

274. Photochemische Reaktionen

17. Mitteilung¹⁾

Photochemische Umwandlungen von O-Acetyl-1-dehydro-testosteron II

von C. Ganter^{2a)}, E. C. Utzinger^{2b)}, K. Schaffner, D. Arigoni und O. Jeger

(29. IX. 62)

In der vorangehenden Mitteilung dieser Reihe¹⁾³⁾ wurde die photochemische Isomerisierung von O-Acetyl-1-dehydro-testosteron (**1**)⁴⁾ in Dioxanlösung bei Zimmertemperatur besprochen. Bei der Bestrahlung mit dem UV.-Licht einer Quecksilber-Hochdrucklampe entsteht dabei ein Gemisch von mindestens 5 ketonischen (A_1 – A_5) und 4 phenolischen (B_1 – B_4) Isomeren. Wird hingegen unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen weitgehend monochromatisches Licht der Wellenlänge 254 $m\mu$ verwendet, bildet sich vorwiegend ein Isomeres (Keton A_3) in hoher Ausbeute.

Von früher beschriebenen Beispielen⁵⁾ her ist bekannt, dass auch die Natur des Lösungsmittels einen entscheidenden Einfluss auf den Verlauf der photochemischen Umwandlung gekreuzt konjugierter Dienone ausübt. Im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen über die UV.-Bestrahlung von O-Acetyl-1-dehydro-testosteron (**1**) haben wir aus diesem Grund die Versuche auch in andern Lösungsmitteln ausgeführt und berichten im folgenden über die Resultate der Bestrahlung von **1** in siedender wässriger Essigsäure sowie in Eisessig und Methanol bei Zimmertemperatur mit einem Quecksilber-Hochdruckbrenner.

1. UV.-Bestrahlung von O-Acetyl-1-dehydro-testosteron in siedender wässriger Essigsäure-Lösung. – Die UV.-Bestrahlung von **1** in wässriger Essigsäure-Lösung bei Siedehitze lieferte ein komplexes Rohgemisch, das acetyliert und darauf an Silicagel chromatographiert wurde. Es liessen sich so 2 Komponenten in reiner Form abtrennen:

1. 17 β -Diacetoxy-4-methyl- $\Delta^{1;3;5,10}$ -östratrien [**2**; O-Acetyl-phenol B_3]¹⁾ in 52-proz. Ausbeute.

2. 3-Oxo-10 β -hydroxy-17 β -acetoxy- Δ^1 -1 (10 \rightarrow 5)-abeo-5 α -androgen (**3**) in 15-proz. Ausbeute. Die Konstitution dieser neuen Verbindung $C_{21}H_{30}O_4$ wurde wie folgt bewiesen: Auf Grund ihrer UV.- und IR.-Spektren [$\lambda_{max} = 232 m\mu$, $\log \epsilon = 3,96$; $\nu_{max} = 3620, 1720$ (Schulter), 1710, 1675, 1588, 1260 cm^{-1}] stellt die Verbindung einen Acetoxy-alkohol mit α, β -ungesättigtem Ketoncarbonyl dar. Die katalytische

¹⁾ 16. Mitt.: H. DUTLER, C. GANTER, H. RYF, E. C. UTZINGER, K. WEINBERG, K. SCHAFFNER, D. ARIGONI & O. JEGER, Helv. 45, 2346 (1962).

²⁾ a) Vgl. Diss. ETH, Zürich, in Vorbereitung. – b) Vgl. Diss. ETH, Zürich 1959.

³⁾ Vgl. auch H. DUTLER, H. BOSSHARD & O. JEGER, Helv. 40, 494 (1957).

⁴⁾ H. H. INHOFFEN, G. ZÜHLSDORFF & HUANG-MINLON, Ber. deutsch. chem. Ges. 73, 451 (1940).

⁵⁾ a) UV.-Bestrahlung von Santonin und 21-O-Acetyl-prednison [vgl. z. B. die zusammenfassende Darstellung von D. H. R. BARTON, Helv. 42, 2604 (1959)]. – b) UV.-Bestrahlung von 1-Dehydro-4-methyl-testosteron [K. WEINBERG, E. C. UTZINGER, D. ARIGONI & O. JEGER, Helv. 43, 236 (1960)].

Hydrierung von **3** und anschliessende alkalische Hydrolyse des anfallenden Dihydroproduktes **4** lieferte eine Dihydroxyverbindung mit gesättigtem fünfgliedrigem Ringketon [**5**; $\nu_{max} = 1733 \text{ cm}^{-1}$]. Im NMR.-Spektrum des Photoproduktes **3** (Fig. 1) lassen sich u. a. die Signale der Methylgruppe 19 [Singlett bei $\delta = 0,96$], der beiden isolierten, zur Ketogruppe α - und β -ständigen Vinylprotonen [2 Doublett-Signale bei $\delta = 6,13$ und $7,80$; $J = 6 \text{ Hz}$] und der ebenfalls isolierten, α -ständigen Methylen-Gruppe [2 Doublett-Signale bei $\delta = 1,85$ und $2,83$; $J = 19 \text{ Hz}$] erkennen. Die tertiäre Natur der Hydroxylgruppe folgt aus dem Fehlen des Signals einer $>\text{CH}-\text{O}$ -Gruppierung im Bereich von $\delta = 3,0-4,0$. Sie entspricht zudem der Tatsache, dass sich der Alkohol **3** bei der Behandlung mit Acetanhydrid-Pyridin bei Zimmertemperatur während 8 Tagen nicht verestern liess. Hingegen wurde **3** durch Behandlung mit konz. Schwefelsäure in Eisessig oder mit Phosphoroxchlorid in Pyridin glatt in eine Anhydroverbindung $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3$ übergeführt [**6**; $\lambda_{max} = 218, 265 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,09, 3,28^6$]; $\nu_{max} = 1720$ (Schulter), $1708, 1675, 1585, 1255 \text{ cm}^{-1}$; $\delta = 1,43$ (Singlett/ CH_3-19), keine zusätzlichen Vinylprotonen]. Die neue Doppelbindung in **6** konnte auch bei der energischen alkalischen Hydrolyse zum 17-Hydroxy-Derivat **7** [$\lambda_{max} = 217, 269 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,04, 3,26$] nicht in Konjugation mit der chromophoren Gruppe gebracht werden. Schliesslich lieferte die Ozonisation von **3** ein Aldehydo- γ -lacton $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_5$ [**8**; $\nu_{max} = 2720, 1772, 1725, 1255 \text{ cm}^{-1}$] mit einer tertiär gebundenen Aldehydgruppe [Singlett bei $\delta = 9,76$].

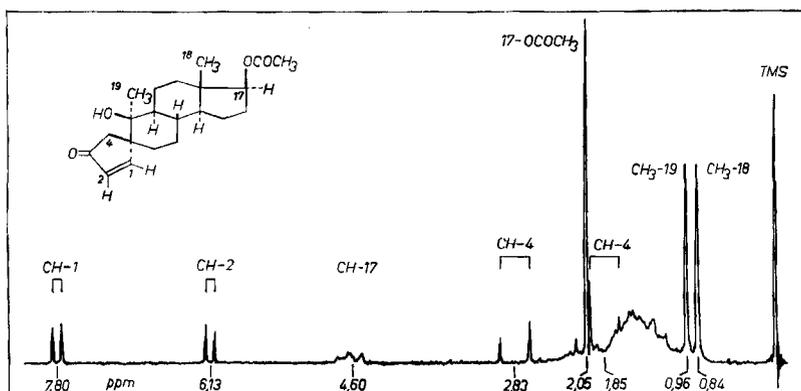


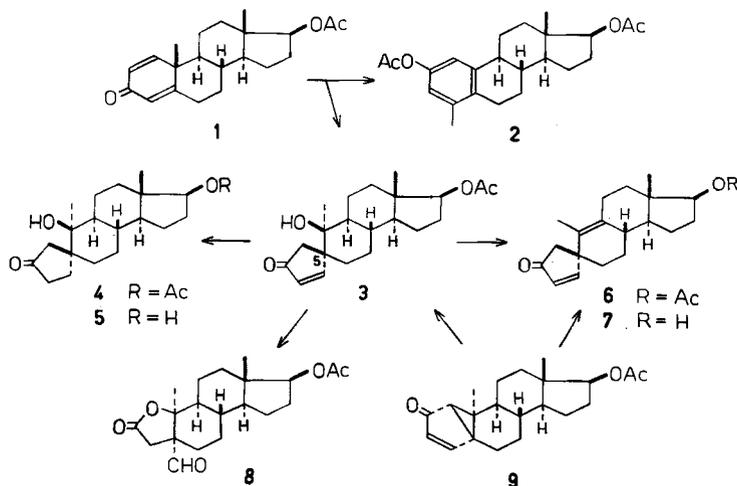
Fig. 1. NMR.-Spektrum von 3-Oxo-10 β -hydroxy-17 β -acetoxy- Δ^1 -1(10 \rightarrow 5)-abeo-5 α -androsten (**3**)

Bei der Behandlung von Keton **A**₃ (**9**)¹ mit Schwefelsäure-Eisessig-Gemisch konnte ebenfalls je nach Reaktionsbedingungen die Bildung der Verbindung **3** [mit 2N Schwefelsäure in sehr kleiner Ausbeute⁷] bzw. des Anhydroderivates **6** [mit konz. Schwefelsäure in 39-proz. Ausbeute] nachgewiesen werden.

⁶) Die auffällige Änderung des UV.-Spektrums beim Übergang **3** \rightarrow **6** dürfte auf eine teilweise Überlappung der π -Orbitale der beiden Doppelbindungen von **6** zurückzuführen sein. Dieses Phänomen erinnert an ähnliche Effekte, die von H. LABHART & G. WAGNIÈRE, *Helv.* **42**, 2219 (1959), besprochen worden sind; vgl. dazu auch C. F. WILCOX JR., S. WINSTEIN & W. G. McMILLAN, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 5450 (1960); S. WINSTEIN, L. DE VRIES & R. ORLOSKI, *ibid.* **83**, 2020 (1961).

⁷) Für Einzelheiten der Isolierung und des Nachweises von **3** bei dieser Reaktion vgl. den experimentellen Teil (Abschnitt C).

Die in den Formeln 3–8 wiedergegebene Konfiguration des quaternären Kohlenstoffatoms 5 ist durch die bewiesene Stereochemie des einen Ausgangsproduktes – Keton A_3 (9) – festgelegt. Die leichte Abspaltbarkeit von Wasser aus 3 bei der Einwirkung von Schwefelsäure oder Phosphoroxychlorid, die unter Ausbildung der endocyclischen Doppelbindung von 6 verlief, spricht für eine diaxiale *trans*-Elimination und damit für die axiale, β -ständige Lage der tertiären Hydroxylgruppe von 3⁸⁾. Ein Beweis für diese Konfigurationszuteilung sieht zur Zeit aber noch aus.

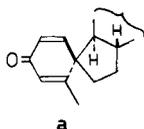


Im Zusammenhang mit der besprochenen säurekatalysierten Öffnung des Ketons A_3 (9) soll kurz auf zwei weitere Reaktionen dieser Verbindung bzw. ihres Dihydroderivates **11**¹⁾ hingewiesen werden. Beim Erhitzen von A_3 (9) auf 270° fiel als Hauptprodukt Phenol B_3 (**10**)¹⁾ an⁹⁾ ¹⁰⁾. Die Einwirkung von Schwefelsäure in Eisessiglösung auf das Dihydro-keton- A_3 (**11**) lieferte unter Spaltung der C(-1)-C(-5)-Bindung das isomere, ungesättigte Sechsringketon **12** [keine UV.-

⁸⁾ Vgl. z. B. D. H. R. BARTON, A. DA S. CAMPOS-NEVES & R. C. COOKSON, *J. chem. Soc.* 1956, 3500; J. D. COCKER & T. G. HALSALL, *ibid.* 1956, 4262.

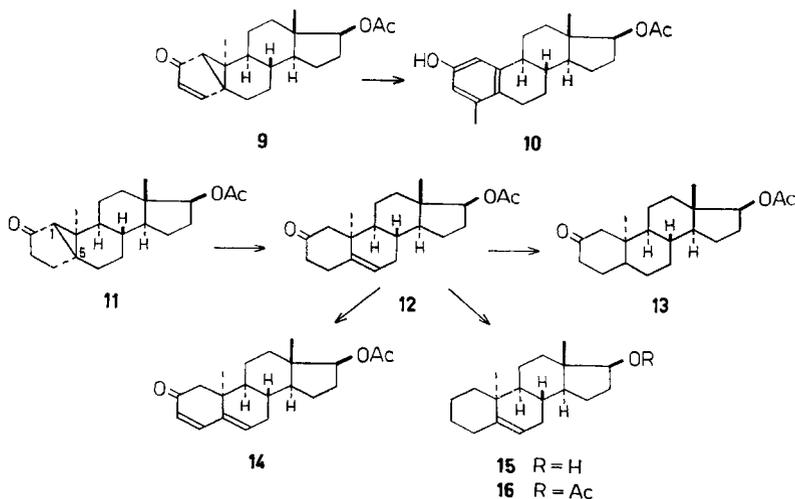
⁹⁾ Dieses Resultat ist insofern überraschend, als die pyrolytische Umwandlung des aus 1-Dehydro-4-methyl-testosteron (**33**) photochemisch zugänglichen Methylhomologen von Keton A_3 (**35**) schon bei 200° ein zweifach ungesättigtes Keton liefert [K. WEINBERG *et al.*, *loc. cit.*^{5b)}]. Keton A_3 (9) wird bei dieser Temperatur hingegen noch nicht verändert.

¹⁰⁾ Diese durch die thermische Spaltung des Cyclopropanringes von 9 eingeleitete Umwandlung ist erklärlich, wenn sie über einen dem spirocyclischen Dienon **a** entsprechenden Zwischenzustand abläuft, dessen Stereochemie aus derjenigen des Eduktes (A_3) folgt. Ein solches Dienon (**a**) ist entweder identisch oder diastereomer mit Keton A_1 (**17**)¹⁾, bei welchem die Stereochemie der spirocyclischen Verknüpfungsstelle noch nicht bekannt ist. Es ist in diesem Zusammenhang daran zu erinnern, dass das Phenol B_3 (**10**) tatsächlich auch durch Pyrolyse von A_1 (**17**) erhältlich ist¹⁾. Da die Produktkontrolle dieser Pyrolysen aber nicht unbedingt von sterischen Effekten allein abhängt, scheint eine Auswertung dieser Resultate bezüglich einer Ableitung der Konfiguration des spirocyclischen Kohlenstoffatoms von A_1 (**17**) zurzeit nicht zulässig.



a

Absorption; $\nu_{max} = 1710 \text{ cm}^{-1}$; $\delta = \text{ca. } 5,6 \text{ (breit/CH-6)}^{11}$]. Die dreifach substituierte Doppelbindung von **12** wird bei der alkalischen Behandlung nicht in Konjugation zum Ketoncarbonyl verschoben. In Gegenwart von Palladium-Katalysator konnte sie unter Bildung des gesättigten Produktes **13** hydriert werden. Bromierung von **12** in Eisessig-Lösung und anschließende Behandlung des in reiner Form nicht gefassten Bromketons mit Collidin gab das linear konjugierte Dienon **14** [$\lambda_{max} = 294 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,1^{12}$]. Durch Reduktion der Carbonylgruppe von **12** nach HUANG-MINLON wurde die 10α -Androsten-Verbindung **15** sowie durch nachträgliche Acetylierung deren O-Acetylderivat **16** erhalten¹³).



2. Bestrahlung von O-Acetyl-1-dehydro-testosteron in Eisessig-Lösung. –

Im Rohgemisch, das bei der UV.-Bestrahlung von O-Acetyl-1-dehydro-testosteron (**1**) in Eisessig bei Zimmertemperatur anfiel, konnten durch Chromatographie an Aluminiumoxid nebst unverändertem Ausgangsmaterial (8%) elf Photoprodukte nachgewiesen werden. Sieben dieser Verbindungen sind identisch mit Produkten, die schon bei der photochemischen Isomerisierung von **1** in Dioxanlösung erhalten worden waren¹⁾:

1. Keton A_1 (**17**)¹⁾, Ausbeute ca. 12%.
2. Keton A_3 (**9**)¹⁾, Ausbeute ca. 1%.
3. Keton A_4 (**18**)¹⁾, Ausbeute ca. 2%.
4. 17-O-Acetyl-1-methyl-östradiol (**19**; Phenol B_1)³⁾, Ausbeute ca. 20%.

¹¹⁾ Die Aufnahme dieses Spektrums verdanken wir Herrn Dr. R. F. ZÜRCHER, physikalisches Laboratorium der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel.

¹²⁾ Zur UV.-Absorption dieses «s-trans»-cis-«s-trans» angeordneten Chromophors vgl. L. DORFMAN, Chem. Reviews 53, 68 (1953).

¹³⁾ Für einen unabhängigen, indirekten Beweis für die Struktur **12** des Isomerisierungsproduktes von Dihydro-keton- A_3 (**11**) vgl. R. WENGER, H. DUTLER, H. WEHRLI, K. SCHAFFNER & O. JEGGER, Helv. 45, 2420 (1962).

¹⁴⁾ 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, *ibid.* 86, 594 (1953), sowie A. S. DREIDING & A. VOLTMAN, J. Amer. chem. Soc. 76, 537 (1954).

¹⁵⁾ Diese Verbindung konnte nur mittels Dünnschichtchromatographie nachgewiesen werden (vgl. exper. Teil).

5. 1-Hydroxy-17 β -acetoxy-4-methyl- $\Delta^{1;3;5,10}$ - δ -stratrien (**20**; Phenol B₂)¹⁴ 15), Ausbeute 1 < %.

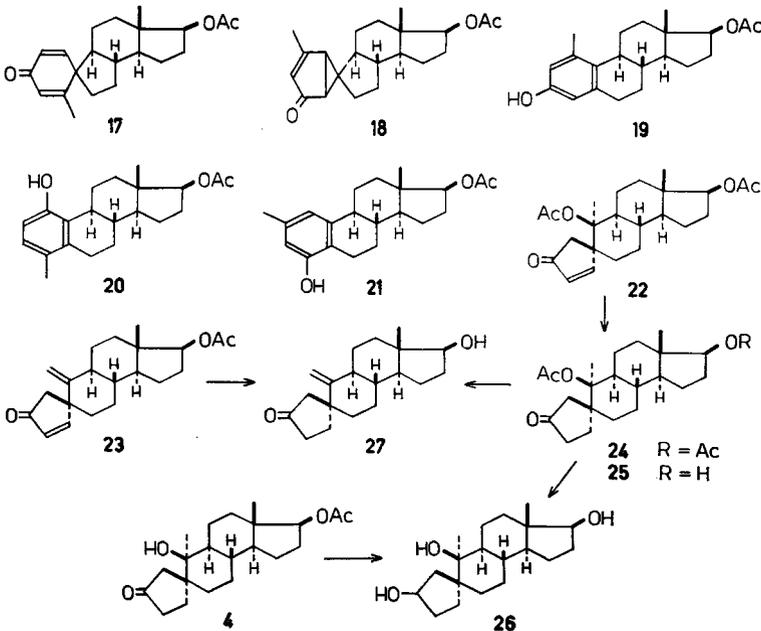
6. 2-Hydroxy-17 β -acetoxy-4-methyl- $\Delta^{1;3;5,10}$ - δ -stratrien (**10**; Phenol B₃)¹, Ausbeute ca. 5%.

7. 4-Hydroxy-17 β -acetoxy-2-methyl- $\Delta^{1;3;5,10}$ - δ -stratrien (**21**; Phenol B₄)¹, Ausbeute ca. 12%.

Von den vier verbleibenden Photoprodukten konnten drei experimentell mit der Verbindung **3** in Beziehung gebracht werden, die durch UV.-Bestrahlung von **1** in siedender wässriger Essigsäure-Lösung erhalten wurde:

8. 3-Oxo-10 β , 17 β -diacetoxy- Δ^{1-1} (10 \rightarrow 5)-abeo-5 α -androsen (**22**), Ausbeute ca. 16% [λ_{max} = 226,5 m μ , log ϵ = 4,09; ν_{max} = 1710–1730 (breit), 1683, 1592, 1255 cm⁻¹]. Die katalytische Hydrierung dieser neuen Verbindung lieferte das gesättigte Dihydroprodukt **24** [ν_{max} = 1729 (breit), 1260 cm⁻¹]. Durch Behandlung von **24** mit Lithiumaluminiumhydrid wurde ein 3 ξ , 10 β , 17 β -Trihydroxy-Derivat (**26**) erhalten, das identisch ist mit der Verbindung, die aus dem Dihydroderivat **4** des Photoproduktes **3** durch die gleiche Reduktionsmethode zugänglich ist.

9. 3-Oxo-17 β -acetoxy- $\Delta^{1;9-1}$ (10 \rightarrow 5)-abeo-5 α -androstadien (**6**), Ausbeute ca. 2%. Zur Darstellung dieser Verbindung aus **3** durch Wasserabspaltung vgl. Abschnitt 1.



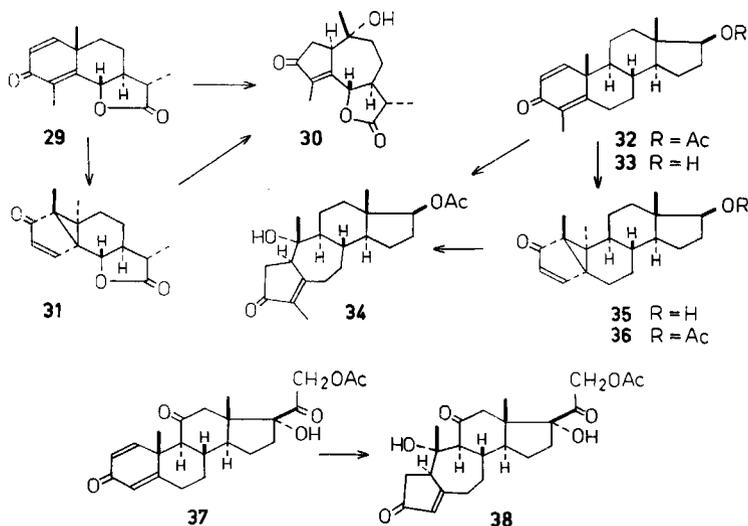
10. 3-Oxo-17 β -acetoxy- $\Delta^{1;10,19-1}$ (10 \rightarrow 5)-abeo-5 α -androstadien (**23**), Ausbeute ca. 3% [λ_{max} = 224 m μ , log ϵ = 4,08; ν_{max} = 1710–1725 (breit), 1684, 1640, 1590, 1260, 900 cm⁻¹]. Die Verbindung besitzt eine exocyclische Methylengruppe [δ = 4,83 + 4,90 (2 breite Signale $>C=CH_2$)]. Reduktion der mit dem Ketoncarbonyl konjugierten Doppelbindung von **23** mit Lithium und Ammoniak ergab unter gleichzeitiger Hydrolyse der 17 β -Acetoxygruppe die noch einfach ungesättigte Verbindung **27**

$[\nu_{max} = 3620, 1736, 1636, 902 \text{ cm}^{-1}]$. Dieses Produkt konnte auch aus dem Diacetyloxyketon **24** hergestellt werden, indem letzteres mit methanolischer Kaliumcarbonat-Lösung partiell zum Acetoxy-ketoalkohol **25** hydrolysiert und dessen tertiär gebundene Acetoxygruppe durch Erhitzen auf 250° im Hochvakuum abgespalten wurde¹⁶⁾.

11. Das *Photoprodukt* $C_{23}H_{32}O_5$ (**28**), dessen physikalische Daten im experimentellen Teil (Abschnitt A) ausführlich beschrieben sind, wurde in einer Ausbeute von 5% isoliert. Es wurde bisher noch nicht näher untersucht.

3. UV.-Bestrahlung von O-Acetyl-1-dehydro-testosteron in Methanol-Lösung. – Durch Chromatographie des Gemisches, das bei der UV.-Bestrahlung von O-Acetyl-1-dehydro-testosteron (**1**) in Methanol-Lösung bei Zimmertemperatur erhalten wurde, konnten lediglich die beiden phenolischen Isomeren B_1 (**19**) und B_4 (**21**) in einem Mengenverhältnis von ca. 2:1 nachgewiesen werden.

4. Diskussion. – Bei der UV.-Bestrahlung des gekreuzt konjugierten Dienons Santonin (**29**) in siedender wässriger Essigsäure entsteht bekanntlich Isophotosantonsäure-lacton (**30**)¹⁷⁾¹⁸⁾. Die gleiche Verbindung **30** wird auch in einer säurekatalysierten Dunkelreaktion aus Lumisantoinin (**31**) gebildet, das seinerseits das Hauptprodukt der photochemischen Isomerisierung von Santonin (**29**) in Dioxan-



¹⁶⁾ Vgl. W. J. BAILEY, J. J. HEWITT & C. KING, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 357 (1955), über die thermische Zersetzung von tertiären Methylcyclohexyl-acetaten.

¹⁷⁾ Vgl. D. H. R. BARTON, P. DE MAYO & M. SHAFIQ, *J. chem. Soc.* 1957, 929, und die dort zitierte frühere Literatur.

¹⁸⁾ Die aus der Formel **30** ersichtliche Stereochemie des Isophotosantonsäure-lactons wurde ursprünglich anhand reaktionsmechanischer Überlegungen und unter Bezugnahme der damals noch nicht bewiesenen Stereoformel **31** des Lumisantoinins postuliert²⁰⁾, und kürzlich von J. D. M. ASHER & G. A. SIM, *Proc. chem. Soc.* 1962, 111, bewiesen. Aus Analogiegründen ist in den Formeln **34** und **38** den entsprechenden Derivaten des O-Acetyl-1-dehydro-4-methyltestosterons^{5b)} und des 21-O-Acetyl-prednisons²²⁾ die mit **30** übereinstimmende Stereochemie zugeordnet worden.

lösung ist¹⁹⁾ 20). Bereits BARTON & Mitarbeiter¹⁹⁾ haben jedoch gezeigt, dass Lumisantonin (31) keine obligate Zwischenstufe bei der lichtkatalysierten Umwandlung von Santonin (29) in Isophotosantonsäure-lacton (30) in wässriger Essigsäure darstellt. Ähnliche Verhältnisse sind in der Folge auch bei O-Acetyl-1-dehydro-4-methyl-testosteron (32) angetroffen worden, einer Verbindung, die in Bezug auf das chromophore System (Ring A) voll mit Santonin (29) übereinstimmt. So liefert die UV.-Bestrahlung von 32 in siedender wässriger Essigsäure die Verbindung 34^{5b)} 18), die auch durch die säurekatalysierte Umwandlung von 36, dem O-Acetylderivat des Photoproduktes 35 (erhalten aus 33 durch Bestrahlung in Dioxanlösung), zugänglich ist^{5b)}).

Im Licht dieser Befunde sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit recht bemerkenswert. Zwar verläuft die photochemische Reaktion des gekreuzt konjugierten Dienons 1 in siedender wässriger Essigsäure (\rightarrow 3) stöchiometrisch gleich wie in den zwei erwähnten Beispielen (29 \rightarrow 30, 32 \rightarrow 34) und führt auch hier zu einem Photoprodukt, das ebenfalls durch säurekatalysierte Umwandlung des dem Lumisantonin (31) entsprechenden Ketons A₃ (9) erhältlich ist. Doch besitzt diese Verbindung überraschenderweise die neuartige Struktur 3 (im folgenden als Typ B bezeichnet) und nicht die *a priori* zu erwartende Struktur eines Analogons von 30 und 34 (Typ A)^{20a)}. Das komplexe Reaktionsbild der UV.-Bestrahlung von 1 in Eisessig bei Zimmertemperatur deckt sich insofern mit dem in wässriger Essigsäure ausgeführten Versuch, als auch hier Verbindungen vom Typ B (6, 22 und 23) entstehen. Als Konkurrenzreaktion tritt aber auch lichtinduzierte Isomerisierung von 1 ein zu den Ketonen A₁ (17), A₃ (9) und A₄ (18) sowie zu den Phenolen B₁ (19), B₂ (20), B₃ (10) und B₄ (21), die schon bei der UV.-Bestrahlung von 1 in Dioxanlösung¹⁾ 3) erhalten worden sind. Die Bestrahlung von 1 in Methanol bewirkt hingegen eine sehr rasch ablaufende Isomerisierung zu den phenolischen Produkten B₁ (19) und B₄ (21), von denen durch Versuche in Dioxanlösung gezeigt worden ist, dass sie Endprodukte der photochemischen Umwandlung von 1 über ketonische Zwischenprodukte [z. B. Keton A₁ (17), bzw. Ketone A₁ (17), A₃ (9) und A₄ (18)] sind¹⁾. Abgesehen von der erhöhten Reaktionsgeschwindigkeit zeichnet sich die lichtinduzierte Isomerisierung von 1 in methanolischer Lösung gegenüber derjenigen in Dioxan auch durch einen spezifischeren Verlauf aus (2 Phenole statt 4). Sie steht überdies im Gegensatz zum photochemischen Verhalten des Santonins (29) in methanolischer und äthanolischer Lösung, das je nach Reaktionsbedingungen Lumisantonin (31), Photosantonin oder Methyl- bzw. Äthyl-äther-Verbindungen (C₁₆H₂₂O₄ und C₁₇H₂₄O₄) liefert²⁰⁾.

Es muss hier betont werden, dass das Bild, welches sich aus den besprochenen Experimenten ergibt (vgl. die Zusammenstellung in der Tabelle 1) möglicherweise zu stark vereinfacht ist. So ist prinzipiell nicht auszuschliessen, dass sowohl bei den

¹⁹⁾ D. H. R. BARTON, P. DE MAYO & M. SHAFIQ, Proc. chem. Soc. 1957, 205, sowie J. chem. Soc. 1958, 140.

²⁰⁾ D. ARIGONI, H. BOSSHARD, H. BRUDERER, G. BÜCHI, O. JEGER & L. J. KREBAUM, Helv. 40, 1732 (1957).

^{20a)} Nach Fertigstellung des Manuskripts dieser Arbeit kam die Zusammenfassung eines Vortrages von P. J. KROPP & W. F. ERMAN [Abstracts of Papers, Div. of Organic Chemistry, A. C. S. Meeting in Atlantic City, N. J. (9.–14. Sept. 1962), p. 88Q] zu unserer Kenntnis, der analoge Resultate der UV.-Bestrahlung gekreuzt konjugierter Dienone und der säurekatalysierten Umwandlung von Verbindungen des Keton-A₃-Typus betraf.

lichtinduzierten wie bei den säurekatalysierten Reaktionen jeweils nicht nur eine einzige Verbindung, sondern zusätzlich Vertreter anderer Strukturtypen²¹⁾ entstanden sein können, die sich im Verlauf der Trennung der Reaktionsgemische dem Nachweis entzogen.

Beschränkt man die Diskussion auf die ketonischen Hauptprodukte der Bestrahlungsversuche in wässriger Essigsäure, so ist es klar, dass der augenfällige Unterschied im Verhalten der Verbindungen **29** und **32** einerseits und **1** andererseits nur von der An- bzw. Abwesenheit der Methylgruppe am Chromophor des bestrahlten Dienons herrühren kann: Verbindungen mit Methylgruppe an C-4 (**29** und **32**)

Tabelle 1. Licht- bzw. Säurekatalysen-Umwandlungsprodukte von O-Acetyl-1-Dehydro-testosteron

Ausgangsstoffe	Produkte			Lit.
	Typ A	Typ B	Weitere Verbindungen	
Santonin (29) *) Lumisantonin (31) **)	30 (34%) 30 (40%)		Photosantonsäure (4%)	17) 19) 20)
O-Acetyl-1-dehydro-4-methyl-testosteron (32) *) Methylhomologes von Keton A ₃ (35) **)	34 (44%) 34 (12%) <i>Anhydro-Verbindung von 34</i> (48%)		unbekanntes Isomeres von 34 (8%) unbekanntes Phenol (11%)	5b) 5b)
O-Acetyl-1-dehydro-testosteron (1) *) Keton A ₃ (9) **)		3 (15%) 3 (wenig) 6 (39%)	2 (52%)	Diese Arbeit Diese Arbeit
21-O-Acetyl-prednison (37) *)	38 (13%)		Ausgangsmaterial (37 ; 15%)	22)
*) UV.-Bestrahlung in siedender wässriger Essigsäure **) Säurekatalysierte Umwandlung				

liefern ausschliesslich, oder mindestens vorwiegend, Produkte vom Typ A (**30** bzw. **34**), die Verbindung ohne Methylgruppe an C-4 (**1**) ein Produkt vom Typ B (**3**).

In diesem Zusammenhang soll daran erinnert werden, dass 21-O-Acetyl-prednison (**37**), obwohl es keine Methylgruppe an C-4 besitzt, unter den gleichen Bestrahlungsbedingungen dennoch eine Verbindung des Typus A (**38**) liefert²²⁾. Die Verhältnisse dürfen hier aber nicht ohne weiteres mit denjenigen der oben besprochenen Beispiele verglichen werden, da in **37** die Carbonylgruppe in Stellung 11 dem Dienon-

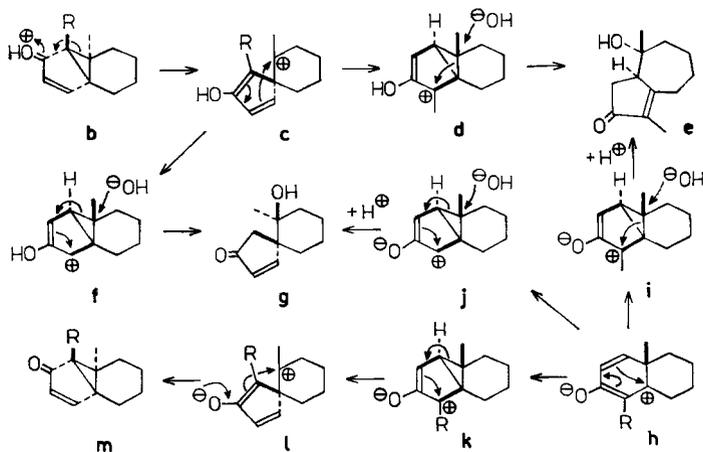
²¹⁾ So ist z. B. die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, dass das in der Arbeit von K. WEINBERG *et al.*, *loc. cit.*^{5b)}, beschriebene Isomere der Verbindung **34**, das als Nebenprodukt (8%) bei der UV.-Bestrahlung von O-Acetyl-1-dehydro-4-methyl-testosteron (**32**) in wässriger Essigsäure anfällt, nicht wie ursprünglich vermutet ein Stereoisomeres von **34** (Typ A), sondern ein Methylhomologes von **3** (Typ B) darstellt. Diese Frage wird gegenwärtig in unserem Laboratorium überprüft.

²²⁾ D. H. R. BARTON & W. C. TAYLOR, *Proc. chem. Soc.* 1957, 147, sowie *J. chem. Soc.* 1958, 2500.

Chromophor nahe genug ist, um die Reaktionsfähigkeit der entsprechenden angeregten Zustände zu modifizieren. Beachtlich wirkt dabei die Tatsache, dass, vom Standpunkt der Produktenkontrolle, das photochemische Verhalten von Ring-A-Dienonen von einer Carbonylgruppe in Stellung 11 ähnlich wie von einer Methylgruppe in Stellung 4 bedingt werden kann.

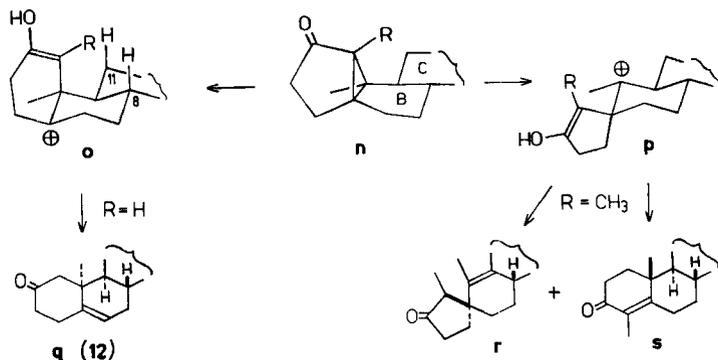
Auf welchen Faktoren die Beeinflussung des Ablaufs der lichtinduzierten Umwandlung durch den Substitutionsgrad des Dienon-Chromophors beruht, ist zur Zeit noch unbekannt. Wir halten es immerhin für bedeutsam, dass eine Parallelität zwischen dem Verhalten der gekreuzt konjugierten Dienone **1**, **29** und **32** bei der Bestrahlung in wässriger Essigsäure und dem Verhalten der aus diesen Dienonen zugänglichen Photoisomeren **9**, **31** und **35** Säure gegenüber besteht. Dieser Befund scheint nämlich darauf hinzudeuten, dass sowohl bei der lichtinduzierten Reaktion der Dienone wie auch bei der säurekatalysierten Reaktion ihrer Photoisomeren strukturell ähnliche Zwischenstufen auftreten, und dass somit auch den Zwischenstufen der photochemischen Isomerisierung mindestens im formellen Sinn kationische Natur (z. B. Zwitterionen) zukommt.

Unter der Fülle der an sich möglichen Mechanismen möchten wir *illustrationshalber* eine Variante herausgreifen. So ist es z. B. denkbar, dass durch Angriff der Säure an der Carbonylgruppe eines der Photoisomeren (vgl. **b**) ein Kation vom Typus **c** entsteht, das nach dem Schema **c** ($R = CH_3$) \rightarrow **d** \rightarrow **e** (Typ A) bzw. nach dem Schema **c** ($R = H$) \rightarrow **f** \rightarrow **g** (Typ B) stabilisiert werden kann. Andererseits lassen sich photochemisch aus den Dienonen über die dipolaren Grenzformen **h** ($R = CH_3, H$) Zwitterionen (**i** und **j**) erzeugen, die strukturell den Kationen **d** und **f** nahestehen. Diese Zwitterionen (**i** und **j**) haben ebenso wie die mit ihnen verwandten Kationen



d und **f** die Möglichkeit, Wasser anzulagern unter Ausbildung der Produkte **e** (Typ A) bzw. **g** (Typ B). Die in Abwesenheit eines polaren Lösungsmittels stattfindende Bildung von Photoisomeren (vgl. **m**; $R = CH_3, H$) aus den Dienonen liesse sich ähnlich über die dipolaren Grenzformen **h** ($R = CH_3, H$) nach dem Schema **k** \rightarrow **l** \rightarrow **m** im Sinne einer Umkehrung des säurekatalysierten Übergangs **b** \rightarrow **c** \rightarrow **d** bzw. **f** formulieren. Das unterschiedliche Verhalten der Dienone **1**, **29** und **32** bei der UV.-Bestrahlung in wässriger Essigsäure, bzw. ihrer Photoisomeren **9**, **31** und **35** bei der säurekatalysierten Umwandlung, wäre dadurch auf verschiedenartige Reaktionen der entsprechenden Zwitterionen bzw. Kationen zurückgeführt.

Die Tatsache, dass der Ablauf der thermischen Umwandlungen dieser photochemisch aus **1**, **29** und **32** gebildeten Zwischenstufen wie auch der Verbindungen **9**, **31** und **35** durch den Substitutionsgrad im Ring A diktiert wird, spiegelt sich auch in den unterschiedlichen Resultaten wieder, die bei der säurekatalysierten Isomerisierung von Dihydro-keton-A₃ (**11**) und von dessen Methylhomologen (Dihydro-derivat von **35**)^{5b)} gefunden wurde. Hinsichtlich der säurekatalysierten Umwandlung der beiden letztgenannten Verbindungen sind wir der Ansicht, dass die Überführung des Dihydroderivates **11** in das Produkt **12** demjenigen Verlauf entspricht, der allgemein bei solchen Aufspaltungen von Cyclopropanringen erwartet werden kann. Die Protonisierung der Carbonylgruppe von **11** (vgl. **n**, R = H) führt zur Ausbildung des Kations **o** (R = H), das dem anderen möglichen Kation **p** (R = H) gegenüber insofern bevorzugt ist, als beim Übergang **n** → **o** die Spaltung des Cyclopropanringes im Sinne einer diaxialen Öffnung erfolgt. Zur Stabilisierung von **o** (R = H) wird schliesslich ein Proton aus Stellung 6 eliminiert unter Ausbildung von **12** (vgl. **q**)²³⁾. Der sterische Verlauf dieser Reaktion würde somit der bekannten, säurekatalysierten Öffnung von Epoxiden entsprechen²⁴⁾. Als Stütze für



diese formelle Analogie können z. B. die säure-katalysierten Isomerisierungen von Phyllanthol²⁵⁾, Cycloartenol^{25) 26)} und Cyclolaudenol²⁷⁾ betrachtet werden, die lediglich zu Produkten mit axialer Lage der neugebildeten Methylgruppen führen²⁸⁾. Stellt hingegen der Substituent R von **n** eine Methylgruppe dar, so bleibt eine analoge «normale» Ringöffnung deshalb unterbunden, weil der dem Kation **o** (R = CH₃) entsprechende Übergangszustand infolge einer starken 1,3-Wechsel-

²³⁾ Vgl. dazu die mit Bortrifluorid katalysierte, analoge Öffnung des Dreirings von **11**, bei der das Kation **o** durch die Anlagerung einer Base an C-5 stabilisiert wird [R. WENGER, *et al.*, *loc. cit.*¹³⁾].

²⁴⁾ Vgl. A. FÜRST & PL. A. PLATTNER, *Helv.* **32**, 275 (1949).

²⁵⁾ D. H. R. BARTON, E. W. WARNHOFF & J. E. PAGE, *Chemistry & Ind.* **1954**, 220; D. H. R. BARTON, J. E. PAGE & E. W. WARNHOFF, *J. chem. Soc.* **1954**, 2715.

²⁶⁾ J. A. HENRY & F. S. SPRING, *Chemistry & Ind.* **1954**, 189; D. S. IRVINE, J. A. HENRY & F. S. SPRING, *J. chem. Soc.* **1955**, 1316.

²⁷⁾ H. R. BENTLEY, J. A. HENRY, D. S. IRVINE, D. MUKERJI & F. S. SPRING, *J. chem. Soc.* **1955**, 596.

²⁸⁾ Die beiden letzteren Beispiele sind besonders eindrucksvoll, da hier im Gegensatz zu Phyllanthol die bevorzugte Ausbildung des einen Kations nicht auf eine erhöhte Stabilisierung durch Hyperkonjugation zurückgeführt werden kann.

wirkung zwischen der zusätzlichen Methylgruppe und den axialen Wasserstoffatomen an C-8 und C-11 dem anderen möglichen Übergangszustand gegenüber destabilisiert wird. Die Reaktion läuft daher bevorzugt über das spirocyclische Kation **p** ($R = CH_3$) zu **r** und **s** ab²⁹⁾.

Zur Ausführung dieser Arbeit standen uns Mittel des SCHWEIZ. NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG (Projekt Nr. 2266) zur Verfügung. Der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, und Herrn Dr. S. A. SZPILFOGEL, N. V. ORGANON, Oss, danken wir für die Überlassung grösserer Mengen von 1-Dehydro-testosteron.

Experimenteller Teil

Die NMR.-Spektren wurden in $CDCl_3$ -Lösung 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 C_2H_5OH und die IR.-Spektren, falls nicht anders erwähnt, in $CHCl_3$ gemessen.

Die Smp. sind nicht korrigiert und wurden in evakuierten Kapillaren im Ölbad bestimmt. Die spez. Drehungen wurden, falls nicht anders erwähnt, 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. Als Fließmittel diente Hexan-Aceton-(3:1)-Gemisch. 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).

Für die UV.-Bestrahlungsversuche wurde ein zylinderförmiges Quarzgefäß (Durchmesser 3 cm) verwendet. Die Entfernung der extern angeordneten Lichtquelle (Hg-Hochdruckbrenner Biosol A, PHILIPS, 250 Watt) vom Reaktionsgefäß betrug 10 cm. Die Lösung wurde während des Versuchs mit einem Magnetrührer gut gerührt.

Tabelle 2. Chromatographie an Silicagel von in wässriger Essigsäure UV.-bestrahltem O-Acetyl-1-dehydro-testosteron

Fraktionen	Lösungsmittel	1	Eluat mg	Zusammensetzung*)
1	Benzol-Äther 50:1	3,5	1565	O-Acetyl phenol- B_3 (2)
2	Benzol-Äther 9:1	2,2	823	öliges, komplexes Gemisch
	Benzol-Äther 4:1	3,0		
3	Benzol-Äther 2:1	3,0	455	Verbindung 3
	Benzol-Äther 1:1	2,0		
	Benzol-Äther 1:2	1,0		
	Benzol-Äther 1:4	1,0		

*) Nach Dünnschichtchromatogramm

a) In siedender wässriger Essigsäure-Lösung. 3 g Substanz wurden in 65 ml Eisessig-Wasser-(4:5)-Gemisch gelöst und bei Siedetemperatur 2 Std. bestrahlt. Man erhielt ein trübes Reaktionsgemisch, aus dem sich etwas Öl abgeschieden hatte. Das gesamte Rohprodukt wurde in Äther

²⁹⁾ Für eine vollständige Diskussion vgl. K. WEINBERG *et al.*, *loc. cit.*^{5b)}.

aufgenommen und mit 2N Na₂CO₃-Lösung und Wasser gewaschen. Das resultierende Rohprodukt acetylierte man mit je 30 ml Pyridin und Acetanhydrid bei Zimmertemperatur über Nacht. Das nachacetylierte Material (3,3 g) wurde an der 90fachen Menge Silicagel chromatographiert (Tab. 2).

Fraktion 1 (Smp. 140–141°) wurde mittels Mischprobe, IR.- [ν_{max} = 1766, 1732, 1603, 1255, 1195 cm⁻¹ (KBr)] und UV.-Spektren [λ_{max} = 269 mμ, log ε = 4,15] mit 2,17β-Diacetoxy-4-methyl-Δ^{1;3;10;5}-östratrien (**2**; O-Acetyl-phenol B₃) identifiziert.

Fraktion 3 wurde zur Analyse in Äther-Lösung durch neutrales Al₂O₃ (Akt. III) filtriert und das Filtrat [3-Oxo-10β-hydroxy-17β-acetoxy-Δ¹-1(10 → 5)-abco-5α-androsten (**3**)] zweimal aus Aceton-Hexan umkristallisiert (255 mg). Smp. 211–213°. [α]_D = +20° (c = 1,02). UV.-Spektrum: λ_{max} = 232 mμ (log ε = 3,96). IR.-Spektrum: ν_{max} = 3620, 1720 (Schulter), 1710, 1678, 1588, 1260 cm⁻¹. NMR.-Spektrum (11%): δ = 0,84/s (3) CH₂-18; 0,96/s (3) CH₃-19; 2,05/s (3) 17-OCOCH₃; 1,85 + 2,83/2d/J = 19 Hz (1 + 1) CH₂-4; ca. 4,6/b (1) CH-17; 6,13/d/J = 6 Hz (1) CH-2; 7,80/d/J = 6 Hz (1) CH-1 (Fig. 1).

C₂₁H₃₀O₄ Ber. C 72,80 H 8,73% Gef. C 72,96 H 8,76%

b) In Eisessig-Lösung. 6 Ansätze von je 500 mg O-Acetyl-1-dehydro-testosteron (**1**) in 50 ml Eisessig wurden 30 Min. bei Zimmertemperatur bestrahlt und darauf im Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft. Die Ansätze wurden vereint an 180 g neutralem Al₂O₃ (Akt. III) chromatographiert (Tab. 3).

Die Fraktion 5 wurde durch nochmalige Chromatographie an der 60fachen Menge neutralem Al₂O₃ (Akt. III) in die Verbindung **23** und Phenol B₄ (**21**) getrennt.

Fraktionierte Kristallisation der Fraktionen 7 und 9 aus Aceton-Hexan ergab Phenol B₄ (**21**) und Keton A₁ (**17**).

Tabelle 3. Chromatographie an Al₂O₃ von in Eisessig UV.-bestrahltem O-Acetyl-1-dehydro-testosteron

Frak-tionen	Lösungsmittel	ml	Eluat mg	Smp. °C	Zusammensetzung
1	Petroläther-Benzol 1:2	170	33	161–162	Keton A ₃ (9)
2	Petroläther-Benzol 1:2	170	77	155–156	Verbindung 6
3	Petroläther-Benzol 1:2	170	105	174–175	Keton A ₄ (18)
4	Petroläther-Benzol 1:2	340	107	168,5	Verbindung 23
5	Petroläther-Benzol 1:2	170	77		Gemisch von Verbindung 23 und Phenol B ₄ (21)*
6	Petroläther-Benzol 1:2	170	95	170–171	Phenol B ₄ (21)
7	Petroläther-Benzol 1:2	170	86		Gemisch von Phenol B ₄ (21) und Keton A ₁ (17)*
8	Petroläther-Benzol 1:2	170	66	157–158	Keton A ₁ (17)
9	Benzol	170	86		Gemisch von Phenol B ₄ (21) und Keton A ₁ (17)*
10	Benzol	170	205	149–150	O-Acetyl-1-dehydro-testosteron (1)
11	Benzol	340	338	163	Verbindung 22
12	Benzol	510	387		Gemisch der Phenole B ₂ (20) und B ₁ (19) und von Verbindung 22 *)
13	Benzol	850			
	Benzol-Äther 50:1	510	677	175–176	Phenol B ₁ (19)
	Benzol-Äther 9:1	340			
14	Benzol-Äther 9:1	340	248		Gemisch von Phenol B ₃ (10) und Verbindung 28 *)
15	Benzol-Äther 9:1	340	109	197–198	Verbindung 28
	Benzol-Äther 1:1	170			

*) Nach Dünnschichtchromatogramm

Fraktion 12 wurde in Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch acetyliert und darauf an der 100fachen Menge Silicagel chromatographiert. Man erhielt so Trennung in *Verbindung 22* und ein Gemisch der *O-Acetylderivate der Phenole B₁ und B₂*.

Fraktion 14 wurde durch Chromatographie an der 60fachen Menge neutralem Al₂O₃ (Akt. III) in *Phenol B₃ (10)*; Smp. 203–204° und *Verbindung 28* getrennt.

Phenol B₂ (20)¹⁴ sowie die O-Acetylderivate der Phenole B₁³⁰ und B₃¹⁴ wurden dünn-schichtchromatographisch identifiziert, das Ausgangsmaterial (1), die Ketone A₁ (17)¹, A₃ (9)¹ und A₄ (18)¹, die Phenole B₁ (19)¹, B₃ (10)¹ und B₄ (21)¹ sowie die Verbindung 6 mittels Mischproben und Vergleich der IR.- und UV.-Spektren.

3-Oxo-10β,17β-diacetoxy-Δ¹-1(10 → 5)-abeo-5α-androsten (22). Smp. 162–163°. [α]_D = +14° (*c* = 0,81). UV.-Spektrum: λ_{max} = 226,5 mμ (log ε = 4,09). IR.-Spektrum: ν_{max} = 1710–1730 (breit), 1683, 1592, 1255 cm⁻¹. NMR.-Spektrum (8%): δ = 0,84/s (3) CH₃-18; 1,48/s (3) CH₃-19; 2,05+2,07/2s (6) 10- und 17-OCOCH₃; 1,89+3,16/2d/J = 19 Hz (1+1) CH₂-4; ca. 4,6/b (1) CH-17; 6,18/d/J = 6 Hz (1) CH-2; 7,70/d/J = 6 Hz (1) CH-1.

C₂₃H₃₂O₅ Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 70,79 H 8,40%

3-Oxo-17β-acetoxy-Δ¹:10,19-1(10 → 5)-abeo-5α-androstadien (23). Smp. 168,5° [α]_D = +147° (*c* = 0,56). UV.-Spektrum: λ_{max} = 224 mμ (log ε = 4,08). IR.-Spektrum: ν_{max} = 1710–1725 (breit), 1684, 1640, 1590, 1260, 900 cm⁻¹. NMR.-Spektrum (8%): δ = 0,84/s (3) CH₃-18; 2,05/s (3) 17-OCOCH₃; 2,08+3,00/2d/J = 18,5 Hz (2) CH₂-4; ca. 4,6/b (1) CH-17; ca. 4,83+4,90/2 breite s (1+1) CH₂-19; 6,01/d/J = 6 Hz (1) CH-2; 7,99/d/J = 6 Hz (1) CH₂-1.

C₂₁H₂₈O₃ Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 76,77 H 8,54%

Verbindung 28. Smp. 197–198°. [α]_D = +31° (*c* = 0,60). UV.-Spektrum: λ_{max} = 236 mμ (log ε = 4,18). IR.-Spektrum: ν_{max} = 1725, 1688, 1612, 1260, 967, 952, 865 cm⁻¹. NMR.-Spektrum (7%): δ = 0,83/s (3) CH₃-18; 1,02/s (3) CH₃-19; 2,00+2,04/2s (6) 2-OCOCH₃; ca. 4,2–4,8/b (2); ca. 5,95/m (1).

C₂₃H₃₂O₅ Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 71,00 H 8,27%

c) *In Methanol-Lösung*. Eine Lösung von 500 mg O-Acetyl-1-dehydro-testosteron (1) in 50 ml Methanol wurde 1½ Std. bei Zimmertemperatur bestrahlt. Nach dem Eindampfen der gelben Reaktionslösung im Vakuum wurde das ölige Gemisch (530 mg) an 16 g neutralem Al₂O₃ (Akt. III) chromatographiert (Tab. 4).

Tabelle 4. *Chromatographie an Al₂O₃ von in Methanol UV.-bestrahltem O-Acetyl-1-dehydro-testosteron*

Fraktionen	Lösungsmittel	ml	Eluat mg	Zusammensetzung*)
1	Petroläther-Benzol 1:1	125	105	<i>Phenol B₄ (21)</i>
2	Benzol	35	105	<i>Phenole B₄ (21)</i> und <i>B₁ (19)</i>
3	Benzol	55	100	<i>Phenol B₁ (19)</i>
	Benzol-Äther	50:1 9:1	55 55	

*) Nach Dünnschichtchromatogramm

Der Smp. der Fraktion 1 (105 mg) betrug nach zweimaligem Umlösen aus Aceton-Hexan 165–166°. [α]_D = +51° (*c* = 0,64). Nach Mischprobe und IR.-Spektrum lag *Phenol B₄ (21)* vor.

Fraktion 3 (218 mg) wurde ebenfalls zweimal aus Aceton-Hexan umkristallisiert: Smp. 170–171°. [α]_D = +125° (*c* = 0,84). Nach Mischprobe und IR.-Spektrum handelte es sich um *Phenol B₁ (19)*.

³⁰⁾ C. DJERASSI, G. ROSENKRANZ, J. ROMO, J. PATAKI & ST. KAUFMANN, J. Amer. chem. Soc. 72, 4540 (1950).

B. Umwandlungen der Verbindungen 3, 22 und 23

Ein Versuch der Acetylierung von **3** in Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch bei Zimmertemperatur während 8 Tagen lieferte quantitativ unverändertes Ausgangsmaterial zurück.

3-Oxo-10 β -hydroxy-17 β -acetoxy-1(10 \rightarrow 5)-abeo-5 α -androstan (4). 94 mg des ungesättigten Acetoxy-ketoalkohols **3** wurden mit 100 mg 5-proz. Palladiumkohle in 10 ml Äthanol hydriert. H₂-Aufnahme: 8,6 ml in 10 Min. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde im Vakuum eingedampft und in Ätherlösung durch neutrales Al₂O₃ (Akt. III) filtriert. Nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton-Hexan erhielt man 82 mg Kristalle vom Smp. 194–195°. [α]_D = +33° (*c* = 0,71). IR.-Spektrum: ν_{max} = 3625, 1725 (breit), 1260 cm⁻¹. NMR.-Spektrum (11%): δ = 0,82/s (3) CH₃-18; 1,16/s (3) CH₃-19; 2,04/s (3) 17-OCOCH₃; ca. 4,6/b (1) CH-17.

C₂₁H₃₂O₄ Ber. C 72,38 H 9,26% Gef. C 72,37 H 9,27%

3-Oxo-10 β ,17 β -dihydroxy-1(10 \rightarrow 5)-abeo-5 α -androstan (5). 50 mg gesättigter Acetoxy-ketoalkohol **4** wurden in 5 ml gesättigter methanolischer K₂CO₃-Lösung 2 Std. bei Zimmertemperatur gehalten. Die Aufarbeitung lieferte 44 mg Kristalle, Smp. 195–196° nach dreimaligem Umlösen aus Aceton-Hexan. [α]_D = +58° (*c* = 0,89). IR.-Spektrum: ν_{max} = 3620, 1733 cm⁻¹.

C₁₉H₃₀O₃ Ber. C 74,47 H 9,87% Gef. C 74,40 H 9,90%

3-Oxo-17 β -acetoxy- $\Delta^{1:9}$ -1(10 \rightarrow 5)-abeo-5 α -androstadien (6). 180 mg des ungesättigten Acetoxy-ketoalkohols **3** wurden in 9 ml Pyridin mit 0,9 ml POCl₃ 1½ Std. auf 80° erwärmt. Die dunkelbraune Lösung wurde auf Eiswasser gegossen und mit Äther extrahiert. Die organische Phase wurde mit 2N HCl, ges. NaCO₃-Lösung und Wasser gewaschen. Man filtrierte das kristalline Rohprodukt (157 mg) in Benzol-Lösung durch neutrales Al₂O₃ (Akt. III) und kristallisierte zweimal aus Aceton-Hexan um (115 mg). Smp. 155–156°. [α]_D = -211° (*c* = 1,11). UV.-Spektrum: λ_{max} = 218, 265 m μ (log ϵ = 4,09, 3,28). IR.-Spektrum: ν_{max} = 1720 (Schulter), 1708, 1675, 1585, 1255 cm⁻¹. NMR.-Spektrum (13%): δ = 0,93/s (3) CH₃-18; 1,43/leicht aufgesplittertes s (3) CH₃-19; 2,05/s (3) 17-OCOCH₃; 1,99+2,49/2d/J = 18,5 Hz (1+1) CH₂-4; ca. 4,6/b (1) CH-17; 6,11/d/J = 5,5 Hz (1) CH-2; 7,43/d/J = 5,5 Hz (1) CH-1.

C₂₁H₂₈O₃ Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 76,82 H 8,69%

3-Oxo-17 β -hydroxy- $\Delta^{1:9}$ -1(10 \rightarrow 5)-abeo-5 α -androstadien (7). Eine Lösung von 120 mg zweifach ungesättigtem Acetoxyketon **6** in 8 ml 0,5N methanolischer KOH-Lösung wurde 2¼ Std. zum Sieden erhitzt. Man erhielt 94 mg Kristalle, die in Methylchlorid-Lösung durch neutrales Al₂O₃ (Akt. III) filtriert wurden und nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton-Hexan bei 232–233° (offene Kapillare) schmolzen (58 mg.) [α]_D = -239° (*c* = 0,82). UV.-Spektrum: λ_{max} = 217, 269 m μ (log ϵ = 4,04, 3,26). IR.-Spektrum: ν_{max} = 3620, 1708, 1675, 1585 cm⁻¹.

C₁₉H₂₈O₂ Ber. C 79,68 H 9,15% Gef. C 79,65 H 9,18%

Acetoxy-aldehydo- γ -lacton 8. 250 mg ungesättigter Acetoxy-ketoalkohol **3** in 60 ml Essigester wurden bei -50° 30 Min. mit einem O₃-Strom (30 mg/Min.) behandelt. Die Lösung wurde darauf im Vakuum auf ½ Vol. eingengt und mit 30 ml Wasser versetzt. Nach 2stdg. Kochen wurde mit Äther geschüttelt und aus der organischen Phase mit 2N Na₂CO₃-Lösung die sauren Reaktionsprodukte abgetrennt. Man erhielt 172 mg eines neutralen Produktes, das an der 100-fachen Menge Silicagel chromatographiert wurde. Mit Benzol-Äther-(20:1)- und -(9:1)-Gemischen isolierte man 110 mg Kristalle, Smp. 178–179° nach dreifachem Umlösen aus Aceton-Hexan (72 mg). TOLLENS-Probe positiv. [α]_D = -39° (*c* = 0,87). IR.-Spektrum: ν_{max} = 2720, 1772, 1725, 1255 cm⁻¹. NMR.-Spektrum (12%): δ = 0,84/s (3) CH₃-18; 1,38/s (3) CH₃-19; 2,03/s (3) 17-OCOCH₃; 2,15+3,23/2d/J = 17 Hz (1+1) -COCH₂-; ca. 4,6/b (1) CH-17; 9,76/s (1) -CHO.

C₂₀H₂₈O₅ Ber. C 68,94 H 8,10% Gef. C 68,90 H 8,12%

3-Oxo-10 β ,17 β -diacetoxy-1(10 \rightarrow 5)-abeo-5 α -androstan (24). 160 mg ungesättigtes Diacetoxyketon **22** wurden in 10 ml Äthanol gelöst und in Gegenwart von 160 mg 5-proz. Palladiumkohle hydriert. H₂-Aufnahme: 10,5 ml in 15 Min. Die vom Katalysator befreite Lösung wurde eingedampft und in Äther durch neutrales Al₂O₃ (Akt. III) filtriert. Smp. nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton-Hexan: 162–163° (136 mg). [α]_D = +29° (*c* = 0,74). IR.-Spektrum: ν_{max} = 1729 (breit), 1260 cm⁻¹.

C₂₃H₃₄O₆ Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,80 H 8,79%

3-Oxo-10 β -acetoxy-17 β -hydroxy-1(10 \rightarrow 5)-abeo-5 α -androstan (25). Eine Lösung von 95 mg Diacetoxyketon **24** in 9,5 ml gesättigter methanolischer K₂CO₃-Lösung wurde 70 Min. bei Zimmertemperatur stehengelassen, dann auf Eiswasser gegossen und aufgearbeitet. Man erhielt 68 mg Kristalle, Smp. 200–201° nach dreimaligem Umlösen aus Aceton-Hexan (59 mg). $[\alpha]_D = +83^\circ$ ($c = 0,49$). IR.-Spektrum: $\nu_{max} = 3620, 1720\text{--}1745$ (breit), 1255 cm⁻¹. NMR.-Spektrum (9%): $\delta = 0,78/s$ (3) CH₃-18; 1,64/s (3) CH₃-19; 2,03/s (3) 10-OCOCH₃; 2,96/d/J = 19 Hz (1) CH(H) 4; ca. 3,65/b (1) CH-17.

C₂₁H₃₂O₄ Ber. C 72,38 H 9,26% Gef. C 72,26 H 9,30%

3 ξ , 10 β , 17 β -Trihydroxy-1(10 \rightarrow 5)-abeo-5 α -androstan (26). – a) Aus dem Acetoxy-ketoalkohol **25**. 78 mg Substanz wurden mit 120 mg LiAlH₄ in 15 ml Tetrahydrofuran 3 Std. in der Siedehitze unter Rühren reduziert. Nach Zerstörung des überschüssigen Reduktionsmittels durch Zugabe von wässriger NaCl-Lösung wurde mit Äther extrahiert. Man erhielt 73 mg Kristalle, Smp. 203–204° nach dreimaligem Umlösen aus Aceton-Benzol (51 mg). $[\alpha]_D = +14^\circ$ ($c = 0,54$, in C₂H₅OH). IR.-Spektrum (Nujol): $\nu_{max} = 3620, 3530, 3300$ cm⁻¹.

C₁₉H₃₂O₃ Ber. C 73,98 H 10,46% Gef. C 73,99 H 10,46%

b) Aus dem Acetoxy-ketoalkohol **4**. Reduktion von 100 mg Substanz mit 150 mg LiAlH₄ in 20 ml Tetrahydrofuran unter den obigen Bedingungen lieferte 94 mg Kristalle, Smp. 202–203° nach einmaligem Umlösen aus Aceton-Hexan (81 mg). Sie waren nach Mischprobe, IR.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm mit dem unter a) erhaltenen Präparat **26** identisch.

3-Oxo-17 β -hydroxy- $\Delta^{10,19}$ -1(10 \rightarrow 5)-abeo-5 α -androsten (27). – a) Aus dem Acetoxy-ketoalkohol **25**. 50 mg Substanz wurden im Hochvakuum 5 Min. auf 250° erhitzt, wobei Gasentwicklung einsetzte. Filtration des Pyrolysates in Benzol durch neutrales Al₂O₃ (Akt. III) lieferte 43 mg Kristalle, Smp. 175° nach dreimaligem Umlösen aus Aceton-Hexan (30 mg). $[\alpha]_D = -98^\circ$ ($c = 0,76$). IR.-Spektrum: $\nu_{max} = 3620, 1736, 1636, 902$ cm⁻¹.

C₁₉H₂₈O₂ Ber. C 79,12 H 9,79% Gef. C 78,80 H 9,71%

b) Aus dem zweifach ungesättigten Acetoxyketon **23**. Unter stetem Rühren wurden zu 25 ml flüssigem NH₃ 50 mg Li gegeben und darauf eine Lösung von 100 mg Substanz in 4 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Nach 30 Min. Weiterrühren (Endtemperatur ca. –33°) gab man einige Kristalle NH₄Cl und tropfenweise 30 ml Wasser zu. Nach der Aufarbeitung resultierten 95 mg Rohprodukt, das an der 60fachen Menge Al₂O₃ (Akt. III) chromatographiert wurde. Mit Benzol erhielt man 37 mg Kristalle. Smp. nach Umlösen aus Aceton-Hexan: 174–174,5°. Das Präparat war nach Mischprobe, IR.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm mit der unter a) erhaltenen Verbindung **27** identisch.

Mit Benzol-Äther-(9:1)-Gemisch und Äther wurden weitere 26 mg Kristalle eluiert, die nach Dünnschichtchromatogramm einheitlich waren. Smp. 214–216°. IR.-Spektrum (Nujol): $\nu_{max} = 3350, 1635, 896$ cm⁻¹. Wahrscheinlich handelt es sich um ein **3 ξ , 17 β -Dihydroxy- $\Delta^{10,19}$ -1(10 \rightarrow 5)-abeo-5 α -androsten**.

C. Umwandlungen von Keton A₃ (9)

Pyrolyse von Keton A₃ (9). – a) 6 mg Substanz wurden im Hochvakuum 2 Std. auf 210° erhitzt. Das leicht braun gefärbte Produkt wurde einmal aus Aceton-Hexan umkristallisiert und schmolz bei 160–161°. Es lag nach Mischprobe und UV.-Spektrum unverändertes Ausgangsmaterial vor.

b) 300 mg wurden 2 Std. im Hochvakuum auf 270° erhitzt und das resultierende braune Öl an 10 g Silicagel chromatographiert. Man erhielt mit Benzol 125 mg Kristalle, Smp. 200° nach dreimaligem Umlösen aus Aceton-Hexan. Nach Misch-Smp., spez. Drehung und IR.-Spektrum lag Phenol B₃ (10) vor.

Umsetzungen von Keton A₃ (9) in Eisessig und Schwefelsäure. – a) 3 g Substanz in 60 ml Eisessig und 6 ml 2N H₂SO₄ wurden 2 Std. bei 85° gehalten. Die gelbe Lösung wurde auf Eiswasser gegossen und mit Äther extrahiert. Nach dem Waschen der organischen Phase mit ges. NaHCO₃-Lösung und Wasser wurde das anfallende Rohprodukt (3,0 g) an 90 g neutralem Al₂O₃ (Akt. III) chromatographiert (Tab. 5).

Kristallisation der Fraktion 1 aus Aceton-Hexan lieferte 1,648 g Kristalle vom Smp. 161–162°, die nach Mischprobe und IR.-Spektrum als unverändertes Ausgangsmaterial identifiziert wurden.

Die ölige Fraktion 2 enthielt nach Dünnschichtchromatogramm ein komplexes Gemisch.

Aus der Fraktion 3 erhielt man durch Umlösen aus Aceton-Hexan 31 mg Kristalle vom Smp. 223–225°, die nach Mischprobe, UV.- und IR.-Spektrum mit dem *zweifach ungesättigten Hydroxyketon 7* identisch waren.

Tabelle 5. *Chromatographie an Al₂O₃ des Umsetzungsproduktes von Keton A₃ in Eisessig + 2N H₂SO₄*

Fraktionen	Lösungsmittel	ml	Eluat mg	Produkt
1	Petroläther-Benzol 1:1	500	2287	Kristalle
	Petroläther-Benzol 1:4	400		
2	Benzol-Äther 50:1	400	105	Öl
3	Benzol-Äther 9:1	300	81	Kristalle
4	Benzol-Äther 4:1	600	363	Kristalle
5	Methanol	200	116	Öl

Die Fraktion 4 bestand nach Dünnschichtchromatogramm aus 2 Verbindungen (*ungesättigter Acetoxy-ketoalkohol 3* und *17-Desacetyl-keton-A₃*). Sie wurde in 32 ml Äthanol mit 320 mg 5-proz. Palladiumkohle hydriert, wobei in 25 Min. 34 ml H₂ aufgenommen wurden. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand an der 60fachen Menge neutralem Al₂O₃ (Akt. III) chromatographiert. Mit Benzol und Benzol-Äther-(100:1)-Gemisch wurden 118 mg Kristalle isoliert, die nach Umlösen aus Aceton-Hexan bei 194–195° schmolzen (104 mg) und nach Mischprobe und IR.-Spektrum *gesättigten Acetoxy-ketoalkohol 4* darstellten. Mit Benzol-Äther-(50:1)- und -(1:1)-Gemischen erhielt man 157 mg eines Produktes (*17-Desacetyldihydro-keton-A₃*), das nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton-Hexan bei 205–207° schmolz [123 mg; $\lambda_{max} = 213 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,82$; $\nu_{max} = 3620, 1700 \text{ cm}^{-1}$] und nach Acetylierung in Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch bei Zimmertemperatur über Nacht quantitativ *Dihydro-keton-A₃* [11; Smp. 169–171°] lieferte (identifiziert nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum).

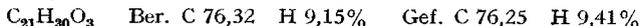
Die Fraktion 5 enthielt nach Dünnschichtchromatogramm hauptsächlich ein stark polares Produkt, das nicht näher untersucht wurde.

b) 3 g Substanz wurden in 100 ml Eisessig und 1 ml konz. H₂SO₄ 2 $\frac{1}{2}$ Std. bei 90° gehalten. Man arbeitete die braune Lösung wie unter a) auf. Das Rohgemisch (3,13 g) wurde an 90 g neutralem Al₂O₃ (Akt. III) chromatographiert. Petroläther-Benzol-(1:1)- und -(1:4)-Gemische eluierten 2,521 g Kristalle, Smp. 149–150° nach einmaligem Umlösen aus Aceton-Hexan (1,178 g). Nach Mischprobe, UV.- und IR.-Spektr. handelt es sich um das *zweifach ungesättigte Acetoxyketon 6*.

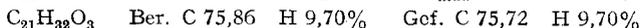
Die polaren Fraktionen [241 mg] eluiert mit Benzol-Äther-(50:1)- und -(9:1)-Gemischen, ergaben nach der Behandlung mit Aktivkohle, Filtration in Äther-Lösung durch neutrales Al₂O₃ (Akt. III) und zweimaliger Kristallisation aus Aceton-Hexan 47 mg eines bei 134–135° schmelzenden Produktes [$\lambda_{max} = 307, 233$ (Schulter), 215 m μ ; $\nu_{max} = 1720, 1665, 1630, 1250 \text{ cm}^{-1}$], das nicht näher untersucht wurde.

D. Umwandlungen von Dihydro-keton-A₃ (11)

2-Oxo-17 β -acetoxy- Δ^5 -10 α -androgen (12). 130 mg Dihydro-keton-A₃ (11) wurden in 3 ml eines Gemisches von 0,1 g konz. H₂SO₄ in 10 ml Eisessig gelöst und 2 Std. auf 95° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das anfallende Rohprodukt in Benzol-Lösung durch 1 g neutrales Al₂O₃ (Akt. III) filtriert, wobei 111 mg Kristalle erhalten wurden. Das aus Aceton umkristallisierte und im Hochvakuum bei 160° sublimierte Präparat schmolz bei 181–182°. Tetranitromethan-Probe: gelb. $[\alpha]_D = -55^\circ$ ($c = 0,98$). IR.-Spektrum: $\nu_{max} = 1725, 1710, 1240 \text{ cm}^{-1}$. NMR.-Spektrum (3,3%)¹¹): $\delta = 0,80/s$ (3) CH₃-18; 1,05/s (3) CH₃-19; 2,05/s (3) 17-OCOCH₃; ca. 4,6/b (1) CH-17; ca. 5,6/b (1) CH-6.



2-Oxo-17 β -acetoxy-5 ξ ,10 α -androgen (13). Die Hydrierung von 12 wurde in Äthanol-Lösung mit 10-proz. Palladiumkohle ausgeführt. H₂-Aufnahme: 1 Mol. Smp. 193° nach Kristallisation aus Methanol. $[\alpha]_D = +31^\circ$ ($c = 0,97$). IR.-Spektrum: $\nu_{max} = 1700\text{--}1725$ (breit), 1240 cm⁻¹.



2-Oxo-17 β -acetoxy- Δ^3 - $^{10}\alpha$ -androstadien (14). Zu einer Lösung von 250 mg des ungesättigten O-Acetyl-ketons **12** in 50 ml Äther wurden tropfenweise 1,35 ml einer 10-proz. Lösung von Br₂ in Eisessig gegeben. Die Entfärbung erfolgte sehr rasch. Das in der üblichen Weise aufgearbeitete rohe *Bromketon* (324 mg) wurde in 20 ml γ -Collidin 1 Std. bei Siedetemperatur gehalten. Es resultierten 236 mg eines Rohproduktes, das nach Kristallisation aus Hexan und Sublimation im Hochvakuum bei 100° bei 121–122° schmolz. $[\alpha]_D = +94^\circ$ ($c = 0,92$). UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 294 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,1$). IR.-Spektrum: $\nu_{max} = 1725, 1665, 1635, 1585, 1250 \text{ cm}^{-1}$.

C₂₁H₂₈O₃ Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 76,36 H 8,71%

17 β -Hydroxy- Δ^5 - $^{10}\alpha$ -androsten (15)³¹⁾. 1 g ungesättigtes O-Acetyl-keton **12** wurde in einer Mischung von 10 ml Äthanol, 60 ml Diäthylenglykol und 10 ml Hydrazin-hydrat gelöst und 2 Std. unter Rückfluss (Sdp. 107°) gekocht. Anschliessend gab man 2 g KOH zur Lösung und steigerte die Siedetemperatur auf 200° durch Abdampfen von Äthanol. Man belies das Reaktionsgemisch weitere 4 Std. bei dieser Temperatur und erhielt nach der Aufarbeitung 879 mg eines kristallinen Rohproduktes, Smp. 171° nach zweimaliger Kristallisation aus Methanol und Sublimation im Hochvakuum bei 140°. Tetranitromethan-Probe: gelb. $[\alpha]_D = -46^\circ$ ($c = 1,04$). UV.-Spektrum: Endabsorption bei 210 m μ ($\log \epsilon = 3,1$). IR.-Spektrum (CS₂): $\nu_{max} = 3620 \text{ cm}^{-1}$. NMR.-Spektrum (2,8%³¹⁾): $\delta = 0,76/s$ (3) CH₃-18; 1,11/s (3) CH₃-19; ca. 3,7/b (1) CH-17; ca. 5,25/b (1) CH-6.

C₁₉H₃₀O Ber. C 83,15 H 11,02% Gef. C 83,19 H 11,00%

17 β -Acetoxy- Δ^5 - $^{10}\alpha$ -androsten (16). 72 mg ungesättigter Alkohol **15** wurden über Nacht bei Zimmertemperatur in Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch acetyliert. Nach Kristallisation des Rohproduktes aus Methanol und Sublimation im Hochvakuum, Smp. 129–130°. $[\alpha]_D = -57^\circ$ ($c = 0,73$). IR.-Spektrum: $\nu_{max} = 1725, 1240 \text{ cm}^{-1}$.

C₂₁H₃₂O₂ Ber. C 79,70 H 10,19% Gef. C 79,89 H 10,04%

Die Analysen wurden 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. DÖHNER die Aufnahme der IR.-Spektren. Herr H. MARKWALDER half bei der Wiederholung zahlreicher Versuche.

SUMMARY

The irradiation of O-acetyl-1-dehydro-testosterone (**1**) in polar solvents has been investigated.

Whereas in methanol solution exclusive formation of two phenolic isomers, phenol B₁ (**19**) and phenol B₄ (**21**), is observed, irradiation in acetic acid affords a mixture from which eleven compounds have been isolated. Seven of these are identical with substances previously obtained by irradiation of **1** in dioxane solution (ketones A₁, A₂ and A₄ and phenols B₁–B₄). Three of the new products are shown to belong to a novel spirocyclic type of structure (cf. **3**), also available by acid-catalysed transformation of ketone A₃ (**9**), one of the photoisomers of the starting material. These results are at variance with those observed in the irradiation of **32**, the 4-methyl homologue of **1**, and of the structurally related santonin (**29**), both of which under identical conditions are transformed mainly into substances containing the bicyclo[5,3,0]decane system (cf. **30**). A striking similarity thus appears to exist between the light-induced transformation of cross-conjugated dienones and the acid-catalysed reaction of the corresponding «lumi»-isomers (cf. **9**), both being affected in the same manner by the presence viz. absence of the additional methyl group.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

³¹⁾ Dieser Versuch wurde von Herrn M. CEREGHETTI (Diss. ETH., Zürich 1962) ausgeführt.