bekannte 1-Äthyl-2,8-dimethylphenanthren (**17**)¹²).

3. Keton A₂. – Das in nur 1-proz. Ausbeute isolierbare Keton **A₂** besitzt die charakteristischen spektroskopischen Eigenschaften eines linear konjugierten, homoanularen Cyclohexadienons [$\lambda_{\text{max}} = 310 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,65$; $\nu_{\text{max}} = 1657, 1628, 1571 \text{ cm}^{-1}$ (KBr)]. Der Verbindung **A₂** muss daher, unter Berücksichtigung ihrer Bildung aus O-Acetyl-1-dehydro-testosteron (**1**), die allgemeine Partialformel **b** zugeschrieben werden.

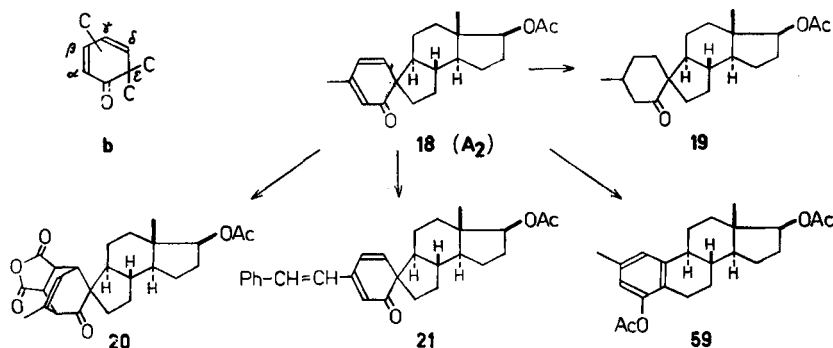
Die Hydrierung von **A₂** in Gegenwart von Palladiumkohle-Katalysator lieferte ein gesättigtes Tetrahydroderivat (**19**), welches im IR.-Spektrum Banden bei 1736, 1700 und 1250 cm^{-1} (KBr) aufweist. Die Behandlung von **A₂** mit Schwefelsäure in Acetanhydrid führte zu einem O-Acetylphenol $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_4$, das mit dem Acetylderivat **59** des weiter unten beschriebenen Phenols **B₄** (**58**) identisch ist. In Übereinstimmung mit der spektroskopisch abgeleiteten *s-cis*-Anordnung der zwei Doppelbindungen bildete **A₂** mit Maleinsäureanhydrid ein Addukt $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_6$ [**20**; $\nu_{\text{max}} = 1870, 1785 \text{ cm}^{-1}$ (CHCl_3)].

¹⁰) Bezüglich der Dienol-Benzol-Umlagerung vgl. H. PLIENINGER & G. KEILICH, *Angew. Chem.* **68**, 618 (1956), und *Chem. Ber.* **91**, 1891 (1958). Der Verlauf dieser Umlagerung wurde inzwischen auch von anderen Arbeitsgruppen am Beispiel von 3-Oxo- Δ^1 : Δ^4 -Steroiden untersucht: M. J. GENTLES, J. B. MOSS, H. L. HERZOG & E. B. HERSHBERG, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 3702 (1958); H. DANNENBERG, *Z. Krebsforsch.* **62**, 217 (1957); H. DANNENBERG & C. H. DOERING, *Z. physiol. Chem.* **311**, 84 (1958); H. DANNENBERG, C. H. DOERING & D. DANNENBERG-VON DRESLER, *ibid.* **317**, 174 (1959); sowie CH. MEYSTRE, Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, Pharmazeutische Abteilung (unveröffentlichte Privatmitteilung).

¹¹) M. J. GENTLES & *al.*, *loc. cit.*¹⁰).

¹²) A. S. DREIDING & *al.*, *loc. cit.*^{6b}); A. S. DREIDING & A. T. TOMASEWSKI, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 540 (1954).

Ein Einblick in die Substitution des Cyclohexadienon-Systems von A_2 konnte durch die Analyse seines NMR.-Spektrums und desjenigen des Maleinsäureanhydrid Adduktes **20** (Fig. 2 und 3) gewonnen werden.



Im NMR.-Spektrum von A_2 erkennt man u. a. die Signale einer olefinisch gebundenen Methylgruppe sowie von drei Vinylprotonen. Die Protonen der disubstituierten Doppelbindung geben Anlass zu je einem Doublett [$\delta = 6,07$ (γ -Proton), $6,37$ (δ -Proton); $J = 10$ Hz]. Die Signale des bei höherer Feldstärke auftretenden Doubletts sind noch um einen Betrag von ca. 1,5 Hz in je zwei Linien aufgespalten, was auf zusätzliche Kopplung mit den vier Bindungen entfernten, dritten Vinylproton (α -Proton) an der trisubstituierten Doppelbindung zurückgeführt werden kann. Dieses koppelt seinerseits ebenfalls mit der benachbarten Methylgruppe [Doublett bei $\delta = 2,06$; $J = \text{ca. } 1,5$ Hz] und erscheint daher als breites, nicht strukturiertes Signal bei $\delta = 5,90$. Aus dem NMR.-Spektrum des Maleinsäureanhydrid-Adduktes von A_2 (**20**), in welchem die Signale eines Vinylprotons [undeutlich strukturiertes Multipllett bei $\delta = \text{ca. } 6,2$] sowie einer an der Doppelbindung haftenden Methylgruppe [Doublett bei $\delta = 1,82$; $J = 1,6$ Hz] auftreten, geht das Vorliegen einer trisubstituierten Doppelbindung in **20** hervor¹³⁾.

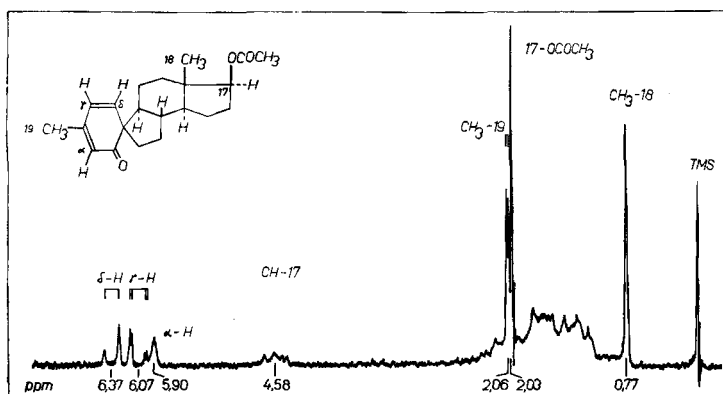


Fig. 2. NMR.-Spektrum von Keton A_2 (**18**)

Aus den besprochenen NMR.-Daten von A_2 und dessen Derivat **20** folgt, dass die beiden von der homoanularen Dienonstruktur **b** geforderten Substituenten in ε -Stel-

¹³⁾ Die eingehende Untersuchung des IR.-Spektrums des Adduktes **20** liess eine CH-Valenzschwingung bei 3048 cm^{-1} (in CCl_4) und eine «out of plane»-Deformationsschwingung bei 834 cm^{-1} (in KBr) erkennen, die mit der Anwesenheit der Gruppierung $>\text{C}=\text{CH}-$ vereinbar ist. Wir danken Herrn Dr. K. FREI für die Aufnahme und Diskussion dieses Spektrums.

lung⁹⁾ zum Carbonyl Ringgliedern sein müssen und dass die Methylgruppe sich nur in β - oder γ -Stellung zu diesem befinden kann. Auf Grund der betreffenden chemischen Verschiebungen im Spektrum von A_2 dürfte dabei die β -Stellung der Methylgruppe zu bevorzugen sein. Ein sicherer Entscheid zugunsten dieser Variante lässt sich anhand der Beobachtung treffen, dass die basisch katalysierte Behandlung von A_2 mit Benzaldehyd zu einer öligen Benzalverbindung [$\lambda_{\max} = 242, 331 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,29, 3,98$] führte. Erwartungsgemäss fehlt im NMR.-Spektrum des O-Acetyl-derivates dieser Verbindung (**21**) das Signal der olefinisch gebundenen Methylgruppe. Auf das Keton A_2 muss daher die Strukturformel **18** zutreffen. Auch hier bleibt noch die Konfiguration des quaternären Kohlenstoffatoms des spirocyclischen Systems unbestimmt.

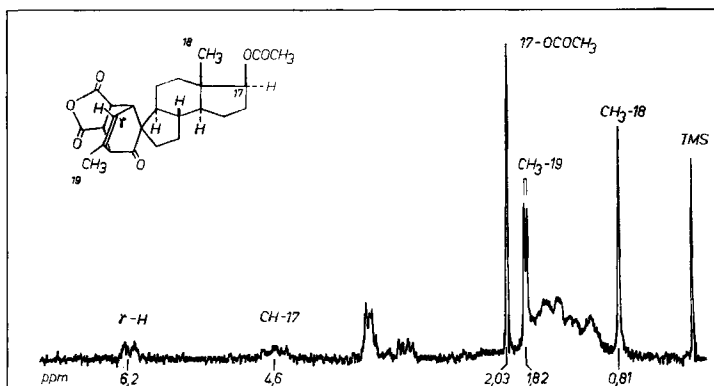


Fig. 3. NMR.-Spektrum des Maleinsäureanhydrid-Adduktes von A_2 (**20**)

4. Keton A_3 . – Das Keton A_3 stellt nebst dem Keton A_1 das Hauptprodukt der Bestrahlung von O-Acetyl-1-dehydro-testosteron (**1**) dar (vgl. Tab. 1). Die Untersuchung dieser Verbindung wurde dadurch erleichtert, dass die Ausbeute an A_3 wesentlich verbessert werden kann (bis 62% d. Th.), wenn die Bestrahlung mit monochromatischem Licht der Wellenlänge $254 \text{ m}\mu$ ausgeführt wird. Bereits die spektroskopischen Eigenschaften von A_3 [$\lambda_{\max} = 238 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,74$; $\nu_{\max} = 1720, 1686, 1575, 1260 \text{ cm}^{-1}$ (CHCl_3)] und von dessen Dihydroderivat [$\lambda_{\max} = 212 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,78$; $\nu_{\max} = 1720, 1707, 1260 \text{ cm}^{-1}$ (CHCl_3)], erhalten durch Hydrierung in Gegenwart von Palladiumkohle¹⁴⁾, weisen darauf hin, dass es sich bei diesem Isomeren mit grosser Wahrscheinlichkeit um ein Produkt der Partialformel **c** handelt¹⁵⁾. Diese Annahme wird auch durch das NMR.-Spektrum von A_3 (Fig. 4) gestützt, welches sich von demjenigen des Produktes **22**, hergestellt durch UV.-Bestrahlung des 4-Methyl-Homologen von 1-Dehydro-testosteron¹⁶⁾, im wesentlichen nur durch das Fehlen des Signals einer quaternären Methylgruppe unterscheidet.

¹⁴⁾ Dihydro-keton A_3 (**25**) ist auch zugänglich durch UV.-Bestrahlung von O-Acetyl-testosteron (unveröffentlichte Versuche aus unserem Laboratorium). Vgl. dazu auch W. W. KWIE, B. A. SHOULDERS & P. D. GARDNER, J. Amer. chem. Soc. **84**, 2268 (1962).

¹⁵⁾ Vgl. dazu die spektroskopischen Daten des Lumisantonins (**41**) und Dihydrolumisantonins¹⁸⁾ ¹⁹⁾ sowie der Verbindungen **22** und **24**¹⁶⁾.

¹⁶⁾ K. WEINBERG, E. C. UTZINGER, D. ARIGONI & O. JEGGER, Helv. **43**, 236 (1960).

Im besonderen lassen sich die Kernspin-Kopplungskonstanten der Vinylprotonen [je zwei Doublets bei $\delta = 5,82$ (α -Proton) und $7,20$ (β -Proton); $J_{\alpha,\beta} = 5,5$ Hz] gut mit einer Cyclopentenon-Teilstruktur des Typus **c** vereinbaren. Die zusätzliche kleine Aufspaltung dieser Signale

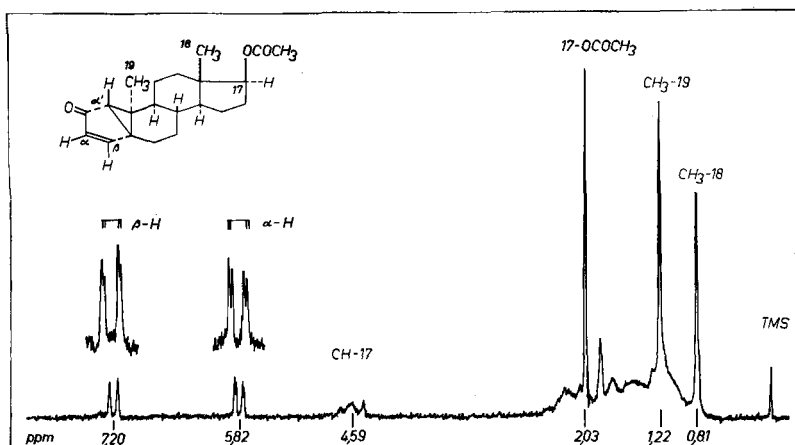
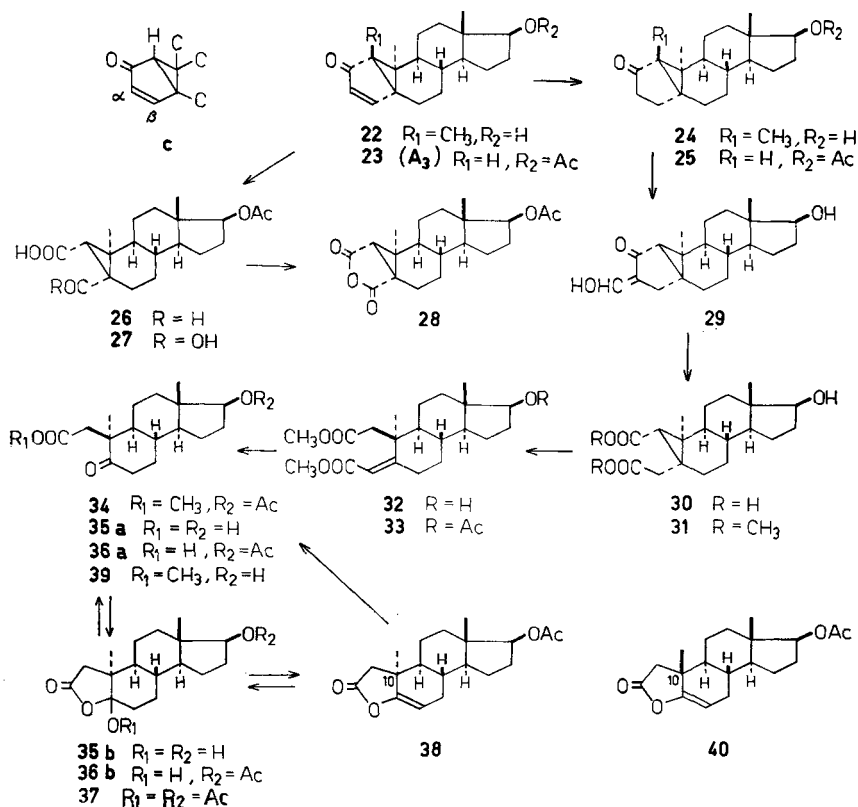


Fig. 4. NMR.-Spektrum von Keton A_3 (23)

um 1 bzw. 0,75 Hz dürfte auf eine Kernspin-Kopplung des Cyclopropyl-Protons mit dem α - und dem β -Vinylproton zurückzuführen sein¹⁷⁾.

Die Analogie zwischen den beiden homologen Bestrahlungsprodukten **A₃** und **22** dürfte sich auch auf die stereochemischen Verhältnisse in der unmittelbaren Umgebung der Ketogruppen erstrecken, wie dies aus der Ähnlichkeit der Rotationsdispersionskurven des Dihydroderivates von **A₃** mit demjenigen des Dihydrolumisantonins¹⁸⁾ 19) und des Dihydroderivates **24**¹⁶⁾ der Verbindung **22** hervorgeht (vgl. Fig. 5)²⁰⁾.

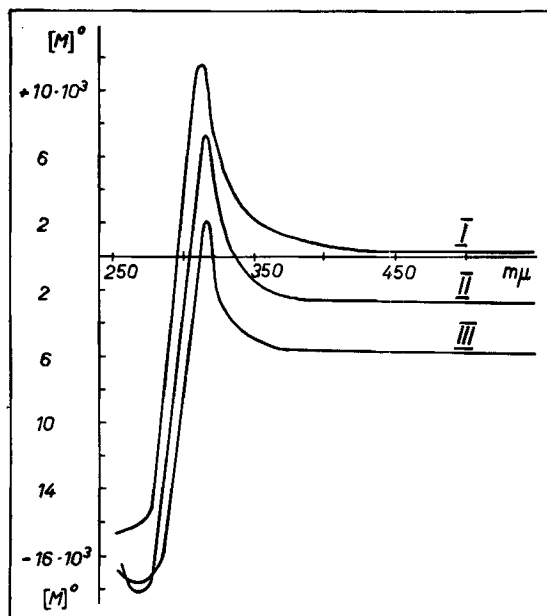


Fig. 5. Rotationsdispersionskurven²¹⁾

I = Dihydro-keton-**A₃** (**25**)

II = Verbindung **24** [Kurve um 3000° nach unten verschoben]²²⁾

III = Dihydrolumisantonin [Kurve um 6000° nach unten verschoben]²²⁾

¹⁷⁾ Diese Kernspin-Kopplung erinnert an das ähnliche Verhalten der Protonen an C-2 und C-4 von 3-Oxo-4,5-oxido- Δ^1 -Steroiden [C. LEHMANN, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *Helv.* **45**, 1031 (1962); E. M. BURGESS, *J. org. Chemistry* **27**, 1433 (1962)]. Vgl. auch G. BÜCHI, F. GREUTER & T. TOKOROYAMA, *Tetrahedron Letters* **18**, 827 (1962).

¹⁸⁾ D. H. R. BARTON, P. DE MAYO & M. SHAFIQ, *Proc. chem. Soc.* **1957**, 205, sowie *J. chem. Soc.* **1958**, 140; D. ARIGONI, H. BOSSHARD, H. BRUDERER, G. BÜCHI, O. JEGER & L. J. KREBAUM, *Helv.* **40**, 1732 (1957).

¹⁹⁾ W. COCKER, K. CROWLEY, J. T. EDWARD, T. B. H. McMURRY & E. R. STUART, *J. chem. Soc.* **1957**, 3416.

²⁰⁾ Die Konfiguration von **22** wurde auf Grund reaktionsmechanischer Betrachtungen bevorzugt¹⁶⁾. Die sich aus der Ähnlichkeit der Rotationsdispersionskurven von **24** und Dihydrolumisantonin ergebende Konfiguration¹⁶⁾ des Lumisantonins (**41**) ist inzwischen von D. H. R. BARTON & P. T. GILHAM, *Proc. chem. Soc.* **1959**, 391, sowie *J. chem. Soc.* **1960**, 4596, durch unabhängige Experimente erhärtet worden.

²¹⁾ Die Aufnahme der Rotationsdispersionskurven verdanken wir Herrn Dr. TH. BÜRER, physikalisch-chemisches Laboratorium der ETH.

²²⁾ Diese Kurven wurden der Arbeit von K. WEINBERG *et al.*¹⁶⁾ entnommen.

Auf Grund der besprochenen Daten wurde als Arbeitshypothese für das Isomere A_3 und dessen Dihydroderivat die in den Formeln **23** und **25** dargestellte Konstitution und Stereochemie angenommen. Zugunsten dieser Umbellulon-ähnlichen Struktur **23** für A_3 sprechen zunächst die folgenden experimentellen Befunde. Ozonisation von A_3 ergab unter Verlust eines Kohlenstoffatoms eine Aldehydosäure $C_{20}H_{28}O_5$ [**26**; $\nu_{\max} = 3320, 2700$ (schwach), $1755\text{--}1770$ (Schulter), $1735, 1242\text{ cm}^{-1}$ (Nujol)]²³. Die Nachoxydation von **26** mit Natriumdichromat in Eisessig lieferte eine kristalline Dicarbonsäure $C_{20}H_{28}O_8$ (**27**), die leicht unter Wasserabspaltung in ein fünfgliedriges Anhydrid [**28**; $\nu_{\max} = 1850, 1775\text{ cm}^{-1}$ (KBr)] überging. In Übereinstimmung mit der Formulierung der Dicarbonsäure als eine substituierte *cis*-Caronsäure (**27**) wurde bei der Titration lediglich ein Äquivalent Base verbraucht²⁴). Der dabei gemessene pK_{MCS}^* -Wert beträgt 4,16.

Der experimentelle Beweis für die Struktur **23** des Ketons A_3 wurde unter Vermeidung säurekatalysierter und pyrolytischer Reaktionen, die gleichzeitig Umlagerungen des Gerüsts hervorrufen könnten, wie folgt erbracht: Ausgehend vom gesättigten Dihydroderivat **25** liess sich mittels Äthylformiat und Natriumhydrid in absolutem Benzol eine Hydroxymethylen-Verbindung [**29**; $\lambda_{\max} = 306$ (Schulter), $273\text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,64, 4,16$] bereiten, die mit alkalischer Wasserstoffperoxid-Lösung zur Hydroxy-dicarbonsäure $C_{19}H_{28}O_5$ [**30**; $\nu_{\max} = 3350, 1390, 1712, 1680\text{ cm}^{-1}$ ($CHCl_3$)] gespalten werden konnte. Der entsprechende ölige Dimethylester **31** ging beim Behandeln mit Natriumäthylat in absolutem Methanol eine für 1,5-Dicarbonyl-Verbindungen charakteristische Retro-MICHAEL-Reaktion ein unter Öffnung des Cyclopropan-Ringes²⁵). Es resultierte ein α,β -ungesättigter Hydroxy-dicarbonsäure-dimethylester [**32**; $\lambda_{\max} = 224\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,14$], in dessen NMR.-Spektrum das Singlett eines Vinylprotons bei $\delta = 5,69$ auftritt. Acetylierung von **32** zum O-Acetyl-derivat **33** und Ozonolyse desselben führte erwartungsgemäss unter Verlust von drei Kohlenstoffatomen zu einem Acetoxy-ketosäure-methylester $C_{20}H_{30}O_5$ (**34**). Durch Hydrolyse dieser Verbindung mit methanolischer Kaliumhydroxid-Lösung erhielt man eine Verbindung $C_{17}H_{26}O_4$ [**35**; $\nu_{\max} = 3440, 3220, 1746, 1702$ (Schulter) cm^{-1} (Nujol); $pK_{MCS}^* = 7,22$]²⁶). Bei der Behandlung mit siedendem Acetanhydrid und Natriumacetat lieferte diese nebst einem O,O'-Diacetylderivat $C_{21}H_{30}O_6$ [**37**; $\nu_{\max} =$

²³) Auf Grund des Titrationswertes [$pK_{MCS}^* = 7,65$] und der IR.-Daten ist darauf zu schliessen, dass die Aldehydosäure **26** im Gegensatz zu ihrem aus **22** erhaltenen Methylhomologen¹⁶) zu einem grossen Teil in der offenen Form vorliegt.

²⁴) Vgl. z. B. R. C. COCKER & M. E. TREVETT, J. chem. Soc. 1956, 3864.

²⁵) Für eine ähnliche Spaltung eines Dreirings vgl. O. WALLACH, Liebigs Ann. Chem. 388, 49 (1912).

²⁶) Die IR.- und pK_{MCS}^* -Daten der Verbindung **35** und deren 17-O-Acetylderivats **36** [vgl. e; $\nu_{\max} = 3600, 1765, 1723, 1705$ (leichte Schulter), 1260 cm^{-1} ($CHCl_3$); $pK_{MCS}^* = 7,05$] sprechen dafür, dass beide Verbindungen ein Gemisch der offenen Form (**35a** bzw. **36a**; vgl. e) und der tautomeren γ -Lactolform (**35b** bzw. **36b**; vgl. g und f) bilden. Die mit **36** (vgl. e) an C-10 diastereomere Acetoxy-ketosäure **h**, die durch Abbau von Testosteron zugänglich ist (vgl. exper. Teil, Abschnitt I), liegt in Lösung auf Grund der physikalischen Daten [$\nu_{\max} = 3600, 1777, 1725, 1260\text{ cm}^{-1}$ ($CHCl_3$); $pK_{MCS}^* = 8,10$] hauptsächlich in der γ -Lactolform **i** vor.

Eine einfache Analyse zeigt, dass im Falle der Ketosäure **e** die konstellativen Faktoren einen Ringschluss noch mehr als bei der diastereomeren Verbindung **h** begünstigen sollten. Das Ausbleiben einer Lactolbildung scheint daher die Folge eines mit dem Ringschluss verknüpften Spannungsaufbaus darzustellen. Dies würde sicher zutreffen für die Bildung des *trans-syn-trans* verknüpften Lactols **f**, worin der Ring B in die Wannenkonstellation gezwun-

1792, 1770, 1728, 1260, 1198, 1169 cm^{-1}] ein O-Acetyl-enol- γ -lacton $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4$ [38; $\nu_{\text{max}} = 1802, 1724, 1699, 1258 \text{ cm}^{-1}$ (CHCl_3)]. Unter der Einwirkung von Natrium-methylat in alkoholischer Lösung liess sich aus letzterem der ölige Hydroxyketo-säure-methylester **39** gewinnen, dessen Struktur sowohl durch Acetylierung zur bereits beschriebenen Verbindung **34** wie auch durch partielle Hydrolyse derselben in gesättigter methanolischer Kaliumcarbonat-Lösung zu **39** gesichert wurde. Ebenso konnte das O,O'-Diacetylderivat **37** alkalisch zur ursprünglichen Hydroxy-ketosäure **35** verseift werden.

Für das O-Acetyl-enol- γ -lacton lässt sich die Strukturformel **38** mit einer dreifach substituierten Doppelbindung aus dessen NMR.-Spektrum (Fig. 6) ableiten. Nebst den Signalen der nicht äquivalenten Protonen an der zum Lactoncarbonyl α -ständigen Methylengruppe [zwei Doublette bei $\delta = 2,09$ und $2,58$; $J = 16 \text{ Hz}$] tritt in diesem ein undeutlich strukturiertes Signal bei $\delta = 5,35$ auf, das einem Vinylproton mit noch mindestens einem Proton am benachbarten Kohlenstoffatom entspricht.

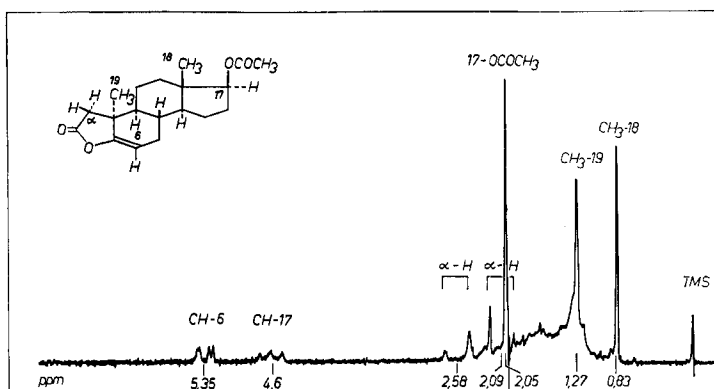
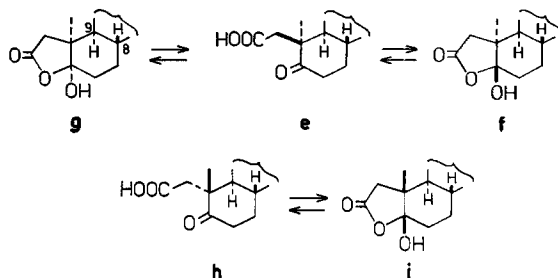


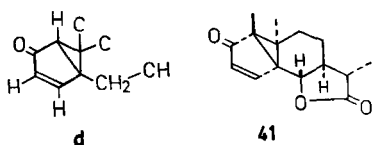
Fig. 6. NMR.-Spektrum des O-Acetyl-enol- γ -lactons **38**

Die besprochene Reaktionsfolge zeigt, dass die zwei Carboxylgruppen von **30** gleichzeitig 1,5- und 1,6-Lage zueinander einnehmen. Sie stellt somit den Beweis für das Vorliegen eines Cyclopropanringes im Isomeren A_3 dar. Daraus, sowie aus den NMR.-Daten des O-Acetyl-enol- γ -lactons **38**, lässt sich für A_3 die Partialformel

gen wird. Mit Hilfe von DREIDING-Modellen lässt sich ferner erkennen, dass die *cis*-Anellierung des Lactolringes (vgl. **g**) eine destabilisierende Verdrehung der zwei B/C-Ringverknüpfungsstellen um die C(-8)-C(-9)-Bindung hervorrufen würde. Interessanterweise erfolgt diese Verdrehung in entgegengesetzter Richtung als diejenige, welche mit dem Übergang der diastereomeren Ketosäure **h** in die entsprechende *cis*-verknüpfte Lactolform **i** verbunden ist.

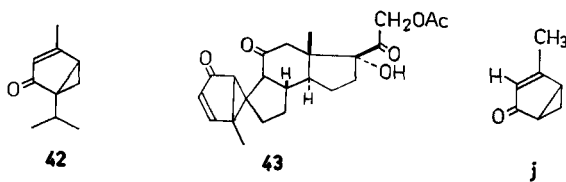


d ableiten. Die Konstitution und Konfiguration des Ketons **A₃**, speziell die α -Lage der Methylgruppe 19, werden dadurch insofern festgelegt, als sich das Abbauprodukt **38** von dem entsprechenden O-Acetyl-enol- γ -lacton **40**²⁷⁾ mit β -Konfiguration der Methylgruppe am Kohlenstoffatom 10 eindeutig unterscheidet²⁸⁾.



Auf Grund der so bewiesenen Konfiguration von **A₃** (**23**) lässt sich jetzt der oben besprochene, analoge Verlauf der Rotationsdispersionskurve des Dihydroketons **A₃** (**25**) mit demjenigen des Methylhomologen **24** und des Dihydrolumisantonins (vgl. Fig. 5) als ein weiteres, unabhängiges Argument auswerten zugunsten der Konfiguration des Bestrahlungsproduktes **22** aus O-Acetyl-1-dehydro-4-methyl-testosteron¹⁶⁾ und des Lumisantonins (**41**)¹⁸⁾ ¹⁹⁾, einem der Bestrahlungsprodukte des Santonins. Auf die Bedeutung dieser stereochemischen Verhältnisse im Zusammenhang mit dem Mechanismus der Bildung dieses Verbindungstypus wird im Abschnitt 8 noch näher eingegangen.

5. Keton A₄. – Für die Strukturaufklärung dieses vierten ketonischen Isomeren war vor allem dessen UV.-Spektrum [$\lambda_{max} = 231, 268 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,73, 3,62$] aufschlussreich, das praktisch identisch ist mit den Spektren des Umbellulons (**42**)²⁹⁾ und eines unlängst von BARTON & TAYLOR³⁰⁾ beschriebenen Bestrahlungsproduktes von 21-O-Acetyl-prednison, dem die spirocyclische Struktur **43** zukommt. Die Hydrierung von **A₄** in Gegenwart von Palladiumkohle-Katalysator lieferte eine gesättigte pentacyclische Dihydroverbindung **C₂₁H₃₀O₃** (**45**), welche die erwarteten²⁹⁾ ³⁰⁾ spektroskopischen Eigenschaften [$\lambda_{max} = 212 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,68$; $\nu_{max} = 1725, 1713, 1260 \text{ cm}^{-1}$ (KBr)] aufweist.



Die Vermutung, dass **A₄** eine ähnliche Struktur wie **43** besitzen könnte, wurde bereits von BARTON & TAYLOR geäußert³⁰⁾, die gleichzeitig den Unterschied in den Drehungsverschiebungen bei den Übergängen **1** $\rightarrow$ **A₄** und 21-O-Acetyl-prednison $\rightarrow$ **43** als Resultat einer andersartigen sterischen Anordnung der Substituenten am Cyclo-

²⁷⁾ N. W. ATWATER, J. Amer. chem. Soc. 82, 2847 (1960).

²⁸⁾ Dasselbe gilt auch für die Zwischenprodukte des Abbaus von Testosteron zum O-Acetyl-enol- γ -lacton **40**, soweit sie denjenigen der Keton-A₃-Reihe (**32–37**) entsprechen (vgl. exper. Teil, Abschnitt I).

²⁹⁾ Über die UV.- und IR.-Spektren von Umbellulon (**42**) und Dihydroumbellulon vgl. A. E. GILLAM & T. F. WEST, J. chem. Soc. 1945, 95; Y. R. NAVES, Helv. 28, 701 (1945); R. H. EASTHAM, J. Amer. chem. Soc. 76, 4115 (1954); R. H. EASTHAM & J. C. SELOVER, *ibid.* 4118.

³⁰⁾ D. H. R. BARTON & W. C. TAYLOR, J. chem. Soc. 1958, 2500.

propanring der zwei Produkte gedeutet haben. Das NMR.-Spektrum von A_4 (Fig. 7) zeigt nun allerdings, dass von den beiden Methylgruppen dieser Verbindung nur eine angular [C-18; Singlett bei $\delta = 0,76$], die andere dagegen olefinisch [C-19; Doublett bei $\delta = 2,11$, $J = \text{ca. } 1,5 \text{ Hz}$] gebunden ist und dass die Doppelbindung lediglich ein Vinylproton [$\delta = 5,39$] trägt. Die chemischen Verschiebungen und Multiplizität der beiden letzteren Signale lassen sich mit der in der Partialformel **j** wiedergegebenen Anordnung einer zum Carbonyl β -ständigen Methylgruppe vereinbaren. Die Haftstelle der Methylgruppe 19 folgt auch unmittelbar aus dem Ergebnis

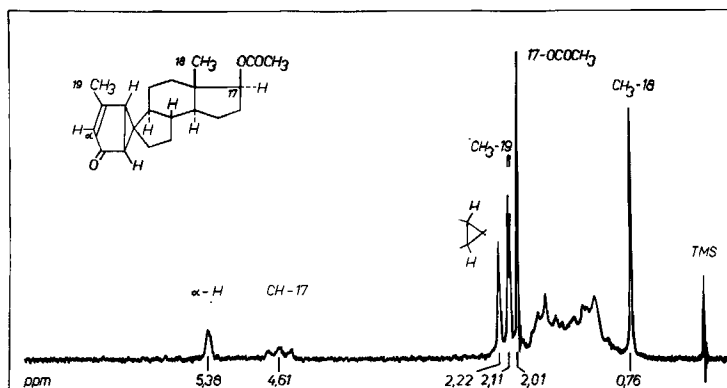
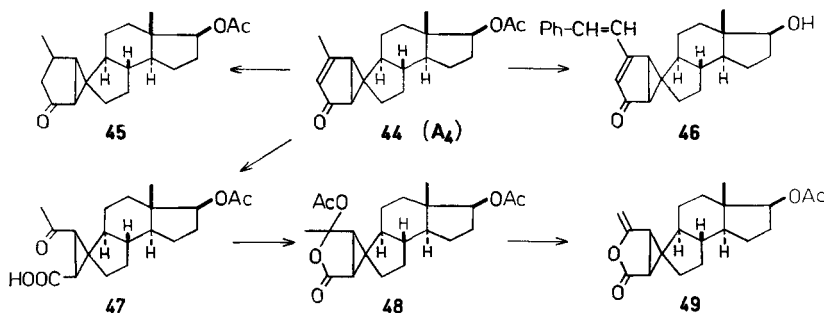


Fig. 7. NMR.-Spektrum von Keton A_4 (44)

der basisch katalysierten Behandlung von A_4 mit Benzaldehyd, die unter gleichzeitiger Hydrolyse der O-Acetylgruppe an C-17 zur Bildung einer kristallinen Benzalverbindung $C_{26}H_{30}O_2$ [46; $\lambda_{max} = 236, 337 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,94, 4,42$] führte. Das Kohlenstoffgerüst dieser Benzalverbindung besitzt auf Grund der C-Methyl-Bestimmung nach KUHN-ROTH eine Methylgruppe weniger als das Keton A_4 . Dieser Befund wird ferner durch das NMR.-Spektrum von **46** bestätigt, in welchem das Signal der olefinisch gebundenen Methylgruppe 19 von A_4 (44) fehlt. Die dadurch ermittelte Lage der Methylgruppe am chromophoren System von A_4 wurde schliesslich auch durch oxydative Abbauprobversuche nachgewiesen. Die Ozonisierung von A_4 (44) lieferte unter Verlust eines Kohlenstoffatoms eine Ketosäure $C_{20}H_{28}O_5$ [47; $\nu_{max} = 3420, 1740-1705$ (breit), $1680, 1255 \text{ cm}^{-1}$ (Nujol); $pK_{MCS}^* = 7,09$]. Die Methylketon-Gruppierung von **47** konnte durch die Bildung von Jodoform beim Abbau mit alkalischer Hypojodit-Lösung nachgewiesen werden. Erhitzte man ferner die Ketosäure **47** mit Natriumacetat in Acetanhydrid, so entstand das O-Acetylderivat eines γ -Lactols [48; $\nu_{max} = 1790, 1733, 1260 \text{ cm}^{-1}$ ($CHCl_3$)], welches bereits bei 120° im Hochvakuum quantitativ in ein Enol- γ -lacton $C_{20}H_{26}O_4$ umgewandelt wurde. In Übereinstimmung mit der dem letzteren zugeordneten Struktur **49** treten in dessen IR.-Spektrum Banden bei $1792, 1728, 1675$ und 1262 cm^{-1} ($CHCl_3$) auf.

Zugunsten der spirocyclischen Natur von Keton A_4 (44) lässt sich dessen NMR.-Spektrum (Fig. 7) auswerten. Darin tritt bei $\delta = 2,22$ ein scharfes Signal auf, das nur den beiden Protonen am Cyclopropanring in α' - bzw. vinyloger α -Stellung zur Carbonylgruppe zugeordnet werden kann. Die Signale dieser beiden Protonen besitzen die gleiche chemische Verschiebung im Spektrum von **44**, nicht aber im Spek-

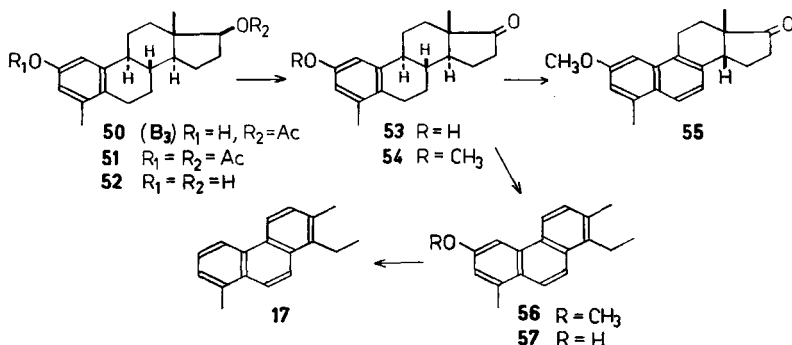
trum des sich aus **44** ableitenden Derivates **46**, wo sie als AB-System [$\delta = 2,63$ (A), 2,36 (B); $J = 5$ Hz] erscheinen, dessen B-Komponente eine zusätzliche Splitterung um ca. 1 Hz durch das α -ständige Vinylproton [$\delta = 5,64$; $J = \text{ca. } 1$ Hz] erfährt¹⁷⁾.



Die auf Grund der bereits besprochenen spektroskopischen Daten abgeleitete Strukturformel **44** für A_4 , die sich vom Bestrahlungsprodukt **43** aus 21-O-Acetyl-prednison mindestens bezüglich der Haftstelle der Methylgruppe 19 unterscheidet³¹⁾, wird auch durch die photochemische Beziehung zwischen den Ketonen A_4 und A_2 (**18**) gestützt, worauf in Abschnitt 8 näher eingegangen werden soll.

6. Phenol B_3 . – Die Bildung phenolischer Produkte bei der UV.-Bestrahlung von O-Acetyl-1-dehydro-testosteron (**1**) in Dioxanlösung liess von vornherein erwarten, dass es sich dabei durchwegs um Derivate des 17β -Acetoxy- $\Delta^{1;3;5,10}$ -östratriens handelt, die sich lediglich durch die relative Lage einer Methylgruppe und einer Hydroxylgruppe unterscheiden. Dies trifft zunächst für die Isomeren B_1 und B_2 zu, für welche die Strukturformeln **2** und **3** feststehen.

Ein erster Hinweis auf die Struktur des Phenols B_3 ergibt sich aus der Tatsache, dass dessen O-Acetylderivat das Hauptprodukt der Behandlung von Keton A_1 (**4**) mit Schwefelsäure in Acetanhydrid darstellt. Unter der Voraussetzung, dass bei dieser Dienon-Phenol-Umlagerung, wie bei andern ähnlichen Umsetzungen, von den



³¹⁾ Wir stimmen im übrigen der Meinung der englischen Autoren³⁰⁾ bei, dass die sterische Anordnung der Substituenten am Cyclopropanring der beiden Verbindungen **43** und **44** verschieden sein dürfte. Natürlich braucht diese Feststellung nicht auf alle drei in Frage kommenden Kohlenstoffatome zuzutreffen.

beiden in Betracht kommenden Kohlenstoffatomen das meist substituierte wandert³²⁾, leiten sich daraus für B_3 und dessen O-Acetylderivat die Formeln **50** bzw. **51** ab. Diese konnten in der Folge auf unabhängigem Weg bestätigt werden.

Die beiden aromatischen Protonen von **50** geben im NMR.-Spektrum Anlass zu zwei Doublett-Signalen bei $\delta = 6,56$ und $6,68$, deren Kopplungskonstanten von ca. 2,5 Hz ebenso wie die IR.-Banden von **50** bei 835 und 853 cm^{-1} für ein 1,2,3,5-tetrasubstituiertes Benzolderivat charakteristisch sind. Die Lage der Methylgruppe am Benzolkern folgt eindeutig aus folgenden Versuchen: Die alkalische Hydrolyse von **50** ergab eine Dihydroxyverbindung (**52**)³³⁾, welche nach OPPENAUER zum 17-Keton **53**³³⁾ oxydiert wurde. Milde Dehydrierung des entsprechenden Methyläthers **54** mit Palladiumkohle bei 150° lieferte eine Verbindung $C_{20}H_{22}O_2$, die auf Grund des charakteristischen UV.-Spektrums [$\lambda_{max} = 238, 286, 296, 320, 335\text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,95, 3,87, 3,80, 3,36, 3,44$] als das Östrapentaen-Derivat **55** formuliert werden kann. Unter Berücksichtigung der Befunde von BACHMANN & DREIDING³⁴⁾ bei der analogen Darstellung des Methyläthers von 14β -Equilenin ist auch für unser Produkt **55** die 14β -Konfiguration zu postulieren. Dehydrierung von **54** mit Palladiumkohle unter drastischeren Bedingungen (350°) führte schliesslich zu einem Methoxyphenanthren $C_{19}H_{20}O$ (**56**), welches durch Spaltung der Methyläther-Gruppe mit Pyridinhydrochlorid und anschliessende Reduktion des gebildeten rohen Phenanthrols (**57**) mit Zinkstaub in einer Zinkchlorid-Natriumchlorid-Schmelze³⁵⁾ in das bekannte 1-Äthyl-2,8-dimethyl-phenanthren (**17**)¹²⁾ übergeführt werden konnte.

Diese experimentelle Verknüpfung stellt zusammen mit der beschriebenen Beziehung zum Keton A_1 (**4**) einen lückenlosen Beweis für die Struktur **50** des Isomeren B_3 dar.

7. Phenol B_4 . – Das vierte phenolische Isomere aus der Bestrahlung von O-Acetyl-1-dehydro-testosteron (**1**), das Phenol B_4 , ist dadurch charakterisiert, dass sein O-Acetylderivat durch säurekatalysierte Umlagerung des Ketons A_2 (**18**) zugänglich ist. Aus der Struktur des letzteren ergeben sich daher für das Phenol B_4 und dessen O-Acetylderivat mit grosser Wahrscheinlichkeit die Formeln **58** und **59**, indem auch hier anzunehmen ist, dass bei der Umlagerung $18 \rightarrow 59$ das meist substituierte Kohlenstoffatom wandert. Die NMR.-Signale der aromatischen Protonen von B_4 (zwei Doublette bei $\delta = 6,49$ und $6,70$; $J < 2\text{ Hz}$) sind mit der so abgeleiteten Struktur vereinbar, während das IR.-Spektrum von **58** [$\nu_{max} = 838, 823\text{ cm}^{-1}$ (KBr)] in diesem Fall keine eindeutige Aussage über die Art der Substitution am aromatischen Ring erlaubt. Zur näheren Charakterisierung wurde **58** über die Zwischenstufen **60** und **61** in einen Keto-methyläther $C_{20}H_{26}O_2$ (**62**) umgewandelt. Die Dehydrierung von **62** mit Palladiumkohle bei 350° ergab nebst einem Phenanthrenderivat der Zusammensetzung $C_{19}H_{26}O$ (**63**; $\lambda_{max} = 259, 300, 312, 338, 346, 354\text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,20, 3,69, 3,71, 2,83, 2,48, 2,82$) eine Östrapentaen-Verbindung

³²⁾ Vgl. z. B. S. M. BLOOM, J. Amer. chem. Soc. **80**, 6280 (1958), und die dort zitierten Literaturstellen.

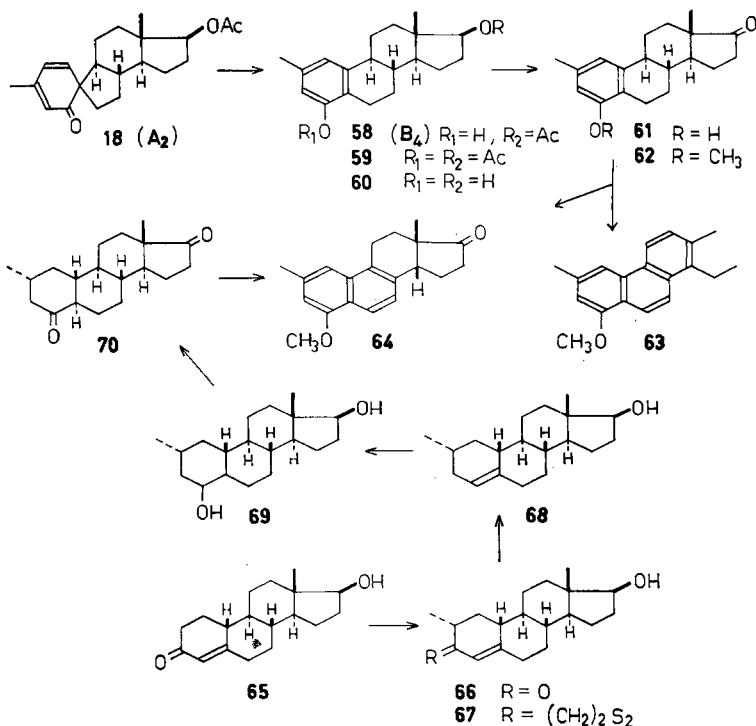
³³⁾ Die Verbindungen **51**, **52** und **53** sind inzwischen auch von H. DANNENBERG, D. DANNENBERG-VON DRESLER & T. KÖHLER, Chem. Ber. **93**, 1989 (1960), auf einem andern Weg hergestellt worden; für **51** vgl. auch R. L. CLARKE, J. Amer. chem. Soc. **84**, 467 (1962).

³⁴⁾ W. E. BACHMANN & A. S. DREIDING, J. Amer. chem. Soc. **72**, 1323 (1950).

³⁵⁾ Vgl. E. CLAR, Ber. deutsch. chem. Ges. **72**, 1645 (1939).

$C_{20}H_{22}O_2$, deren Struktur **64**³⁶⁾ durch eine eindeutige Partialsynthese ermittelt wurde.

Als Ausgangsmaterial diente dabei 19-Nor-testosteron (**65**)³⁷⁾. In Anlehnung an ein bereits beschriebenes Verfahren³⁸⁾ wurde dieses in das 2 α -Methyl-Homologe **66**³⁹⁾ übergeführt. Aus der Behandlung von **66** mit Äthylen-dithioglykol und Bor-trifluorid resultierte ein amorphes Thioketal (**67**), welches mit Natrium in flüssigem Ammoniak⁴⁰⁾ zum ungesättigten Alkohol **68** reaktivt entschweifelt wurde. Zur Ein-



führung einer Sauerstofffunktion in Stellung 4 des Gerüsts erwies sich die Methode von BROWN⁴¹⁾ als besonders geeignet: Umsetzung von **68** mit Bortrifluorid und Lithiumaluminiumhydrid in Ätherlösung⁴²⁾, gefolgt von der Oxydation des intermediär gebildeten Borans mit alkalischem Wasserstoffperoxid, führte zu einem kristallinen Gemisch von diastereomeren Dihydroxyverbindungen (vgl. **69**), welches

³⁶⁾ Die Zuteilung der 14 β -Konfiguration für **64** wurde mit der schon beim analogen Fall der Verbindung **55** (vgl. Abschnitt 6) besprochenen Begründung getroffen.

³⁷⁾ A. J. BIRCH, J. chem. Soc. 1950, 367.

³⁸⁾ H. J. RINGOLD & G. ROSENKRANZ, J. org. Chemistry 21, 1333 (1956).

³⁹⁾ Inzwischen ist 2 α -Methyl-19-nor-testosteron (**66**) auch von R. VILLOTTI, H. J. RINGOLD & C. DJERASSI, J. Amer. chem. Soc. 82, 5693 (1960), auf dem gleichen Weg hergestellt worden.

⁴⁰⁾ R. E. IRELAND, T. I. WRIGLEY & W. G. YOUNG, J. Amer. chem. Soc. 80, 4604 (1958).

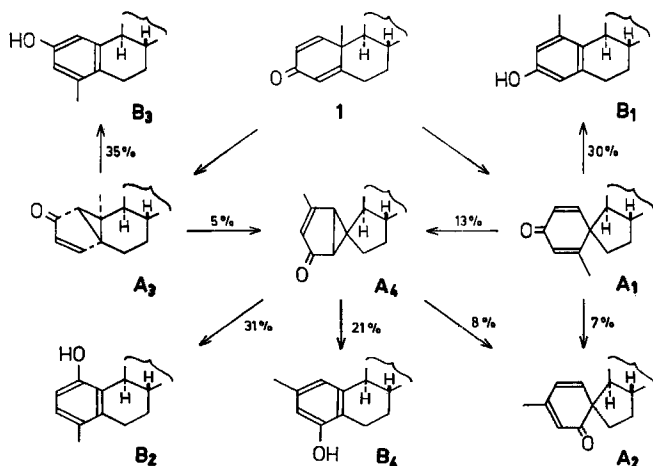
⁴¹⁾ H. C. BROWN & B. S. SUBBA RAO, J. Amer. chem. Soc. 78, 5694 (1956), und J. org. Chemistry 22, 1136 (1957); H. C. BROWN & G. ZWEIFEL, J. Amer. chem. Soc. 81, 247 (1959).

⁴²⁾ Zur Methodik vgl. S. WOLFE, M. NUSSIM, Y. MAZUR & F. SONDEHEIMER, J. org. Chemistry 24, 1034 (1959).

ohne weitere Reinigung nach KILIANI mit Chrom(VI)-oxid in Acetonlösung zum einheitlichen Diketon **70** oxydiert wurde. Dehydrierung von **70** mit Palladiumkohle bei 300° und anschliessende Verätherung der phenolischen Reaktionsprodukte mit Dimethylsulfat lieferte schliesslich ein Gemisch, aus dem nach chromatographischer Reinigung das gewünschte Produkt **64** in kleiner Ausbeute isoliert werden konnte. Die Identität der beiden Proben von **64** beweist die Struktur **58** von Phenol **B₄**. Gleichzeitig bilden diese Versuche indirekt eine weitere experimentelle Stütze für die dem Keton **A₂** in Abschnitt 3 zugeteilte Strukturformel **18**.

8. Zum Mechanismus der photochemischen Isomerisierung. – Auf den auffallenden Gegensatz des komplexen Reaktionsbildes der Bestrahlung von O-Acetyl-1-dehydro-testosteron (**1**) in Dioxanlösung zum Resultat der photochemischen Isomerisierung des 4-Methyl-Homologen von **1** unter den gleichen Versuchsbedingungen, die zu einem einzigen Photoisomeren (**22**) führt, ist schon früher¹⁸⁾ hingewiesen worden. Nachdem die Konstitution der acht Isomeren **A₁–A₄** und **B₁–B₄** feststand, versuchten wir, deren gegenseitige photochemische Beziehungen vorläufig dadurch zu ermitteln, dass wir die ketonischen Produkte erneut der UV.-Bestrahlung unterwarfen. Bei diesen Versuchen wurden dieselben Bedingungen angewandt, die zur Bildung der beschriebenen Photoprodukte aus O-Acetyl-1-dehydro-testosteron (**1**) geführt hatten.

Orientierende Versuche zeigten, dass z. B. Keton **A₁** (**4**) dabei hauptsächlich zu 17-O-Acetyl-1-methyl-östradiol [**B₁** (**2**); Ausbeute 30%] isomerisiert wird. Ferner liessen sich nebst 11% unverändertem Ausgangsketon (**4**) zusätzlich auch Keton **A₄** (**44**) in 13-proz. und Keton **A₂** (**18**) in 7-proz. Ausbeute isolieren. Keton **A₃** (**23**) war dem UV.-Licht gegenüber stabiler und konnte nach dem Bestrahlungsversuch in 28-proz. Ausbeute unverändert zurückgewonnen werden; daneben wurden noch



35% Phenol **B₃** (**50**) sowie 5% Keton **A₄** (**44**) isoliert. Letzteres (**44**) scheint somit eine zentrale Stelle unter den acht Isomeren einzunehmen, ist es doch aus dem Ausgangsmaterial (**1**) sowohl über **A₁** (**4**) wie auch über **A₃** (**23**) erhältlich. Von besonderem Interesse ist die Bestrahlung des Ketons **A₄** (**44**), welche zur Bildung des

linear konjugierten Ketons A_2 [18; Ausbeute 8%] und der Phenole B_2 [3; Ausbeute 31%] und B_4 [58; Ausbeute 21%] führte.

Übersichtshalber sind diese experimentell festgelegten photochemischen Beziehungen zwischen O-Acetyl-1-dehydro-testosteron (**1**) und seinen acht isomeren Bestrahlungsprodukten im obigem Schema zusammenfassend dargestellt. Es muss hier aber ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass die aus diesem Schema ersichtlichen Umsetzungen das Resultat der Bestrahlung einzelner reiner Photoprodukte sind und daher nicht den bei der Bestrahlung von **1** vorherrschenden Verhältnissen (hinsichtlich Konzentration, Filterwirkung usw.) entsprechen können. Sie dürfen zudem nicht ohne weiteres als direkte Übergänge angesehen werden. Als Beispiel möchten wir lediglich die Bildung des Ketons A_2 (**18**) aus Keton A_1 (**4**) anführen, welche sowohl auf direktem Weg wie auch über Keton A_4 (**44**) bzw. ein bisher nicht gefasstes, instabileres Isomeres als Zwischenstufe ablaufen könnte. Es scheint hingegen festzustehen, dass sich die Phenole, sobald sie ausgebildet sind, durch eine dem UV.-Licht gegenüber gesteigerte Stabilität auszeichnen.

Die gegenseitigen photochemischen Beziehungen sind zur Zeit noch Gegenstand eingehender Untersuchungen, die u. a. auch auf das photochemische Verhalten der Ketone A_2 (**18**) und A_5 ⁷⁾ ausgedehnt werden.

Im Licht der besprochenen Zusammenhänge zwischen den sechs neuen (A_1 – A_4 , B_3 und B_4) und den zwei bereits früher bekannten Isomeren (B_1 und B_2 ⁴⁾) scheint es wahrscheinlich, dass alle Bestrahlungsprodukte von O-Acetyl-1-dehydro-testosteron (**1**) am Kohlenstoffatom 9 die gleiche Konfiguration besitzen und dass diese mit derjenigen von C-9 des Ausgangsmaterials (**1**) identisch ist. Sieht man von der recht unwahrscheinlichen Möglichkeit ab, dass die photochemisch induzierte Phenolbildung eine stets in gerader Anzahl auftretende Folge von Konfigurationsumkehrungen am C-9 einschliesst, so wird diese Annahme durch die Tatsache gestützt, dass die Rotationsdispersionskurven der Phenole B_3 und B_4 sowohl untereinander wie mit derjenigen von 17-O-Acetyl-östradiol⁴³⁾ ⁴⁴⁾ ähnlich sind²¹⁾.

Das vorläufige Bild über die Reihenfolge der Entstehung einzelner Isomeren stellt immerhin eine weitere Stütze zugunsten der bereits früher geäusserten Annahme dar, dass die vier phenolischen Isomeren B_1 – B_4 über die Zwischenstufen der ketonischen Produkte A_1 – A_4 entstehen. Wir erblicken darin einen ersten bemerkenswerten Unterschied zwischen der photochemischen und der bereits von mehreren Autoren untersuchten Dienon-Phenol-Umlagerung³²⁾. Bei der letzteren sind die postulierten spirocyclischen Zwischenprodukte kationischer Natur und entziehen sich daher der Isolierung. Im Hinblick auf die Präzisierung der bei der photochemischen Isomerisierung beteiligten, angeregten Zustände⁴⁵⁾ verdienen die unterschiedlichen Resultate der Umsetzungen mit Keton A_1 (**4**) Beachtung. Während die säurekatalysierte wie auch die thermische Reaktion unter Wanderung des stärker substituierten Kohlenstoffatoms (C-9) erwartungsgemäss³²⁾ die Ausbildung von Phenol B_3 (**50**)

⁴³⁾ K. MIESCHER & C. SCHOLZ, *Helv.* 20, 263 (1937).

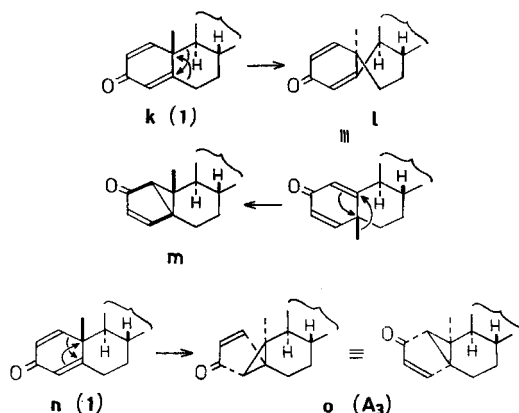
⁴⁴⁾ Bezüglich der 9 α -Konfiguration des Östradiols vgl. W. S. JOHNSON, I. A. DAVID, H. C. DEHM, R. J. HIGHET, E. W. WARNHOFF, W. D. WOOD & E. T. JONES, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 661 (1958).

⁴⁵⁾ Vgl. insbesondere die detaillierte Diskussion für einen ähnlichen Fall bei H. E. ZIMMERMAN & D. I. SCHUSTER, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 4486 (1961).

bewirkte, entstand bei der Nachbestrahlung von **4** das Phenol B_1 (**2**), dessen Bildung formell durch eine Wanderung des weniger substituierten Kohlenstoffatoms (C-6) gedeutet werden kann. Dass bei den photochemisch induzierten Isomerisierungen von Dienonen zu Phenolen aber nicht immer das weniger substituierte Kohlenstoffatom wandert und dass die oben erwähnte Beobachtung somit nicht verallgemeinert werden darf, zeigt die früher beschriebene photochemische Überführung des Methyl-Homologen von A_3 (17-O-Acetylderivat von **22**) in 17-O-Acetyl-1,2-dimethyl-östradiol¹⁶⁾, bei welcher unter diesen Bedingungen das stärker substituierte Kohlenstoffatom wanderte.

Eine Diskussion des detaillierten Mechanismus, der für die Bildung der einzelnen Produkte verantwortlich ist, scheint uns insofern verfrüht, als sie lediglich auf Vermutungen angewiesen ist, die einer experimentellen Überprüfung bedürfen. Es ist ja klar, dass sowohl das Ausgangsmaterial wie auch die 4 ketonischen Bestrahlungsprodukte bzw. die tautomeren Ketoformen der vier phenolischen Bestrahlungsprodukte durchwegs Cyclohexanderivate darstellen, die sich lediglich durch die Anordnung von 7 Substituenten (3 Wasserstoffatome, ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom, eine Methylgruppe sowie die Kohlenstoffatome 6 und 9) voneinander unterscheiden, so dass der Übergang von der einen in die andere Verbindung durch eine Reihe von 1,2-Umlagerungen formell immer gedeutet werden kann. Die relative Einfachheit der resultierenden Schemata braucht aber schliesslich nicht für ihre Richtigkeit zu bürgen.

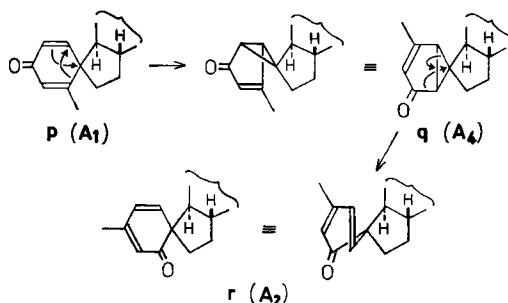
Eine erste Einschränkung der Fülle von möglichen Reaktionswegen ist nur in jenen Fällen möglich, in welchen die Stereochemie des Eduktes und des Produktes festgelegt worden ist. Als Illustration soll hier die Bildung von Keton A_3 (**23**) aus O-Acetyl-1-dehydro-testosteron (**1**) angeführt werden. Der Übergang **1** $\rightarrow$ **23** liesse sich *a priori*, ausgehend von einem willkürlich gewählten photochemisch angeregten Zustand⁴⁶⁾, durch die in der Folge **k** $\rightarrow$ **m** dargestellte Reihe von 1,2-Umlagerungen



⁴⁶⁾ Wir möchten ausdrücklich betonen, dass die hier verwendeten Formelbilder keinesfalls eine Präzisierung der Natur der angeregten Zustände implizieren, sondern lediglich als vorläufiges Hilfsmittel für die Diskussion des uns interessierenden stereochemischen Problems dienen. Die sich daraus ergebenden Schlussfolgerungen bewahren ihre Gültigkeit ungeachtet der wahren (radikalischen oder ionischen) Natur der angeregten Zustände.

formulieren. Ein solches Schema würde aber zwangsläufig zur Bildung eines Produktes (**m**) mit β -Lage der Methylgruppe führen und kann auf Grund der bewiesenen Stereochemie von **A₃** (**23**) verworfen werden. Diese Stereochemie stimmt jedoch mit derjenigen überein, die auf Grund einer Reorganisation der Bindungen im Ring A des Eduktes nach dem Schema **n** $\rightarrow$ **o** zu erwarten ist. Dieses Schema, welches erstmals von BARTON zur Deutung des photochemischen Übergangs Santonin $\rightarrow$ Lumisantonin vorgeschlagen wurde⁴⁷⁾, setzt eine Umkehrung der Konfiguration am quaternären Kohlenstoffatom des Ausgangsmaterials voraus. Ausser für den hier diskutierten Fall liess sich bisher eine solche Umkehrung der Konfiguration auch bei der photochemischen Isomerisierung von Santonin²⁰⁾, 4-Methyl-1-dehydro-testosteron¹⁶⁾, Dehydroergosteryl-acetat⁴⁸⁾ und Dehydrolumisteryl-acetat⁴⁸⁾ nachweisen.

Wir möchten in diesem Zusammenhang auf die bemerkenswerte Tatsache hinweisen, dass die Übertragung des gleichen formellen Schemas auf Keton **A₁** (**4**) eine glatte Erklärung für die Bildung von Keton **A₄** (**44**) zu geben vermag (vgl. **p** $\rightarrow$ **q**). Auch die Beziehungen der Ketone **A₂** (**18**) und **A₄** (**44**) beruhen möglicherweise auf einem ähnlichen Isomerisierungsvorgang, wobei allerdings hier das Gleichgewicht zugunsten des Dienons **r** verschoben zu sein scheint. Dementsprechend sollte man bei diesen Übergängen ebenfalls mit einer Umkehrung der jeweiligen, bisher nicht ermittelten Konfiguration am spirocyclischen Kohlenstoffatom rechnen.

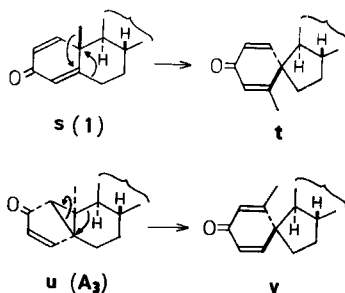


Einem andern Typus von lichtkatalysierter Isomerisierung scheinen hingegen die Bildung des Ketons **A₁** (**4**) aus O-Acetyl-1-dehydro-testosteron (**1**) sowie die Bildung der 4 phenolischen Produkte **B₁**–**B₄** anzugehören, da in all diesen Fällen eine C–C-Bindung des Ringes B wandern muss. In der Annahme, dass eine unmittelbare Beziehung zwischen **1** und **4** besteht, würde eine solche Wanderung der Stufe **s** $\rightarrow$ **t** entsprechen. Auf Grund dieses Schemas sollte **A₁** (**4**) die in der Partialformel **t** wiedergegebene Stereochemie aufweisen. Vorläufig lässt sich aber die Möglichkeit nicht ausschliessen, dass **A₁** (**4**) über **A₃** (**23**) nach dem Schema **u** $\rightarrow$ **v** entsteht, was zu einem mit **t** an der spirocyclischen Verknüpfungsstelle diastereomeren Produkt führen würde. Obwohl bisher experimentell kein direkter Übergang zwischen **A₁** (**4**) und **A₃** (**23**) ermittelt werden konnte, scheint auf Grund der Tatsache, dass beide Ketone bei der Nachbestrahlung ein gemeinsames Produkt (**A₄**) liefern, eine eindeutige stereochemische Beziehung zwischen diesen Verbindungen naheliegend. Hier

⁴⁷⁾ D. H. R. BARTON, *Helv.* 42, 2604 (1959).

⁴⁸⁾ D. H. R. BARTON, R. BERNASCONI & J. KLEIN, *J. chem. Soc.* 1960, 511.

liegt wiederum ein Fall vor, wo die Bestimmung der Stereochemie des Produktes eine Auswahl unter den in Betracht kommenden Reaktionswegen ermöglichen würde.



Abschliessend soll auf den bemerkenswerten Befund hingewiesen werden, dass unter Bedingungen, die zu einer glatten Isomerisierung gekreuzt konjugierter Cyclohexadienone führen, sich deren Oxime als stabil erweisen⁴⁹⁾. Daraus ist ersichtlich, dass die oben erwähnten Schemata mindestens insofern eine unberechtigte Vereinfachung darstellen, als sie der wichtigen Rolle des Heteroatoms keine Rechnung tragen.

Der CIBA AKTIENGESellschaft, Basel, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit. Ausserdem standen uns für einen Teil der Untersuchungen Mittel des SCHWEIZ. NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG (Projekt Nr. 2266) zur Verfügung.

Experimenteller Teil

Die NMR.-Spektren wurden mit einem VARIAN-Spektrographen, Modell A-60, bei 60 Megahertz und einer Feldänderungsgeschwindigkeit von 1 Hz/s aufgenommen. Die Lage der Signale ist in δ -Werten (ppm) angegeben, bezogen auf internes Tetramethylsilan ($\delta = 0$). Zur Charakterisierung der Signale werden folgende Abkürzungen verwendet: *s* (Singlett), *d* (Doublett), *m* (Multipllett), *b* (breites, nicht strukturiertes Signal); die in Klammern angefügten Zahlen betreffen die durch elektronische Integration ermittelte, auf- bzw. abgerundete Protonenzahl. – Die UV.-Spektren wurden in Äthanol gemessen.

Die Smp. sind nicht korrigiert und wurden in einer im Hochvakuum zugeschmolzenen Kapillare im Ölbad bestimmt. Die spez. Drehungen wurden in CHCl_3 -Lösung in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen. – Wenn nicht näher beschrieben, wurde wie folgt aufgearbeitet: Aufnahme des Reaktionsgemisches in Äther, Waschen der organischen Phase mit Wasser bis zum Neutralpunkt und Eindampfen der über wasserfreiem Na_2SO_4 getrockneten Ätherlösung im Rotationsverdampfer. – Bei den Dünnschichtchromatogrammen gelangte als Träger Kieselgel G MERCK zur Anwendung; der Nachweis der Substanzflecke erfolgte durch Besprühen der getrockneten Kieselgelschicht mit 50-proz. H_2SO_4 .

A. UV.-Bestrahlung von O-Acetyl-1-dehydro-testosteron (1) in Dioxan-Lösung

1. Mit Quecksilber-Hochdruckbrenner (Biosol A, PHILIPS, 250 Watt). Für die Bestrahlungsversuche wurde jeweils ein zylinderförmiges Quarzgefäss (Durchmesser 3 cm) verwendet, das mit einem Kühlfinger versehen war und eine Lösung von 3 g O-Acetyl-1-dehydro-testosteron (1) in 75 ml abs. Dioxan enthielt. Die Entfernung der extern angeordneten Lichtquelle vom Reaktionsgefäss betrug 10 cm. Die bei ca. 15° gehaltene Lösung wurde während des Versuchs mit einem Magnetrührer gut gerührt und darauf im Wasserstrahlvakuum zur Trockne eingedampft.

⁴⁹⁾ Unveröffentlichte Arbeiten in unserem Laboratorium.

a) *Bestrahlungsdauer*: $1\frac{1}{2}$ Std. Das Rohgemisch wurde in einem ersten Chromatogramm an 90 g neutralem Al_2O_3 (Akt. II) vorgereinigt. 2,5 l Benzol eluierten 1,905 g eines ketonhaltigen Gemisches, während mit 300 ml Methanol 1,1 g phenolische Produkte (37%) isoliert wurden.

Die ketonhaltige Fraktion (1,905 g) wurde wieder an 200 g neutralem Al_2O_3 (Akt. III) chromatographiert (Tab. 2).

Tabelle 2

Fraktionen	Lösungsmittel	ml	Eluat mg	Zusammensetzung*)
1	Petroläther-Benzol 9:1	400	510	viel <i>Keton</i> A_3 wenig <i>Keton</i> A_4
2	Petroläther-Benzol 9:1	200	110	wenig <i>Keton</i> A_3 viel <i>Keton</i> A_4
3	Petroläther-Benzol 9:1	400	210	viel <i>Ketone</i> A_1 und A_2 wenig <i>Ketone</i> A_4 und A_5
4	Petroläther-Benzol 9:1	200	100	viel <i>Keton</i> A_1 wenig <i>Ketone</i> A_2 und A_5
5	Petroläther-Benzol 9:1 } Petroläther-Benzol 1:1 }	2200	250	<i>Keton</i> A_1
6	Benzol	1400	265	<i>Keton</i> A_1 und Ausgangsmaterial
7	Äther	500	160	Ausgangsmaterial
*) Identifizierung anhand des Dünnschichtchromatogramms [Fließmittel: Hexan-Aceton-(4:1)].				

Fraktion 4 wurde aus Aceton-Hexan umkristallisiert, wobei reines *Keton* A_1 erhalten wurde. Die Mutterlauge wurde zusammen mit Fraktion 3 nochmals an der 100fachen Menge neutralem Al_2O_3 (Akt. III) chromatographiert (Tab. 3).

Tabelle 3

Lösungsmittel	ml	Eluat mg	Zusammensetzung*)
Petroläther-Benzol 2:3	40	6	<i>Keton</i> A_4
Petroläther-Benzol 2:3	40	20	<i>Ketone</i> A_2 und A_4
Petroläther-Benzol 2:3	60	25	viel <i>Keton</i> A_2 wenig <i>Keton</i> A_5
Petroläther-Benzol 2:3	80	35	viel <i>Keton</i> A_5 wenig <i>Ketone</i> A_1 und A_2
Petroläther-Benzol 1:4			
Petroläther-Benzol 1:4			
Petroläther-Benzol 1:9	220	100	<i>Keton</i> A_1
Benzol	60		
Benzol-Äther 50:1	60		

*) Identifizierung anhand des Dünnschichtchromatogramms
[Fließmittel: Hexan-Aceton-(4:1)].

Durch Umlösen bzw. fraktionierte Kristallisation aus Aceton-Hexan erhielt man aus diesen Eluaten die analysenreinen Komponenten.

Keton A_1 (4): 540 mg (18%). Smp. 157–158°. $[\alpha]_D = -15^\circ$ ($c = 0,65$). UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 246 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,26$). IR.-Spektrum: $\nu_{max} = 1731, 1668, 1618, 1254 \text{ cm}^{-1}$ (KBr); $\nu_{max} = 1722, 1659, 1622, 1606$ (Schulter), 1255 cm^{-1} (CHCl_3). NMR.-Spektrum (10% in CDCl_3): $\delta = 0,80/s$ (3) CH_3-18 ; $1,97/d/J = \text{ca. } 1 \text{ Hz}$ (3) CH_3-19 ; $2,03/s$ (3) 17-OCOCH_3 ; ca. $4,6/b$ (1) CH-17 ; $6,10/b$ (1) $\alpha'-\text{H}$; $6,12/2d/J_{\alpha,\alpha'} = \text{ca. } 2 \text{ Hz}$, $J_{\alpha,\beta} = 10 \text{ Hz}$ (1) $\alpha\text{-H}$; $6,80/d$ (1) $\beta\text{-H}$ (vgl. Fig. 1).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3$ Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 76,76 H 8,84%

Keton A₂ (18): 30 mg (1%). Smp. 148–149°. $[\alpha]_D = +256^\circ$ ($c = 0,85$). UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 310 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,65$), Endabsorption bei $206 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,02$). IR.-Spektrum (KBr): $\nu_{max} = 1736, 1657, 1628, 1571, 1260 \text{ cm}^{-1}$. NMR.-Spektrum (8% in CDCl_3): $\delta = 0,77/s$ (3) CH_3 -18; $2,03/s$ (3) 17-OCOCH_3 ; $2,06/d/J = \text{ca. } 1,5 \text{ Hz}$ (3) CH_3 -19; $\text{ca. } 4,58/b$ (1) CH -17; $5,90/b$ (1) $\alpha\text{-H}$; $6,07/2d/J_{\alpha,\gamma} = \text{ca. } 1,5 \text{ Hz}$, $J_{\gamma,\delta} = 10 \text{ Hz}$ (1) $\gamma\text{-H}$; $6,37/d$ (1) $\delta\text{-H}$ (vgl. Fig. 2).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3$ Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 76,95 H 8,41%

Keton A₃ (23): 330 mg (11%). Smp. 161–162°. $[\alpha]_D = -145^\circ$ ($c = 0,70$). UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 238 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,74$), Endabsorption bei $207 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,76$). IR.-Spektrum: $\nu_{max} = 1739, 1693, 1669, 1640, 1255 \text{ cm}^{-1}$ (KBr); $\nu_{max} = 1720, 1686, 1575, 1260 \text{ cm}^{-1}$ (CHCl_3). NMR.-Spektrum (13% in CDCl_3): $\delta = 0,81/s$ (3) CH_3 -18; $1,22/s$ (3) CH_3 -19; $2,03/s$ (3) 17-OCOCH_3 ; $\text{ca. } 4,59/b$ (1) CH -17; $5,82/2d/J_{\alpha,\alpha'} = 1 \text{ Hz}$, $J_{\alpha,\beta} = 5,5 \text{ Hz}$ (1) $\alpha\text{-H}$; $7,20/2d/J_{\alpha',\beta} = 0,75 \text{ Hz}$ (1) $\beta\text{-H}$ (vgl. Fig. 4).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3$ Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 76,51 H 8,79%

Keton A₄ (44): 65 mg (2%). Smp. 174–175°. $[\alpha]_D = +296^\circ$ ($c = 0,45$). UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 268, 231 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,56, 3,81$), Endabsorption bei $206 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,75$). IR.-Spektrum (KBr): $\nu_{max} = 1734, 1686, 1663, 1612, 1250 \text{ cm}^{-1}$. NMR.-Spektrum (10% in CDCl_3): $\delta = 0,76/s$ (3) CH_3 -18; $2,01/s$ (3) 17-OCOCH_3 ; $2,11/d/J = \text{ca. } 1,5 \text{ Hz}$ (3) CH_3 -19; $2,22/s$ (2) Cycloprophylprotonen; $\text{ca. } 4,61/b$ (1) CH -17; $5,38/b$ (1) $\alpha\text{-H}$ (vgl. Fig. 8).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3$ Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 76,56 H 8,52%

Keton A₅: $\text{ca. } 1\%$. Smp. 211–212°. $[\alpha]_D = -179^\circ$ ($c = 0,75$). UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 243 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,18$). IR.-Spektrum (CHCl_3): $1721, 1660, 1620, 1607, 1260 \text{ cm}^{-1}$. NMR.-Spektrum (8% in CDCl_3): $\delta = 0,81/s$ (3); $1,26/s$ (3); $2,05/s$ (3); $\text{ca. } 4,65/b$ (1); $6,08/\text{breites } s$ (1); $6,16/2d/J = 1,8, 10 \text{ Hz}$ (1); $6,75/d/J = 10 \text{ Hz}$ (1).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3$ Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 76,80 H 8,61%

b) *Bestrahlungsdauer: 9 Std.* Das Rohgemisch wurde an 180 g Silicagel (MALLINCKRODT, Körnung: 0,15–0,3 mm) chromatographiert. Mit 600 ml Benzol wurden 400 mg 4-Hydroxy-17 β -acetoxy-2-methyl- $\Delta^{1:3;5,10}$ -östratrien (Phenol B₄; 58) eluiert, Smp. nach viermaliger Kristallisation aus Aceton-Hexan: 170–171° (239 mg; 8%). $[\alpha]_D = +55^\circ$ ($c = 0,80$). UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 280 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,22$), Endabsorption bei $208 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,43$). IR.-Spektrum: $\nu_{max} = 3400, 1707, 1618, 1588, 838, 823 \text{ cm}^{-1}$ (KBr); $\nu_{max} = 3610, 1735, 1240 \text{ cm}^{-1}$ (CS_2). NMR.-Spektrum (13% in CDCl_3): $\delta = 0,83/s$ (3) CH_3 -18; $2,10/s$ (3) 17-OCOCH_3 ; $2,24/s$ (3) CH_3 -19; $\text{ca. } 4,7/b$ (1) CH -17; $6,49 + 6,70/2$ breite s (1+1) CH -1 und -3. Rotationsdispersion²¹): (+)-COTTON-Effekt, $\alpha_{295 \text{ m}\mu} = 0^\circ$, $\alpha_{290 \text{ m}\mu} = +1700^\circ$, $\alpha_{320 \text{ m}\mu} = +910^\circ$, $\alpha_{500 \text{ m}\mu} = +270^\circ$ [vgl. 17-O-Acetyl-östradiol⁴³): (+)-COTTON-Effekt, $\alpha_{295 \text{ m}\mu} = 0^\circ$, $\alpha_{290 \text{ m}\mu} = +880^\circ$, $\alpha_{320 \text{ m}\mu} = +630^\circ$, $\alpha_{500 \text{ m}\mu} = +240^\circ$].

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3$ Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 76,79 H 8,68%

Mit 300 ml Benzol wurden darauf 222 mg 1-Hydroxy-17 β -acetoxy-4-methyl- $\Delta^{1:3;5,10}$ -östratrien (Phenol B₂; 3) isoliert, Smp. nach viermaliger Kristallisation aus Aceton-Hexan: 194–195° (122 mg; 4%). $[\alpha]_D = +152^\circ$ ($c = 0,78$). UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 279 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,20$), Endabsorption bei $208 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,40$). IR.-Spektrum (KBr): $\nu_{max} = 3520, 1710^{52}$, 1621, 1591, 810 cm^{-1} .

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3$ Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 76,74 H 8,59%

Weitere 1,5 l Benzol eluierten 630 mg 17-O-Acetyl-1-methyl-östradiol (Phenol B₁; 2). Der Smp. betrug nach dreimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Hexan 175–176° (450 mg; 15%). $[\alpha]_D = +139^\circ$ ($c = 0,69$). UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 280 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,23$), Endabsorption bei $208 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,46$). IR.-Spektrum (KBr): $\nu_{max} = 3400, 1703^{50}$, 1615, 1597, 867, 860 cm^{-1} .

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3$ Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 76,73 H 8,57%

Schliesslich konnten mit 1,2 l Benzol noch 100 mg 2-Hydroxy-17 β -acetoxy-4-methyl- $\Delta^{1:3;5,10}$ -östratrien (Phenol B₃; 50) erhalten werden, Smp. nach dreimaliger Kristallisation aus Aceton-Hexan: 203–204° (60 mg; 2%). $[\alpha]_D = +39^\circ$ ($c = 0,68$). UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 279 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,21$), Endabsorption bei $207 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,40$). IR.-Spektrum (CHCl_3): $\nu_{max} = 3625, 1723, 1624, 1600, 1260, 853, 835 \text{ cm}^{-1}$. NMR.-Spektrum (12% in CDCl_3): $\delta = 0,81/s$ (3) CH_3 -18; $2,07/s$ (3)

⁵⁰) ν_{CO} der 17 β -Acetoxy-Gruppe; die ungewöhnliche Lage beruht wohl auf intermolekularer Wasserstoffbrücken-Bildung.

17-OCOCH₃; 2,15/s (3) CH₃-19; ca. 4,75/b (1) CH-17; 6,56+6,68/2d/J = ca. 2,5 Hz (1+1) CH-1 und CH-3. Rotationsdispersion²¹): (+)-COTTON-Effekt, $\alpha_{295\text{ m}\mu} = 0^\circ$, $\alpha_{290\text{ m}\mu} = +639^\circ$, $\alpha_{320\text{ m}\mu} = +560^\circ$, $\alpha_{500\text{ m}\mu} = +230^\circ$.

C₂₁H₂₈O₃ Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 77,08 H 8,71%

2. Mit Quecksilber-Niederdruckbrenner (NK6/20, QUARZLAMPEN GMBH., Hanau, 20 Watt). Eine Lösung von 4,8 g O-Acetyl-1-dehydro-testosteron (1) in 120 ml abs. Dioxan wurde 19½ Std. bei Zimmertemperatur in einem zylindrischen Quarzgefäß mit magnetischer Rührung bestrahlt. Die Lichtquelle war wassergekühlt und zentral angeordnet. Nach dem Eindampfen der Reaktionslösung im Vakuum zur Trockne wurde der Rückstand an 300 g neutralem Al₂O₃ (Akt. III) chromatographiert. Mit 1,2 l Benzol eluierte man kristallines Keton A₃ (23), das nach dreimaligem Umlösen aus Aceton-Petroläther bei 161–162° schmolz (3,0 g; 62%). In den polareren Eluatien konnten lediglich schwer trennbare Gemische isoliert werden, die auf Grund des Dünnschicht-chromatogrammes [Fließmittel: Hexan-Aceton-(4:1)] die Phenole B₁ (2) und/oder B₃ (50) in Spuren enthielten.

B. UV.-Bestrahlung der Ketone A₁ (4), A₃ (23) und A₄ (44)

Die Bestrahlungsversuche wurden während 1½ Std. unter den im Abschnitt A. 1 beschriebenen Bedingungen durchgeführt. Die Identifizierung der Bestrahlungsprodukte erfolgte mittels Misch-Smp., spez. Drehung und UV.- und IR.-Spektren.

UV.-Bestrahlung von Keton A₁ (4). Das Rohgemisch, erhalten durch Bestrahlung von 600 mg A₁ (4) in 15 ml abs. Dioxan, wurde an 35 mg neutralem Al₂O₃ (Akt. III) chromatographiert (Tab. 4).

Tabelle 4

Fraktionen	Lösungsmittel	ml	Eluat mg	Smp.*)	Produkt
1	Petroläther-Benzol 3:8	350	80	172–173°	Keton A ₄ (44)
2	Petroläther-Benzol 3:8	300	42	147–148°	Keton A ₂ (18)
3	Petroläther-Benzol 1:1	200	63	154–157°	Keton A ₁ (4)
4	Benzol	400	180	175–176°	Phenol B ₁ (2)
	Methanol	50			

*) Nach Kristallisation aus Aceton-Hexan

UV.-Bestrahlung von Keton A₃ (23). Das durch Bestrahlung von 680 mg A₃ (23) in 18 ml abs. Dioxan erhaltene Rohgemisch wurde an 40 g neutralem Al₂O₃ (Akt. III) chromatographiert (Tab 5).

Tabelle 5

Fraktionen	Lösungsmittel	ml	Eluat mg	Smp. *)	Produkt
1	Petroläther-Benzol 1:2	650	190	160–161°	<i>Keton A₃ (23)</i>
2	Petroläther-Benzol 1:1	300	35	171–173°	<i>Keton A₄ (44)</i>
3	Benzol	500	} 242	202–204°	<i>Phenol B₃ (50)</i>
	Methanol	100			
*) Nach Kristallisation aus Aceton-Hexan					

UV.-Bestrahlung von Keton A₄ (44). Nach der Bestrahlung von 350 mg A₄ (44) in 10 ml abs. Dioxan wurde das Rohprodukt an 13 g neutralem Al₂O₃ (Akt. III) chromatographiert (Tab. 6).

Tabelle 6

Fraktionen	Lösungsmittel	ml	Eluat mg	Smp. *)	Produkt
1	Petroläther-Benzol 1:2	150	29	147–148°	Keton A ₂ (18)
2	Benzol	350	74	170–171°	Phenol B ₄ (58)
3	Benzol	450	110	194–195°	Phenol B ₂ (3)
*) Nach Kristallisation aus Aceton-Hexan					

C. Umsetzungen mit Keton A₁ (4)

17-Desacetyl-keton-A₁ (5). 500 mg Keton A₁ (4) wurden 2 Std. mit 30 ml siedender 5-proz. methanolischer KOH-Lösung behandelt. Man erhielt 438 mg Rohprodukt, das nach Filtration in Benzol-Lösung durch neutrales Al₂O₃ (Akt. III) aus Aceton-Hexan umkristallisiert wurde (347 mg). Smp. 159–160°. $[\alpha]_D = +13^\circ$ ($c = 0,9$). UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 247 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,20$). IR.-Spektrum (CHCl₃): $\nu_{max} = 3630, 1663, 1622, 1605 \text{ cm}^{-1}$.

C₁₉H₂₆O₂ Ber. C 79,68 H 9,15% Gef. C 79,25 H 9,23%

Oxim von 17-Desacetyl-keton-A₁ (6). 347 mg Hydroxyketon 5 und 600 mg NH₂OH, HCl wurden 2½ Std. in 50 ml Äthanol und 12 ml Pyridin auf Rückflusstemperatur erhitzt, die abgekühlte Reaktionslösung darauf auf Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Nach Waschen der organischen Phase mit verd. H₂SO₄, ges. (NH₄)₂SO₄-Lösung und Wasser erhielt man 324 mg Rohprodukt, das nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton-Hexan bei 212–214° schmolz. UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 267 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,25$). IR.-Spektrum (Nujol): $\nu_{max} = 3470, 3270, 1663, 1610 \text{ cm}^{-1}$. NMR.-Spektrum (13% in Pyridin): $\delta = \text{u. a. } 0,93/s$ (3) CH₃-18; $1,88/d/J = 1 \text{ Hz}$ (3) CH₃-19.

C₁₉H₂₇O₂N Ber. C 75,71 H 9,03 C-CH₃ 9,98% Gef. C 75,70 H 9,12 C-CH₃ 10,02%

Tetrahydro-keton-A₁ (7). Die Hydrierung von Keton A₁ (4) in Äthanol-Lösung in Gegenwart von 5-proz. Palladiumkohle-Katalysator lieferte nach Aufnahme von 2 Mol. H₂ und dreimaliger Kristallisation aus Aceton-Hexan ein gegen Tetranitromethan gesättigtes Präparat vom Smp. 105–107°. $[\alpha]_D = +4^\circ$ ($c = 0,69$). IR.-Spektrum (KBr): $\nu_{max} = 1728, 1705, 1250 \text{ cm}^{-1}$.

C₂₁H₃₂O₃ Ber. C 75,86 H 9,70% Gef. C 75,69 H 9,77%

Benzalverbindung von 17-Desacetyl-keton-A₁ (8). 92 mg Keton A₁ (4) wurden in 25 ml 1N methanolischer KOH-Lösung mit 2 ml frisch dest. Benzaldehyd versetzt und das Gemisch 30 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Zugabe von Wasser wurde mit Äther extrahiert und die organische Phase mit 2N NaHSO₃-Lösung, ges. NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen. Das noch viel Benzaldehyd enthaltende Produkt wurde an neutralem Al₂O₃ (Akt. III) chromatographiert. Benzol-Äther-(20:1)-Gemisch eluierte 105 mg gelbes Öl. UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 256, 334 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,12, 4,32$).

Benzal-oxim-Derivat 9. Eine Lösung von 310 mg ölicher Benzalverbindung 8, 500 mg NH₂OH, HCl in 10 ml Pyridin und 35 ml Äthanol wurde 2½ Std. zum Sieden erhitzt, dann auf Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Nach Waschen der organischen Phase mit 2N H₂SO₄, ges. (NH₄)₂SO₄-Lösung und Wasser resultierten 284 mg Rohprodukt; nach dreimaligem Kristallisieren aus Aceton-Hexan, Smp. 264–265° (gelbe Nadeln). $[\alpha]_D = +69^\circ$ ($c = 0,73$). UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 262, 332 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,11, 4,37$). IR.-Spektrum (Nujol): $\nu_{max} = 3460, 3250, 1650, 1600 \text{ cm}^{-1}$. NMR.-Spektrum (7% in Pyridin): $\delta = \text{u. a. } 0,95/s$ (3) CH₃-18.

C₂₆H₃₁O₂N Ber. C 80,17 H 8,02 C-CH₃ 3,86% Gef. C 80,05 H 7,94 C-CH₃ 3,77%

2,4-Dinitrophenylhydrazon der Benzalverbindung von Keton A₁. 20 mg der Benzalverbindung 8 wurden in Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch über Nacht acetyliert und das entstandene 17-O-Acetyl-Derivat mit salzsaurer 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung versetzt. Das aus Methylchlorid-Methanol umkristallisierte Produkt schmolz bei 219–221°. UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 335, 418 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,22, 4,58$).

C₃₄H₃₆O₆N₄ Ber. C 68,44 H 6,08% Gef. C 68,49 H 6,16%

Behandlung von Keton A₁ (4) mit Schwefelsäure in Acetanhydrid. Eine Lösung von 48 mg Keton A₁ (4) in 0,82 ml Acetanhydrid wurde unter Kühlung mit einem Gemisch von 0,41 ml Acetanhydrid und 25 mg konz. H₂SO₄ versetzt und das Gemisch im Dunkeln 4 Std. bei Zimmertemperatur stengelassen. Die Lösung wurde darauf auf Eis gegossen und nach 1 Std. mit Äther ausgeschüttelt. Man erhielt 47 mg rohe Kristalle, die nach einmaligem Umlösen aus Aceton-Hexan bei 141–142° schmolzen (42 mg). Nach Misch-Smp., spez. Drehung und IR.-Spektrum lag *O*-Acetyl-phenol-B₃ (51) vor.

Pyrolyse von Keton A₁ (4). 170 mg Keton A₁ wurden in einem im Hochvakuum zugeschmolzenen Rohr 2 Std. auf 200° erhitzt. Das nach dem Abkühlen zu Kristallen erstarrte Pyrolysenprodukt wurde aus Aceton-Hexan umkristallisiert und lieferte 148 mg Phenol B₃ (50) vom Smp. 199°. Die Identifizierung erfolgte mittels Misch-Smp. und Vergleich der spez. Drehung, UV.- und IR.-Spektren.

Oxydativer Abbau von Keton A₁ (4). Zu einer Lösung von 4,4 g KMnO₄ in 200 ml Aceton wurden bei 0° 600 mg Keton A₁ (4) in 20 ml Aceton gegeben und die Lösung 24 Std. bei 0° stengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde darauf mit NaHSO₃-Lösung versetzt und aufgearbeitet, wobei 525 mg alkalilösliche Produkte entstanden, die in 100 ml Xylol-Dioxan-(3:1)-Gemisch gelöst und 20 Std. unter Rückfluss gekocht wurden. Die übliche Aufarbeitung lieferte 220 mg neutrale Anteile, die direkt in 20 ml siedender 5-proz. methanolischer KOH-Lösung 2 Std. hydrolysiert wurden. Man erhielt so 150 mg öliges Hydroxyketon 10. IR.-Spektrum (CHCl₃): $\nu_{\max}$ = 3660, 1705 cm⁻¹.

Oxim von Hydroxyketon 10. Das aus 10 durch Kochen mit NH₂OH, HCl in Äthanol-Pyridin-(4:1)-Gemisch bereitete Oxim schmolz nach Umlösen aus Aceton-Hexan bei 148°. $[\alpha]_D = +36^\circ$ ($c = 0,71$). C₁₅H₂₅O₂N Ber. C 71,67 H 10,03% Gef. C 71,64 H 10,04%

Benzalverbindung 11. Eine Lösung von 100 mg Hydroxyketon 10 und 2 ml frisch dest. Benzaldehyd in 20 ml 1N äthanolischer KOH-Lösung wurde 2 Tage bei Zimmertemperatur stengelassen und darauf auf übliche Weise aufgearbeitet. Man erhielt ein noch viel Benzaldehyd enthaltendes Öl, das an 8 g neutralem Al₂O₃ (Akt. III) chromatographiert wurde. Mit Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch wurden 131 mg ölige Benzalverbindung 11 eluiert. UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}$ = 290 m μ (log ϵ = 4,32).

Oxim von Benzalverbindung 11. Eine Probe von 11 wurde mit NH₂OH, HCl in Äthanol-Pyridin-(4:1)-Gemisch gekocht. Das resultierende Oxim schmolz nach dreimaliger Kristallisation aus Aceton-Hexan bei 195–196°. $[\alpha]_D = +96^\circ$ ($c = 0,2$). UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}$ = 290 m μ (log ϵ = 4,32). IR.-Spektrum (Nujol): $\nu_{\max}$ = 3580, 3500, 1625 cm⁻¹.

C₂₂H₂₉O₂N Ber. C 77,84 H 8,61% Gef. C 77,80 H 8,56%

Keto-ester 12. Eine Lösung von 85 mg Hydroxyketon 10 in 10 ml Dioxan wurde mit je 2 ml 2N wässriger NaOH und J₂-Lösung versetzt und 2 Std. bei Zimmertemperatur stengelassen. Es resultierten 81 mg alkalilösliche, ölige Produkte, die in Äther-Lösung mit CH₂N₂ verestert und anschliessend in Eisessig-Lösung mit 1 ml 0,1N essigsaurer CrO₃-Lösung versetzt wurden. Nach 12 stdg. Reaktionsdauer bei Zimmertemperatur isolierte man den öligen Keto-ester 12. IR.-Spektrum (CHCl₃): $\nu_{\max}$ = 1730–1720 (breit), 1290 cm⁻¹.

2,4-Dinitrophenylhydrazon von Keto-ester 12. Das aus Methylenchlorid umkristallisierte Präparat schmolz bei 169–170°. UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}$ = 230, 367 m μ (log ϵ = 4,17, 4,28). IR.-Spektrum (KBr): $\nu_{\max}$ = 1730, 1622, 1597 cm⁻¹.

C₂₁H₂₆O₆N₄ Ber. C 58,59 H 6,09 OCH₃ 3,49% Gef. C 58,61 H 6,14 OCH₃ 3,73%

17 β -Acetoxy-4-methyl- Δ^1 :3,5,10-östratrien (14). – a) Aus Keton A₁ (4). Zu einer siedenden Suspension von 500 mg LiAlH₄ in 15 ml Äther wurde eine Lösung von 260 mg Keton A₁ (4) in 15 ml Dioxan getropft und das Gemisch 12 Std. gekocht. Der Überschuss an Reduktionsmittel wurde mit wenig Essigester zerstört, das Reaktionsgemisch auf 2N H₂SO₄ gegossen und mit Äther extrahiert. Man isolierte ein öliges Produkt (Allylalkohol 13), das direkt in Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch bei Zimmertemperatur über Nacht acetyliert wurde. Das resultierende, kristalline Produkt schmolz nach dem Umlösen aus Methanol und Sublimation im Hochvakuum bei 172–173° (114 mg). $[\alpha]_D = +30^\circ$ ($c = 1,02$). UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}$ = 262 m μ (log ϵ = 2,25). IR.-Spektrum (CHCl₃): $\nu_{\max}$ = 1725, 1588, 1248 cm⁻¹.

C₂₁H₂₈O₂ Ber. C 80,73 H 9,03% Gef. C 80,97 H 8,94%

b) Aus *O*-Acetyl-1-dehydro-testosteron (**1**). 500 mg Substanz wurden nach dem unter a) beschriebenen Verfahren umgesetzt. Man erhielt 245 mg einer Verbindung, die nach Smp., Mischprobe, spez. Drehung ($+32^\circ$) und IR.-Spektrum mit dem aus Keton **A**₁ (**4**) erhaltenen Produkt **14** identisch war.

17 β -Hydroxy-4-methyl- $\Delta^{1;3;5,10}$ -östratrien (**15**). 500 mg der *O*-Acetyl-Verbindung **14** wurden in 25 ml 0,5N methanolischer KOH-Lösung 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach der Aufarbeitung resultierten 420 mg Kristalle, Smp. 113–114° nach Umlösen aus Aceton-Hexan und Sublimation im Hochvakuum bei 100°. $[\alpha]_D = +62^\circ$ ($c = 0,72$). IR.-Spektrum (CHCl_3): $\nu_{\max} = 3630, 1585 \text{ cm}^{-1}$. Lit.-Angaben¹¹): Smp. 113–114°; $[\alpha]_D = +64^\circ$ (Dioxan).

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}$ Ber. C 84,39 H 9,69% Gef. C 84,04 H 9,80%

4-Methyl-17-oxo- $\Delta^{1;3;5,10}$ -östratrien (**16**). Eine Lösung von 400 mg des Alkohols **15** in 50 ml abs. Toluol und 10 ml Cyclohexanon wurde mit 500 mg Aluminiumisopropylat versetzt und 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde darauf in 2N H_2SO_4 gegossen und aufgearbeitet. Zur Entfernung des Cyclohexanons wurde das Rohprodukt einer Wasserdampfdestillation unterworfen und dann durch 4 g neutrales Al_2O_3 (Akt. II) filtriert. Es ergaben sich 296 mg einer Verbindung, Smp. 180–181° nach Kristallisation aus Äther-Methanol und Sublimation im Hochvakuum bei 150°. $[\alpha]_D = +150^\circ$ ($c = 1,0$). IR.-Spektrum (CHCl_3): $\nu_{\max} = 1735, 1587 \text{ cm}^{-1}$. Lit.-Angaben¹¹): Smp. 184,5–186°; $[\alpha]_D = +146^\circ$ (Dioxan).

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}$ Ber. C 85,02 H 9,01% Gef. C 84,53 H 8,99%

Dehydrierung von 4-Methyl-17-oxo- $\Delta^{1;3;5,10}$ -östratrien (**16**). 265 mg Substanz wurden mit derselben Menge 10-proz. Palladiumkohle gemischt und unter Stickstoff auf 350° erhitzt. Die sofort einsetzende Gasentwicklung kam nach wenigen Min. zum Stillstand. Extraktion des Gemisches mit Benzol und Filtration der Lösung durch 3 g neutrales Al_2O_3 (Akt. I) lieferte 194 mg Kristalle, Smp. 115° nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol und Sublimation im Hochvakuum bei 90° (105 mg).

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}$ Ber. C 92,26 H 7,74% Gef. C 92,25 H 7,86%

Das Produkt wurde anhand der Mischprobe und des UV.-Spektrums [$\lambda_{\max} = 254, 262, 282, 292, 306 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,63, 4,85, 4,20, 4,18, 4,34$] mit authentischem 1-Äthyl-2,8-dimethylphenanthren (**17**)¹² identifiziert.

1,3,5-Trinitrobenzolat von **17**. Das bei 164–165° schmelzende Derivat schied sich beim Abkühlen einer heissen Lösung von **17** in methanolischem 1,3,5-Trinitrobenzol in Nadeln aus. Nach Smp. und Mischprobe war die Verbindung mit einem aus authentischem 1-Äthyl-2,8-dimethylphenanthren (**17**) bereiteten Präparat identisch.

D. Umsetzungen mit Keton **A**₂ (**18**)

Tetrahydro-keton-**A**₂ (**19**). Die Hydrierung von 6 mg Keton **A**₂ (**18**) in äthanolischer Lösung in Gegenwart von 5-proz. Palladiumkohle-Katalysator führte nach Aufnahme von 2 Mol. H_2 zu einem Produkt, das nach dreimaliger Kristallisation aus Aceton-Hexan bei 109–112° schmolz und gegen Tetranitromethan gesättigt war. IR.-Spektrum (KBr): $\nu_{\max} = 1736, 1700, 1250 \text{ cm}^{-1}$.

Maleinsäureanhydrid-Addukt von Keton **A**₂ (**20**). Eine Lösung von 24 mg Keton **A**₂ (**18**) und 55 mg frisch subl. Maleinsäureanhydrid in 6 ml abs. Xylol wurde 17 Std. zum Sieden erhitzt und darauf im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der Rückstand wurde im Hochvakuum bei 70° von überschüssigem Maleinsäureanhydrid befreit und wog nach 3 Std. 40 mg. Er enthielt nach Dünnschichtchromatogramm [Fließmittel: Hexan-Aceton-(4:1)] kein Ausgangsmaterial mehr. Bei der Chromatographie an 4 g Silicagel erhielt man mit Benzol-Äther-(20:1) bis -(9:1)-Gemischen 26 mg Kristalle, Smp. 239–240° nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton-Hexan (19 mg). $[\alpha]_D = -58^\circ$ ($c = 0,58$). UV.-Spektrum: Endabsorption bei 210 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,34$). IR.-Spektrum (CHCl_3): $\nu_{\max} = 1870, 1845$ (Schulter), 1785, 1721, 1649, 1255, 832 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (5% in CDCl_3): $\delta = 0,81/\text{s}$ (3) CH_3 -18; $1,82/\text{d}/J = 1,6 \text{ Hz}$ (3) CH_3 -19; $2,03/\text{s}$ (3) 17- OCOCH_3 ; ca. 4,6/b (1) CH-17; ca. 6,2/m (1) γ -CH (Fig. 3).

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_6$ Ber. C 70,40 H 7,09% Gef. C 70,36 H 7,11%

Benzalverbindung von Keton **A**₂ (**21**). 62 mg Keton **A**₂ (**18**) und 1,4 ml frisch dest. Benzaldehyd wurden 6 Tage bei Zimmertemperatur in 20 ml 1N methanolischer KOH-Lösung gehalten. Man goss darauf die Reaktionslösung auf Wasser und extrahierte mit Äther. Die organische Phase

wurde mit 2N NaHSO_3 - und ges. NaHCO_3 -Lösung sowie mit Wasser gewaschen. Es resultierten 133 mg eines noch stark mit Benzaldehyd verunreinigten Öls, aus welchem durch Chromatographie an neutralem Al_2O_3 (Akt. III) und Elution mit Benzol-Äther-(4:1)-Gemisch 35 mg gelbe Kristalle (17-Desacetyl-Derivat von **21**) isoliert werden konnten, die nach Dünnschichtchromatogramm [Fließmittel: Hexan-Aceton-(3:1)] einheitlich waren. UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max}} = 331$, 243 μ ($\log \epsilon = 4,29$, 3,98), Endabsorption bei 210 μ ($\log \epsilon = 4,16$).

Das Produkt wurde über Nacht in 7 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch bei Zimmertemperatur acetyliert, das Gemisch darauf mit 5 ml Methanol versetzt und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Chromatographie des Rückstandes (37 mg) an neutralem Al_2O_3 ergab mit Benzol 12 mg gelbe Kristalle. UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max}} = 243$, 331 μ ($\log \epsilon = 3,98$, 4,29), Endabsorption bei 210 μ ($\log \epsilon = 4,16$). NMR.-Spektrum (3% in CDCl_3): $\delta =$ u. a. 0,76/s (3) CH_3 -18; 2,01/s (3) 17- OCOCH_3 .

Behandlung von Keton A_2 (18) mit Schwefelsäure in Acetanhydrid. Zu einer Lösung von 17 mg Keton A_2 (18) in 0,27 ml Acetanhydrid wurde unter Kühlung ein Gemisch von 8,4 mg konz. H_2SO_4 und 0,14 ml Acetanhydrid gegeben und das Reaktionsgemisch 4 Std. im Dunkeln bei Zimmertemperatur stehengelassen. Der Ätherextrakt der auf Eis gegossenen Lösung enthielt 16 mg, Smp. 150–151° nach Umlösen aus Aceton-Hexan (13 mg); nach Mischprobe, spez. Drehung und IR.-Spektrum identisch mit *O*-Acetyl-phenol B_4 (59).

E. Umsetzungen mit Keton A_3 (23)

Dihydro-ke-ton- A_3 (25). Die Hydrierung von Keton A_3 (23) in Äthanol-Lösung in Gegenwart von 5-proz. Palladiumkohle-Katalysator lieferte nach Aufnahme von 1 Mol. H_2 ein gegen Tetranitromethan gesättigtes Präparat vom Smp. 164–165° nach dreimaliger Kristallisation aus Aceton-Hexan. $[\alpha]_D = +37^\circ$ ($c = 0,82$). UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max}} = 212$ μ ($\log \epsilon = 3,78$). IR.-Spektrum: $\nu_{\text{max}} = 1730$, 1712, 1255 cm^{-1} (KBr); $\nu_{\text{max}} = 1720$, 1707, 1260 cm^{-1} (CHCl_3); NMR.-Spektrum (13% in CDCl_3): $\delta = 0,78/s$ (3) CH_3 -18; 1,18/s (3) CH_3 -19; 2,03/s (3) 17- OCOCH_3 ; ca. 4,6/b (1) CH-17. Rotationsdispersion²¹): $\alpha_{300\mu} = +10000^\circ$, $\alpha_{310\mu} = +12100^\circ$, $\alpha_{340\mu} = +2300^\circ$, $\alpha_{400\mu} = +400^\circ$, $\alpha_{500\mu} = +200^\circ$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3$ Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 76,24 H 9,12%

Aldehydösäure 26. In eine Lösung von 300 mg Keton A_3 (23) in 30 ml Essigester wurde bei –45° während 40 Min. O_3 (ca. 30 mg/Min.) eingeleitet. Nach dem Einengen der Reaktionslösung im Vakuum auf $\frac{1}{2}$ Volumen wurden 20 ml Wasser zugefügt und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung ergab 262 mg NaHCO_3 -lösliche Anteile, die an der 100fachen Menge Silicagel chromatographiert wurden. Dabei eluierte Benzol-Äther-(50:1)-Gemisch 144 mg Kristalle, die nach zweimaligem Umlösen aus Aceton-Isopropyläther bei 185–186° (Zers.) schmolzen. $[\alpha]_D = +126^\circ$ ($c = 0,61$). $\text{pK}_{\text{MCS}}^* = 7,65$. Äquivalentgewicht: ber. 348, gef. 345. IR.-Spektrum (Nujol): $\nu_{\text{max}} = 3320$, 2700 (schwach), 1755–1770 (Schulter), 1735, 1242 cm^{-1} .

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_5$ Ber. C 68,94 H 8,10% Gef. C 68,94 H 8,22%

Oxydation der Aldehydösäure 26. 35 mg Aldehydösäure **26** wurden in 5 ml Eisessig gelöst und mit 50 mg $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 5 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die Aufarbeitung lieferte 17 mg Kristalle eines neutralen Produktes und 16 mg eines kristallinen, NaHCO_3 -löslichen Anteils.

Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Hexan schmolz die neutrale Verbindung (*Anhydrid 28*) bei 197–198°. $[\alpha]_D = +83^\circ$ ($c = 1,02$). IR.-Spektrum (KBr): $\nu_{\text{max}} = 1850$, 1775, 1728, 1250 cm^{-1} .

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_5$ Ber. C 69,34 H 7,57% Gef. C 69,60 H 7,45%

Die sauren Anteile (*Dicarbonsäure 27*) schmolzen nach Umlösen aus Aceton-Isopropyläther bei 201–203° (Zers.). $[\alpha]_D = +70^\circ$ ($c = 0,75$). $\text{pK}_{\text{MCS}}^* = 4,16$. Äquivalentgewicht: ber. 364, gef. 350. IR.-Spektrum (KBr): $\nu_{\text{max}} = 1723$, 1690, 1240 cm^{-1} .

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_6$ Ber. C 65,91 H 7,74% Gef. C 66,58 H 8,14%

Durch kurzes Erhitzen auf 200° lässt sich die Dicarbonsäure **27** in das Anhydrid **28** umwandeln.

Hydroxymethylen-Verbindung 29. In eine Lösung von 5,0 g Dihydro-ke-ton A_3 (25) und 60 ml Äthylformiat in 500 ml abs. Benzol, die mittels eines Vibrators kräftig durchgerührt wurde, gab man unter Stickstoff portionenweise 6 g NaH zu. Nach 14 stdg. Vibrieren bei Zimmertemperatur wurde das überschüssige NaH durch Zugabe von 20 ml Methanol zerstört, das Gemisch

in Äther aufgenommen und auf Eis gegossen. Die Ätherschicht wurde mit eiskalter 2N NaOH extrahiert und die wässrige Phase mit HCl schwach angesäuert. Die mit Äther ausgeschüttelte kristalline *Hydroxymethylen-Verbindung* **29** (4,65 g) schmolz nach dreimaligem Umlösen aus Methanol bei 218–219°. FeCl₃-Probe positiv. $[\alpha]_D = +58^\circ$ ($c = 1,27$ in C₂H₅OH). UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 306$ (Schulter), 273 m μ ($\log \epsilon = 3,64, 4,16$). Endabsorption bei 210 m μ ($\log \epsilon = 3,62$). IR.-Spektrum (Nujol): $\nu_{max} = 3150\text{--}2650$ (breit), 1695, 1620, 1605 cm⁻¹.

C₂₀H₂₈O₃ Ber. C 75,91 H 8,92% Gef. C 75,89 H 8,88%

Hydroxy-dicarbonssäure **30**. 1 g Hydroxymethylen-Verbindung **29** wurde in 100 ml 2N NaOH gelöst, 70 ml Methanol und 25 ml 30-proz. Wasserstoffperoxid zugefügt und die Lösung über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die eiskühlte Lösung wurde darauf mit 50-proz. H₂SO₄ schwach angesäuert und mit Wasser auf 1 l verdünnt. Die als weisser Niederschlag ausfallende Säure wurde mit Äther ausgeschüttelt und aus der organischen Lösung mit 2N Na₂CO₃-Lösung ausgezogen. Durch vorsichtiges, schwaches Ansäuern des Na₂CO₃-Auszugs mit eiskalter, 50-proz. H₂SO₄ wurde ein weisser, kristalliner Niederschlag ausgefällt, der sofort in Äther aufgenommen und neutral gewaschen wurde. Es resultierten 920 mg Kristalle vom Smp. 257° nach dreimaligem Umlösen aus Äther. $[\alpha]_D = +70^\circ$ ($c = 0,90$). pK_{MCS} = 6,57, 9,93. UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 215$ m μ ($\log \epsilon = 2,81$). IR.-Spektrum (CHCl₃): $\nu_{max} = 3350, 3190, 1712, 1680$ cm⁻¹.

C₁₉H₂₈O₅ Ber. C 67,83 H 8,39% Gef. C 67,61 H 8,42%

Hydroxy-dicarbonssäure-dimethylester **31**. In eine Lösung von 4,58 g Dicarbonssäure **30** in 1 l Aceton wurde unter Eiskühlung frisch dest. CH₂N₂ eingetropft und die gelbe Lösung über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels resultierte ein Öl, das in Ätherlösung durch die 15 fache Menge neutrales Al₂O₃ (Akt. III) filtriert wurde (5,05 g farbloses Öl). UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 214$ m μ ($\log \epsilon = 2,95$). IR.-Spektrum (CHCl₃): $\nu_{max} = 3630, 1725$ cm⁻¹. NMR.-Spektrum (9% in CDCl₃): $\delta = 0,78/s$ (3) CH₃-18; 1,23/s (3) CH₃-19; 2,73 + 2,99/2d/J = 17,3 Hz (1:1) CH₂-4⁵¹; 3,64 + 3,67/2s (6) 2- und 3-OCH₃⁵¹; ca. 3,6/b (1) CH-17.

Ungesättigter Hydroxy-dicarbonssäure-dimethylester **32**. 2,80 g des öligen Dicarbonssäure-dimethylesters **31** wurden in 45 ml abs. Methanol gelöst und nach Zugabe von 2,24 g Natriumäthylat erst 3 Std. auf Siedetemperatur erhitzt und darauf über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die eiskühlte Lösung wurde mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Man erhielt 1,2 g neutrale, ölige Anteile. Die wässrige, alkalische Phase wurde mit 50-proz. H₂SO₄ angesäuert und wieder mit Äther ausgezogen. Es resultierten 1,5 g saure Anteile, die in Aceton-Lösung mit CH₂N₂ verestert wurden. Das so erhaltene Rohprodukt wurde zusammen mit den zuerst erhaltenen neutralen Anteilen an der 30fachen Menge neutralem Al₂O₃ (Akt. III) chromatographiert. Mit Benzol und Äther wurden 2,515 g Kristalle eluiert, Smp. 116–117° nach dreimaligem Umlösen aus Aceton-Hexan. Tetranitromethan-Probe: gelb. $[\alpha]_D = +38^\circ$ ($c = 0,77$). UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 224$ m μ ($\log \epsilon = 4,14$). IR.-Spektrum (CHCl₃): $\nu_{max} = 3620, 1715\text{--}1720, 1637$ cm⁻¹. NMR.-Spektrum (12% in CDCl₃): $\delta = 0,77/s$ (3) CH₃-18; 1,25/s (3) CH₃-19; 2,68 + 2,92/2d/J = 13,5 Hz (1+1) CH₂-1⁵¹; 3,58 + 3,68/2s (3+3) 2- und 3-OCH₃⁵¹; ca. 3,6/b (1) CH-17; 5,69/s (1) CH-4⁵¹).

C₂₁H₃₂O₅ Ber. C 69,20 H 8,85% Gef. C 69,08 H 8,90%

Ungesättigter Acetoxy-dicarbonssäure-dimethylester **33**. 750 mg des Dimethylester **32** wurden 6½ Std. bei Zimmertemperatur in 15 ml Pyridin-Acetonhydrid-(1:1)-Gemisch acetyliert. Das resultierende Rohprodukt (890 mg) wurde an der 30fachen Menge neutralem Al₂O₃ (Akt. II) chromatographiert und dabei mit Petroläther-Benzol-(3:1)-Gemisch, Benzol und Benzol-Äther-(9:1)-Gemisch 788 mg Kristalle erhalten, vom Smp. 68–69° (nach dreimaliger Kristallisation aus Pentan; 555 mg). $[\alpha]_D = +40^\circ$ ($c = 0,84$). UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 223,5$ m μ ($\log \epsilon = 4,21$). IR.-Spektrum (CHCl₃): $\nu_{max} = 1725, 1638, 1260$ cm⁻¹. NMR.-Spektrum (11% in CDCl₃): $\delta = 0,81/s$ (3) CH-18; 1,24/s (3) CH₃-19; 2,03/s (3) 17-OCOCH₃; 2,32 + 2,89/2d/J = 13,5 Hz (1+1) CH₂-1⁵¹; 3,56 + 3,67/2s (3+3) 2- und 3-OCH₃⁵¹; ca. 4,6/b (1) CH-17; 5,67/s (1) CH-4⁵¹).

C₂₃H₃₄O₆ Ber. C 67,95 H 8,43% Gef. C 68,05 H 8,46%

⁵¹) Die Numerierung folgt hier der für Steroide üblichen Konvention.

Acetoxy-keto-carbonsäure-methylester 34. 500 mg ungesättigter Acetoxy-dicarbonsäure-dimethylester **33** wurden bei -80° in 50 ml Essigester ozonisiert. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum stark eingeeengt, mit 100 ml Wasser versetzt und 1 Std. zum Sieden erhitzt. Man erhielt nach der Aufarbeitung 386 mg eines neutralen Öls, aus dem chromatographisch (30fache Menge neutrales Al_2O_3 , Akt. II) mit Petroläther-Benzol-(1:1)- und Benzol-Äther-(9:1)-Gemischen 211 mg Kristalle abgetrennt werden konnten; Smp. $134-135^{\circ}$ nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton-Hexan (195 mg). $[\alpha]_D = +4^{\circ}$ ($c = 0,80$). IR.-Spektrum (CHCl_3): $\nu_{\max} = 1700-1745$, 1255 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (10% in CDCl_3): $\delta = 0,84/s$ (3) CH_3 -18; $1,11/s$ (3) CH_3 -19; $2,04/s$ (3) 17-OCOCH_3 ; $2,46+2$, $97/2d/J = 14 \text{ Hz}$ (1+1) CH_2 -1⁵¹; $3,60/s$ (3) 2-OCH_3 ⁵¹; ca. $4,6/b$ (1) CH-17. $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_5$ Ber. C 68,54 H 8,63% Gef. C 68,57 H 8,73%

Hydroxy-keto-carbonsäure 35. 217 mg Acetoxy-keto-carbonsäure-methylester **34** wurden 2 Std. mit 12 ml siedender 5-proz. methanolischer KOH-Lösung behandelt. Die Reaktionslösung wurde auf Wasser gegossen, mit 50-proz. H_2SO_4 unter Eiskühlung angesäuert und mit Äther 204 mg Kristalle extrahiert. Smp. $191-192^{\circ}$ nach dreimaliger Kristallisation aus Aceton-Hexan (152 mg). $[\alpha]_D = -12^{\circ}$ ($c = 0,55$ in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). $pK_{\text{MCS}} = 7,22$. IR.-Spektrum (Nujol): $\nu_{\max} = 3440$, 3220 , 1746 , 1702 (Schulter) cm^{-1} .

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4$ Ber. C 69,36 H 8,90% Gef. C 69,34 H 8,93%

Acetoxy-keto-carbonsäure 36. 119 mg Hydroxy-keto-carbonsäure **35** wurden über Nacht bei Zimmertemperatur in je 1,2 ml Acetanhydrid und Pyridin acetyliert. Das resultierende Rohprodukt wurde dreimal aus Aceton-Hexan umkristallisiert. Smp. $177-178^{\circ}$ (82 mg). $[\alpha]_D = -45^{\circ}$ ($c = 0,63$). $pK_{\text{MCS}} = 7,05$. IR.-Spektrum (CHCl_3): $\nu_{\max} = 3600$, 1765 , 1723 , ca. 1705 (leichte Schulter), 1260 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (9% in CDCl_3): $\delta = 0,83/s$ (3) CH_3 -18; $1,17/s$ (3) CH_3 -19; $2,04/s$ (3) 17-OCOCH_3 ; $2,27+2,82/2d/J = 16 \text{ Hz}$ (1+1) CH_2 -1⁵¹; ca. $4,6/b$ (1) CH-17.

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_5$ Ber. C 67,83 H 8,39% Gef. C 67,82 H 8,42%

Behandlung der Acetoxy-keto-carbonsäure 36 mit Natriumacetat in Acetanhydrid. 89 mg Substanz und 60 mg Natriumacetat wurden unter N_2 2 Std. mit 15 ml siedendem Acetanhydrid behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen, mit Äther extrahiert und die organische Phase mit NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen. Das kristalline Rohgemisch chromatographierte man an der 30fachen Menge neutralem Al_2O_3 (Akt. III), wobei mit Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch 39 mg kristallines *O*-Acetyl-enol- γ -lacton **38** eluiert wurden, Smp. $122-123^{\circ}$ nach einmaligem Umlösen aus Aceton-Hexan (30 mg) und Sublimation im Hochvakuum bei 120° . Tetranitromethan-Probe: gelb. $[\alpha]_D = -23^{\circ}$ ($c = 0,82$). UV.-Spektrum: Endabsorption bei $210 \text{ m}\mu$ ($\log \varepsilon = 3,67$). IR.-Spektrum (CHCl_3): $\nu_{\max} = 1802$, 1724 , 1699 , 1258 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (13% in CDCl_3): $\delta = 0,83/s$ (3) CH_3 -18; $1,27/s$ (3) CH_3 -19; $2,05/s$ (3) 17-OCOCH_3 ; $2,09+2,58/2d/J = 16 \text{ Hz}$ (1+1) CH_2 -1⁵¹; ca. $4,6/b$ (1) CH-17; ca. $5,35/b$ (1) CH-6 (Fig. 6).

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4$ Ber. C 71,67 H 8,23% Gef. C 71,81 H 8,09%

Mit Benzol und Benzol-Äther-(19:1)-Gemisch erhielt man 17 mg kristallines Di-*O*-Acetyl- γ -lactol **37**. Smp. nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton-Hexan (15 mg): $211-212^{\circ}$. $[\alpha]_D = -62^{\circ}$ ($c = 0,66$). IR.-Spektrum (CHCl_3): $\nu_{\max} = 1792$, 1770 , 1728 , 1260 , 1198 , 1169 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (8% in CDCl_3): $\delta = 0,81/s$ (3) CH_3 -18; $1,18/s$ (3) CH_3 -19; $2,04+2,10/2s$ (3+3) $5\text{- und }17\text{-OCOCH}_3$; $2,16+2,68/2d/J = 17 \text{ Hz}$ (1+1) CH_2 -1⁵¹; ca. $4,6/b$ (1) CH-17.

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_6$ Ber. C 66,64 H 7,99% Gef. C 66,72 H 7,93%

Hydroxy-keto-carbonsäure-methylester 39. – a) Aus Acetoxy-keto-carbonsäure-methylester **34**. 10 mg Substanz wurden 10 Std. bei Zimmertemperatur in 1 ml ges. methanolischer K_2CO_3 -Lösung belassen. Nach der üblichen Aufarbeitung resultierten 5 mg Öl, das nach Dünnschichtchromatogramm [Fließmittel: Hexan-Aceton-(3:1)] einheitlich war. IR.-Spektrum (CHCl_3): $\nu_{\max} = 3590$, 1730 , 1707 cm^{-1} .

b) Aus *O*-Acetyl-enol- γ -lacton **38**. Eine Lösung von 37 mg Substanz in 1,1 ml abs. Methanol wurde mit 1,7 ml einer Lösung von 87 mg Na in 25 ml abs. Methanol versetzt und unter N_2 $2\frac{1}{2}$ Std. zum Sieden erhitzt. Die Reaktionslösung wurde auf Eis gegossen, rasch mit Äther extrahiert und die organische Phase mit Eiswasser neutral gewaschen. Man erhielt 28 mg Öl, das nach Dünnschichtchromatogramm [Fließmittel: vgl. a)] und IR.-Spektrum mit dem unter a) erhaltenen Produkt identisch war.

Acetylierung des Hydroxy-keto-carbonsäure-methylesters 39. 28 mg Substanz wurden 6 Std. bei Zimmertemperatur mit je 1 ml Acetanhydrid und 1 ml Pyridin behandelt. Nach Zugabe von etwas Methanol wurde die Reaktionslösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Ätherlösung durch neutrales Al_2O_3 (Akt. III) filtriert. Nach Kristallisation des resultierenden Produktes aus Aceton-Hexan (27 mg) betrug der Smp. 133–134°. Nach Mischprobe und IR.-Spektrum lag *Acetoxy-keto-carbonsäure-methylester 34* vor.

F. Umsetzungen mit Keton A_4 (44)

Dihydro-keton- A_4 (45). Die Hydrierung von Keton A_4 (44) in äthanolischer Lösung in Gegenwart von 5-proz. Palladiumkohle-Katalysator lieferte nach Aufnahme von 1 Mol. H_2 ein gegen Tetranitromethan gesättigtes Präparat vom Smp. 156–157° (dreimal aus Aceton-Hexan umkristallisiert). $[\alpha]_{\text{D}} = -69^\circ$ ($c = 0,27$). IR.-Spektrum (KBr): $\nu_{\text{max}} = 1725, 1713, 1260 \text{ cm}^{-1}$. UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max}} = 212 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,68$).

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3$ Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 76,02 H 9,34%

Benzalverbindung von 17-Desacetyl-keton- A_4 (46). 50 mg Keton A_4 (44) wurden in 15 ml 1N methanolischer KOH-Lösung gelöst und mit 1 ml frisch destilliertem Benzaldehyd versetzt. Nach einer Reaktionsdauer von 24 Std. bei Zimmertemperatur wurde Wasser zugegeben, mit Äther ausgeschüttelt und die ätherische Lösung mit 2N NaHSO_3 -Lösung, ges. NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen. Das noch viel Benzaldehyd enthaltende Rohprodukt wurde an 6 g neutralem Al_2O_3 (Akt. III) chromatographiert, wobei mit Benzol und Benzol-Äther-(9:1)-Gemisch 42 mg Kristalle eluiert wurden, Smp. 196–197° nach dreimaligem Umlösen aus Aceton-Hexan (27 mg). $[\alpha]_{\text{D}} = +325^\circ$ ($c = 1,05$). UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max}} = 236, 337 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,94, 4,42$), Endabsorption bei 210 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,98$). IR.-Spektrum: $\nu_{\text{max}} = 3620, 1674, 1625, 1585, 1564 \text{ cm}^{-1}$. NMR.-Spektrum (6% in CDCl_3): $\delta = 0,76/s$ (3) CH_3 -18; $2,36/2 d/J = \text{ca. } 1,5 \text{ Hz}$ (1) + $2,63/d/J = 5 \text{ Hz}$ (1) Cyclopropylprotonen; ca. $3,7/b$ (1) CH-17; $5,64/d/J = \text{ca. } 1 \text{ Hz}$ (1) α -H; $7,11/s$ (2) Ph-CH=CH-; ca. $7,2$ – $7,7/b$ (5) arom. H.

$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_2$ Ber. C 83,38 H 8,07 C- CH_3 4,01% Gef. C 83,40 H 8,18 C- CH_3 2,24%

[vgl. Keton A_4 (44): C- CH_3 Ber. 13,74%, Gef. 10,93%]

Ketosäure 47. In eine Lösung von 150 mg Keton A_4 (44) in 30 ml Essigester wurde 40 Min. bei -45° ein O_3 -Strom (ca. 30 mg/Min.) eingeleitet. Nach dem Einengen der Lösung im Vakuum auf das halbe Volumen wurde sie mit 20 ml Wasser versetzt und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung ergab 130 mg NaHCO_3 -lösliche Anteile, die an 12 g Silicagel chromatographiert wurden. Man erhielt mit Benzol-Äther-(50:1)-Gemisch 72 mg Kristalle, die nach Umlösen aus Aceton-Hexan bei 132–133° schmolzen. $[\alpha]_{\text{D}} = +33^\circ$ ($c = 0,74$). $\text{pK}_{\text{MCS}} = 7,09$. Äquivalentgewicht: ber. 348, gef. 349. IR.-Spektrum (Nujol): $\nu_{\text{max}} = 3420, 1740$ – 1705 (breit), 1680, 1255 cm^{-1} .

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_5$ Ber. C 68,94 H 8,10% Gef. C 68,92 H 7,84%

O-Acetyl- γ -lactol 48. Man versetzte eine Lösung von 40 mg Ketosäure 47 in 8 ml Acetanhydrid mit 40 mg wasserfreiem Natriumacetat und erhitzte 90 Min. auf Siedetemperatur. Nach beendeter Reaktion goss man die Lösung auf Eiswasser und extrahierte mit Äther. Die in 2N Na_2CO_3 -Lösung unlöslichen Anteile wurden in Äther durch Silicagel filtriert, wobei man 39 mg Kristalle erhielt, Smp. 138–139° nach dreimaligem Umlösen aus Aceton-Hexan (16 mg). $[\alpha]_{\text{D}} = -45^\circ$ ($c = 0,93$). IR.-Spektrum (CHCl_3): $\nu_{\text{max}} = 1790, 1733, 1260 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_6$ Ber. C 67,67 H 7,74% Gef. C 67,73 H 7,63%

Enol- γ -lacton 49. 27 mg des O-Acetyl- γ -lactons 48 wurden zweimal im Hochvakuum bei 110–120° unter anfänglicher Zersetzung sublimiert. Das Pyrolysenprodukt (20 mg) schmolz bei 159–160°. Tetranitromethan-Probe: gelb. $[\alpha]_{\text{D}} = -103^\circ$ ($c = 0,98$). UV.-Spektrum: Endabsorption bei 210 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,88$). IR.-Spektrum (CHCl_3): $\nu_{\text{max}} = 1792, 1728, 1675, 1262 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{O}_4$ Ber. C 72,70 H 7,93% Gef. C 72,74 H 7,96%

G. Umsetzungen mit Phenol B_3 (50)

2,17-Diacetoxy-4-methyl- $\Delta^{1;3;5;10}$ -östratrien (51). Das durch Acetylierung von Phenol B_3 (50) in Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch bei Zimmertemperatur über Nacht bereitete Präparat schmolz nach dem Umlösen aus Aceton-Hexan bei 141–142°. $[\alpha]_{\text{D}} = +46^\circ$ ($c = 0,78$).

UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 269 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 2,78$), Endabsorption bei $208 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,15$). IR.-Spektrum (KBr): $\nu_{max} = 1766, 1732, 1603, 1255, 1195 \text{ cm}^{-1}$. Lit.-Angaben³⁸⁾: Smp. 129–130°.

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_4$ Ber. C 74,56 H 8,16% Gef. C 74,66 H 8,17%

2,17-Dihydroxy-4-methyl- $\Delta^{1:3;5,10}$ -östratrien (52). 500 mg Phenol **3**₈ (**50**) wurden 2 Std. in 25 ml 0,5 N methanolischer KOH-Lösung gekocht. Es resultierte ein Produkt, das nach Kristallisation aus Aceton-Hexan bei 247–248° schmolz. $[\alpha]_D = +73^\circ$ ($c = 0,68$ in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). IR.-Spektrum (CHCl_3): $\nu_{max} = 3410, 1612, 1597 \text{ cm}^{-1}$. Lit.-Angaben³⁸⁾: Smp. 248–250°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2$ Ber. C 79,68 H 9,15% Gef. C 79,41 H 9,02%

2-Hydroxy-4-methyl-17-oxo- $\Delta^{1:3;5,10}$ -östratrien (53). 350 mg des Hydroxyphenols **52** wurden in 50 ml abs. Toluol und 10 ml Cyclohexanon gelöst und nach Zusatz von 400 mg Aluminiumisopropylat 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Das abgekühlte Gemisch wurde auf 2 N H_2SO_4 gegossen und aufgearbeitet. Anschliessend entfernte man das Cyclohexanon mittels Wasserdampfdestillation und kristallisierte das Rohprodukt aus Aceton-Hexan um. Smp. 222–223° nach Sublimation im Hochvakuum bei 180°. $[\alpha]_D = +144^\circ$ ($c = 0,77$). IR.-Spektrum (CHCl_3): $\nu_{max} = 3600, 1732, 1610 \text{ cm}^{-1}$. Lit.-Angaben³⁸⁾: Smp. 224°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2$ Ber. C 80,24 H 8,51% Gef. C 79,84 H 8,43%

2-Methoxy-4-methyl-17-oxo- $\Delta^{1:3;5,10}$ -östratrien (54). Einer Lösung von 330 mg Ketophenol **53** in 10 ml Äthanol wurden in der Siedehitze abwechselungsweise in 2-ml-Portionen je 20 ml 50-proz. wässrige KOH-Lösung und $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ zugesetzt. Man erhielt ein Rohprodukt, das in Benzol durch 3 g neutrales Al_2O_3 (Akt. II) filtriert wurde. Es resultierten 310 mg eines aus Äther-Methanol kristallisierenden Präparates, das im Hochvakuum bei 100° sublimiert wurde. Smp. 132–133°. $[\alpha]_D = +159^\circ$ ($c = 0,80$). IR.-Spektrum (CHCl_3): $\nu_{max} = 1727, 1610, 1592 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2$ Ber. C 80,49 H 8,78% Gef. C 80,61 H 8,89%

2-Methoxy-4-methyl-17-oxo- $\Delta^{1:3;5,10;6;8,14\beta}$ -östrapentaen (55). Ein Gemisch von je 110 mg der Verbindung **54** und 10-proz. Palladiumkohle wurde 10 Min. unter N_2 auf 150° erhitzt. Extraktion mit Benzol lieferte 100 mg gelbes Öl, das an 4 g neutralem Al_2O_3 (Akt. I) chromatographiert wurde. Durch Elution mit Benzol erhielt man 49 mg Kristalle, die nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol und Sublimation im Hochvakuum bei 100° einen Smp. von 137° aufwiesen. $[\alpha]_D = +140^\circ$ ($c = 0,66$). UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 238, 286, 296, 320, 335 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,95, 3,87, 3,80, 3,36, 3,44$). IR.-Spektrum (CHCl_3): $\nu_{max} = 1732, 1620 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_2$ Ber. C 81,60 H 7,53% Gef. C 81,48 H 7,68%

6-Methoxy-1-äthyl-2,8-dimethyl-phenanthren (56). Eine Mischung von 200 mg der Verbindung **54** und 250 mg 10-proz. Palladiumkohle wurde 10 Min. unter N_2 auf 350° erhitzt, wobei eine stürmische Gasentwicklung zu beobachten war. Das mit Benzol extrahierte Öl wurde an 5 g neutralem Al_2O_3 (Akt. II) chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch isolierte man 88 mg Kristalle, die aus Methanol umgelöst und im Hochvakuum bei 100° sublimiert wurden. Smp. 125°. UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 264, 279, 300, 312, 356 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,76, 4,39, 4,12, 4,16, 3,25, 3,24$).

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}$ Ber. C 86,32 H 7,62% Gef. C 86,16 H 7,66%

Überführung von 56 in 1-Äthyl-2,8-dimethyl-phenanthren (17). 1,2 g Pyridin-hydrochlorid wurden im Ölbad geschmolzen und durch Erhitzen auf 190° getrocknet. Nach dem unter Feuchtigkeitsschluss erfolgten Abkühlen wurden 45 mg des Methoxyphenanthrens **56** zugesetzt und das Gemisch $2\frac{1}{2}$ Std. auf 210–220° erhitzt. Die abgekühlte Schmelze wurde in Wasser aufgenommen und aufgearbeitet. Es resultierten 40 mg eines kristallinen Phenanthrols (**57**), das direkt mit 60 mg Zn-Staub, 60 mg NaCl und 300 mg ZnCl_2 gemischt und bei 210° geschmolzen wurde. Die Schmelze wurde unter Rühren 15 Min. bei 280° gehalten, dann abgekühlt, mit 2 N HCl versetzt und aufgearbeitet. Man filtrierte das Rohprodukt in Petroläther-Lösung durch 200 mg neutrales Al_2O_3 (Akt. II) und erhielt so nach Umlösen aus Methanol Kristalle vom Smp. 114–115°, die nach Mischprobe und UV.-Spektrum mit authentischem 1-Äthyl-2,8-dimethyl-phenanthren (**17**)¹²⁾ identifiziert wurden. Ebenso stimmte das 1,3,5-Trinitrobenzolat des Reduktionsproduktes nach Smp. (164–165°) und Mischprobe mit dem Derivat aus **17** überein.

H. Umsetzungen mit Phenol **B₄** (58)

4,17β-Diacetoxy-2-methyl-Δ^{1;3;5,10}-östratrien (59). Das durch Acetylierung von Phenol **B₄** (58) in Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch bei Zimmertemperatur über Nacht bereitete Präparat schmolz nach dreimaligem Umlösen aus Aceton-Hexan bei 150–151°. $[\alpha]_D = +54^\circ$ ($c = 0,65$). UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 268 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 2,80$), Endabsorption bei 207 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,10$). IR.-Spektrum (KBr): $\nu_{max} = 1766, 1729, 1618, 1571, 1240, 1205 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_4$ Ber. C 74,56 H 8,16% Gef. C 74,44 H 8,33%

4,17β-Dihydroxy-2-methyl-Δ^{1;3;5,10}-östratrien (60). 370 mg Phenol **B₄** (58) wurden 2 Std. in 20 ml 0,5N methanolischer Lösung unter Rückfluss gekocht. Die nach der Aufarbeitung aus Aceton-Petroläther anfallenden Kristalle schmolzen bei 152°. $[\alpha]_D = +77^\circ$ ($c = 0,71$). IR.-Spektrum (Nujol): $\nu_{max} = 3507, 1618, 1589 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2$ Ber. C 79,68 H 9,15% Gef. C 79,26 H 9,18%

4-Hydroxy-2-methyl-17-oxo-Δ^{1;3;5,10}-östratrien (61). 290 mg der Dihydroxyverbindung 60 wurden in 38 ml abs. Toluol und 9 ml Cyclohexan gelöst, 400 mg Aluminiumisopropylat zugegeben und das Gemisch 4 Std. zum Sieden erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wurde auf 2N H_2SO_4 gegossen und aufgearbeitet. Anschliessend entfernte man das Cyclohexan mittels Wasserdampfdestillation und kristallisierte das Rohprodukt aus Aceton-Hexan um. Smp. 221–224°. $[\alpha]_D = +166^\circ$ ($c = 0,73$). IR.-Spektrum (CHCl_3): $\nu_{max} = 3612, 1728, 1618, 1584 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2$ Ber. C 80,24 H 8,51% Gef. C 80,24 H 8,55%

4-Methoxy-2-methyl-17-oxo-Δ^{1;3;5,10}-östratrien (62). Eine Lösung von 240 mg Ketophenol 61 in 10 ml Äthanol wurde in der Siedehitze abwechselungsweise mit 2-ml-Portionen von je 15 ml 50-proz. wässriger KOH-Lösung und $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ versetzt. Das resultierende Rohprodukt schmolz nach Filtration durch neutrales Al_2O_3 (Akt. II) in Benzol-Lösung und Kristallisation aus Methanol bei 145°. $[\alpha]_D = +157^\circ$ ($c = 1,25$). IR.-Spektrum (CHCl_3): $\nu_{max} = 1730, 1614, 1584 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2$ Ber. C 80,49 H 8,78% Gef. C 80,52 H 8,74%

Dehydrierung von 4-Methoxy-2-methyl-17-oxo-Δ^{1;3;5,10}-östratrien (62). 83 mg der Verbindung 62 wurden mit 103 mg 10-proz. Palladiumkohle vermengt und das Gemisch unter N_2 15 Min. auf 312° erhitzt. Durch Extraktion mit heissem Benzol erhielt man 73 mg eines farblosen Öls, das an 2,5 g neutralem Al_2O_3 (Akt. II) chromatographiert wurde. Mit Petroläther-Benzol-(10:1)-Gemisch wurden zunächst 10 mg kristallines *8-Methoxy-1-äthyl-2,6-dimethyl-phenanthren* (63) eluiert, das nach Umlösen aus Methanol und Sublimation im Hochvakuum bei 130–131° schmolz. UV.-Spektrum: Endabsorption bei 222 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,12$); $\lambda_{max} = 259, 300, 312, 338, 346, 354 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,20, 3,69, 3,71, 2,83, 2,48, 2,82$). IR.-Spektrum (CHCl_3): $\nu_{max} = 1618, 1600, 1266 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}$ Ber. C 86,32 H 7,63% Gef. C 86,22 H 7,73%

Beim weiteren Eluieren mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch isolierte man 14 mg einer zweiten kristallinen Verbindung, die nach Umlösen aus Äther-Methanol bei 125° schmolz. Durch Mischprobe und Vergleich der spez. Drehung ($[\alpha]_D = +150^\circ$) und der UV.- und IR.-Spektren konnte das Präparat als das weiter unten beschriebene *4-Methoxy-2-methyl-17-oxo-Δ^{1;3;5,10;6;8-14β}-östrapentaen* (64) identifiziert werden.

2α-Methyl-19-nor-testosteron (66). Eine Lösung von 1,94 g 19-Nor-testosteron (65)³⁷ in 60 ml abs. Benzol wurde nach Zugabe von 2 ml Diäthylloxalat und 1,4 g NaH 24 Std. bei Zimmertemperatur vibriert. Nach Zerstörung des überschüssigen NaH mit wenig Methanol wurden je 200 ml Wasser und Äther hinzugefügt und die organische Phase zweimal mit je 50 ml eiskalter verd. NaOH ausgeschüttelt. Die vereinigten wässrigen Extrakte wurden mit verd. H_2SO_4 angesäuert und mit Äther extrahiert. Es resultierten 2,20 g des öligen *2-Äthoxalyl-Derivates* von 65.

Zur Methylierung wurde das rohe Produkt in 50 ml abs. Aceton gelöst und mit 2,2 g wasserfreiem K_2CO_3 und 10 ml CH_3J 24 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz weiterer 0,6 g K_2CO_3 und 3 ml CH_3J wurde nochmals 24 Std. gekocht. Darauf verdünnte man das Reaktionsgemisch mit Wasser und erhielt nach der Aufarbeitung 1,8 g amorphes *2-Äthoxalyl-2-methyl-19-nor-testosteron*.

Nach sorgfältiger Trocknung wurde dieses rohe Derivat zu einer Lösung von 0,5 g Na in 50 ml abs. Äthanol hinzugefügt und die Reaktionslösung 3 Tage bei Zimmertemperatur unter N_2 stehengelassen. Man dampfte darauf das Lösungsmittel weitgehend im Vakuum ein, nahm den

Rückstand in Äther und Wasser auf und wusch die organische Phase mit 2N wässriger NaOH-Lösung. Es fielen so 1,1 g eines neutralen Rohproduktes an, das an der 28fachen Menge neutralem Al_2O_3 (Akt. II) chromatographiert wurde. Mit Benzol wurden 0,8 g Kristalle eluiert, die nach zweimaligem Umlösen aus Äther-Hexan bei 173° schmolzen. $[\alpha]_D^{20} = +88^\circ$ ($c = 0,89$). UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max}} = 241 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,17$). IR.-Spektrum (CHCl_3): $\nu_{\text{max}} = 3630, 1666, 1625 \text{ cm}^{-1}$. Lit.-Angaben⁵⁹⁾: Smp. 176–178°, $[\alpha]_D^{20} = +93^\circ$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2$ Ber. C 79,12 H 9,79% Gef. C 78,94 H 9,75%

17 β -Hydroxy-2 α -methyl- Δ^4 -19-nor-androsten (68). 1,21 g des Hydroxyketons 66 wurden in 9 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 0,62 ml Äthylen-dithioglykol und 0,62 ml BF_3 -Ätherat 20 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann wurde das Gemisch in Äther aufgenommen, die organische Phase mit verd. Na_2CO_3 -Lösung gewaschen und aufgearbeitet. Man erhielt 1,65 g öliges Thioketal 67.

Zu einer Suspension dieses Thioketals (1,65 g) in 20 ml abs. Äther und 75 ml flüssigem NH_3 wurde unter kräftigem Vibrieren während 10 Min. 1,65 g Na in kleinen Stücken hinzugefügt. Nach weiterem Vibrieren während 45 Min. wurde das überschüssige Na durch Zusatz von 4 ml Äthanol zerstört und das NH_3 bei Zimmertemperatur verdampft. Der Rückstand wurde in Äther und Wasser aufgenommen und aufgearbeitet. Man erhielt 1,08 g Rohprodukt, aus welchem durch Chromatographie an der 25fachen Menge neutralem Al_2O_3 (Akt. II) 1,00 g Kristalle abgetrennt werden konnten, Smp. 106° nach einmaligem Umlösen aus Methanol-Wasser und Sublimation im Hochvakuum bei 90°. $[\alpha]_D^{20} = +45^\circ$ ($c = 0,48$). IR.-Spektrum (CHCl_3): $\nu_{\text{max}} = 3640 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}$ Ber. C 83,15 H 11,02% Gef. C 83,19 H 11,00%

4,17-Dioxo-2 α -methyl-19-nor-5 α -androstan (70). Eine Lösung von 0,34 g LiAlH_4 in 30 ml abs. Äther wurde während 10 Min. langsam zu einer unter N_2 gehaltenen, kräftig gerührten Lösung getropft, die aus 0,7 g ungesättigtem Alkohol 68 und 1,05 ml BF_3 -Ätherat in 30 ml Äther bestand. Das Rühren wurde noch 45 Min. fortgesetzt, anschliessend das überschüssige LiAlH_4 durch Zugabe von ges. Na_2SO_4 -Lösung zerstört, das Reaktionsgemisch in Äther aufgenommen und die über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknete Lösung eingedampft. Der Rückstand wurde in 30 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 30 ml einer 2M methanolischen KOH-Lösung sowie von 4 ml 30-proz. H_2O_2 -Lösung 2 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Äther aufgenommen und nach der Aufarbeitung 0,73 g eines kristallinen Gemisches der diastereomeren Dihydroxy-Verbindungen (vgl. 69) vom Smp. 129–135° erhalten.

Das Gemisch wurde ohne weitere Reinigung in 35 ml Eisessig gelöst, mit einer Lösung von 0,6 g CrO_3 in 60 ml 90-proz. Essigsäure versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 570 mg Rohprodukt, das an der 25fachen Menge neutralem Al_2O_3 (Akt. II) chromatographiert wurde. Mit Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch und Benzol wurden 0,50 g Kristalle eluiert, Smp. 171–173° nach zweimaligem Umlösen aus Äther-Hexan und Sublimation im Hochvakuum bei 160°. $[\alpha]_D^{20} = +121^\circ$ ($c = 1,24$). IR.-Spektrum (CHCl_3): $\nu_{\text{max}} = 1735, 1708 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2$ Ber. C 79,12 H 9,79% Gef. C 79,05 H 9,81%

4-Methoxy-2-methyl-17-oxo- $\Delta^{1;3;5;10;6;8}$ -14 β -östrapentaen (64). 260 mg des Diketons 70 wurden mit 405 mg 10-proz. Palladiumkohle vermengt und unter N_2 13 Min. auf 350° erhitzt. Durch Extraktion mit heissem Benzol erhielt man 155 mg Kristalle, die an der 100fachen Menge saurem Silicagel⁵²⁾ chromatographiert wurden. Mit Benzol wurden 88 mg amorphes 4-Hydroxy-2-methyl-17-oxo- $\Delta^{1;3;5;10;6;8}$ -14 β -östrapentaen [$\lambda_{\text{max}} = 300, 314, 330 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,59, 3,45, 3,27$); $\nu_{\text{max}} = 3240, 1715$ (breit), 1635, 1610, 1580 cm^{-1} (Nujol)] eluiert.

Zur Methylierung wurden 55 mg dieses rohen Ketophenols in 4 ml Äthanol gelöst und bei Siedetemperatur abwechselungsweise mit je 5 0,9-ml-Portionen 40-proz. KOH-Lösung und $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ versetzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 48 mg eines roten Öls, das an 1,5 g neutralem Al_2O_3 (Akt. II) chromatographiert wurde. Mit Petroläther-Benzol-(3:1)-Gemisch wurden 11 mg Kristalle eluiert, die nach Umkristallisieren aus Äther-Methanol bei 125° schmol-

⁵²⁾ Vgl. H. BROCKMANN & H. MUXFELDT, Chem. Ber. 89, 1379 (vgl. 1393) (1956).

zen. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 120° sublimiert. $[\alpha]_D = +146^\circ$ ($c = 0,41$). UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 233, 296 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,90, 3,90$). IR.-Spektrum (CHCl_3): $\nu_{max} = 1735, 1632, 1610, 1585 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_2$ Ber. C 81,60 H 7,53% Gef. C 81,53 H 7,64%

I. Zum Abbau von Testosteron zum O-Acetyl-enol- γ -lacton 40

Die inzwischen von ATWATER²⁷⁾ beschriebene Verbindung **40** wurde, ausgehend von 2-Formyltestosteron⁵³⁾, auf dem folgenden Weg hergestellt:

17 β -Acetoxy- Δ^4 -2,3-seco-androsten-2,3-disäure-dimethylester. 3 g Formyltestosteron wurden über Nacht bei Zimmertemperatur in 300 ml 2N NaOH und 75 ml 30-proz. H_2O_2 gehalten. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden im sauren Teil 2,5 g rohe Kristalle der *17 β -Hydroxy- Δ^4 -2,3-seco-androsten-2,3-disäure*⁵³⁾ erhalten.

Das gesamte Rohprodukt wurde direkt in 500 ml Aceton gelöst und mit Diazomethan über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach dem Eindampfen der Lösung wurde der Rückstand in Ätherlösung durch die 10fache Menge neutrales Al_2O_3 (Akt. III) filtriert. Man erhielt 3,03 g rohen, kristallinen *17 β -Hydroxy- Δ^4 -2,3-seco-androsten-2,3-disäure-dimethylester*⁵⁴⁾.

Nach der direkten Acetylierung des rohen Kristallisates in je 30 ml Pyridin und Acetanhydrid wurde das angefallene Produkt an 100 g neutralem Al_2O_3 (Akt. II) chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol-(4:1 und 1:1)-Gemisch und mit Benzol wurden 1,455 g kristalliner *17 β -Acetoxy- Δ^4 -2,3-seco-androsten-2,3-disäure-dimethylester* eluiert. Smp. nach dreimaliger Kristallisation aus Aceton-Hexan: 111–111,5°. Die Mischprobe mit dem 10 α -Epimeren **33** zeigte Depression des Smp. $[\alpha]_D = +79^\circ$ ($c = 0,54$). UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 223,5 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,10$). IR.-Spektrum (CHCl_3): $\nu_{max} = 1721, 1638, 1260 \text{ cm}^{-1}$. NMR.-Spektrum (9% in CDCl_3): $\delta = 0,83/s$ (3) CH_3 -18; 1,18/s (3) CH_3 -19; 2,04/s (2) 17-OCOCH_3 ; 2,59/s (2) CH_2 -1; 3,68/s (6) 2- und 3- OCH_3 ; ca. 4,6/b (1) CH-7; 5,74/breites s (1) CH-4.

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_6$ Ber. C 67,95 H 8,43% Gef. C 68,01 H 8,52%

5-Oxo-17 β -hydroxy-2,3-seco-3,4-bisnor-androstan-2-säure. Eine Lösung von 500 mg *17 β -Acetoxy- Δ^4 -2,3-seco-androsten-2,3-disäure-dimethylester* in 50 ml Essigester wurde 15 Min. bei -80° ozonisiert. Nach dem Einengen der Lösung im Vakuum auf das halbe Volumen wurden 100 ml Wasser zugegeben und das Gemisch 2 Std. zum Sieden erhitzt. Die Aufarbeitung lieferte 371 mg eines neutralen Öls, das an der 30fachen Menge neutralem Al_2O_3 (Akt. III) chromatographiert wurde. Mit Petroläther-Benzol-(2:1)-Gemisch und Benzol erhielt man 159 mg öligen *5-Oxo-17 β -acetoxy-2,3-seco-3,4-bisnor-androstan-2-säure-methylester* [IR.-Spektrum: $\nu_{max} = 1725$ (breit), 1706 (Schulter), 1260 cm^{-1} (CHCl_3)].

Das ölige Produkt (114 mg) wurde direkt in 4,5 ml 5-proz. methanolischer KOH-Lösung 2 Std. in der Siedehitze verseift. Nach der Aufarbeitung erhielt man 101 mg kristalline *5-Oxo-17 β -hydroxy-2,3-seco-3,4-bisnor-androstan-2-säure*. Smp. nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton-Hexan: 178–179° (63 mg). $[\alpha]_D = +24^\circ$ ($c = 1,08$ in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). Lit.-Angaben⁵⁵⁾: Smp. 178–179°, $[\alpha]_D = +27^\circ$.

5-Oxo-17 β -acetoxy-2,3-seco-3,4-bisnor-androstan-2-säure (Lactolform). Acetylierung von 100 mg der *17 β -Hydroxy-Verbindung* in je 1 ml Acetanhydrid und Pyridin bei Zimmertemperatur während 6 Std. lieferte Kristalle, Smp. 185–186° nach dreimaligem Umlösen aus Aceton-Hexan (71 mg). $[\alpha]_D = +17^\circ$ ($c = 0,75$). $\text{pK}_{\text{MCS}}^* = 8,10$, Äquivalentgewicht: ber. 336, gef. 344. IR.-Spektrum (CHCl_3): $\nu_{max} = 3600, 1777, 1725, 1259 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_5$ Ber. C 67,83 H 8,39% Gef. C 67,81 H 8,43%

2-Oxo-5 ξ ,17 β -diacetoxy-3-oxa-4-nor-androstan. 76 mg *5-Oxo-17 β -acetoxy-2,3-seco-3,4-bisnor-androstan-2-säure* wurden in 15 ml Acetanhydrid unter N_2 in der Siedehitze 2 Std. mit 60 mg wasserfreiem Natriumacetat behandelt. Die Reaktionslösung wurde darauf in Eiswasser gegossen und mit Äther extrahiert. Nach der Filtration des resultierenden Rohproduktes in Benzol-Lösung durch neutrales Al_2O_3 (Akt. III) erhielt man 81 mg Kristalle. Smp. nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton-Hexan: 186–187° (47 mg). IR.-Spektrum (CHCl_3): $\nu_{max} = 1792, 1751, 1725,$

⁵³⁾ F. L. WEISENBORN, D. C. REMY & T. L. JACOBS, J. Amer. chem. Soc. 76, 552 (1954).

⁵⁴⁾ F. L. WEISENBORN & H. E. APPLGATE, J. Amer. chem. Soc. 81, 1960 (1959).

1258, 1238, 1183, 1155, 1130 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (8% in CDCl_3): $\delta = 0,82/s$ (3) CH_3 -18; 1,18/s (3) CH_3 -19; 2,06/s (6) 5- und 17- OCOCH_3 ; 2,49/breites s (2) CH_2 -1; ca. 4,6/b (1) CH-17.

2-Oxo-17 β -acetoxy- Δ^5 -3-oxa-4-nor-androsten (O-Acetyl-enol- γ -lacton **40**). 33 mg 2-Oxo-5 β ,17 β -diacetoxy-3-oxa-4-nor-androstan wurden dreimal hintereinander bei 220° im Hochvakuum pyrolysiert. Das Sublimat stellte nach Dünnschichtchromatogramm [Fließmittel: Hexan-Aceton-(3:1)] ein binäres Gemisch dar, das durch Chromatographie an der 30fachen Menge neutralem Al_2O_3 (Akt. III) mit Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch in 8 mg reines O-Acetyl-enol- γ -lacton **40** und mit Benzol-Äther-(19:1)-Gemisch in 5 mg unverändertes Ausgangsmaterial getrennt werden konnte. Smp. der Verbindung **40**: 124–125°. IR.-Spektrum (CHCl_3): $\nu_{\text{max}} = 1803$, 1726, 1710, 1258 cm^{-1} . Literatur-Werte²⁷⁾: Smp. 108° und 123–125°, $[\alpha]_D = -76^\circ$.

Das IR.-Spektrum von **40** ist nicht deckungsgleich mit demjenigen des O-Acetyl-enol- γ -lacton **39**, und die Mischprobe der beiden Präparate ergab eine Depression von ca. 30°.

Die C-Methyl-Bestimmungen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT (Leitung Dr. H. GYSEL) und die übrigen Analysen im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung W. MANSER) ausgeführt. Fr. Dr. D. MEUCHE und die Herren A. WALSER und CHR. CHYLEWSKI besorgten die Aufnahme der NMR.-Spektren, Fr. V. KLOPFSTEIN und Herr R. DOHNER die Aufnahme der IR.-Spektren. Die pK_{MCS}^* -Bestimmungen und Diskussion der Resultate verdanken wir Herrn PD Dr. W. SIMON. Fr. A. TEILHEIMER und die Herren W. GRAF und H. MARKWALDER sorgten für die Wiederholung zahlreicher Experimente.

SUMMARY

UV-irradiation of O-acetyl-1-dehydro-testosterone in dioxane solution yields a mixture of photo-isomers from which four phenolic and five ketonic components have been isolated. Two of the phenols have been identified as the known 17-O-acetyl-1-methyl-estradiol and 1-hydroxy-17 β -acetoxy-4-methyl- $\Delta^{1,3,5,10}$ -estratriene. The constitutions of the two remaining phenols and of four of the ketones have been elucidated.

Preliminary work on the photochemical relationships among these eight photo-isomers and their precursors is presented and discussed.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

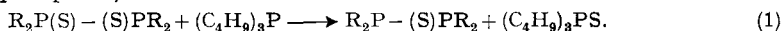
272. Organische Phosphorverbindungen VI.

Neue Darstellungsmethoden für Tetraalkyl-diphosphin-monosulfide¹⁾

von Ludwig Maier

(26. IX. 62)

Wir berichteten kürzlich über die Darstellung von Tetraalkyl-diphosphin-monosulfiden durch Reduktion von Tetraalkyl-diphosphin-disulfiden mit einem Äquivalent Tributylphosphin²⁾:



Inzwischen wurden zwei weitere Darstellungsmethoden für diese Verbindungskategorie gefunden, die hier mitgeteilt werden sollen.

¹⁾ V. Mitteilung: L. MAIER, J. inorg. nucl. Chemistry, im Druck.

²⁾ L. MAIER, J. inorg. nucl. Chemistry 24, 275 (1962).