

131. Photochemische Reaktionen

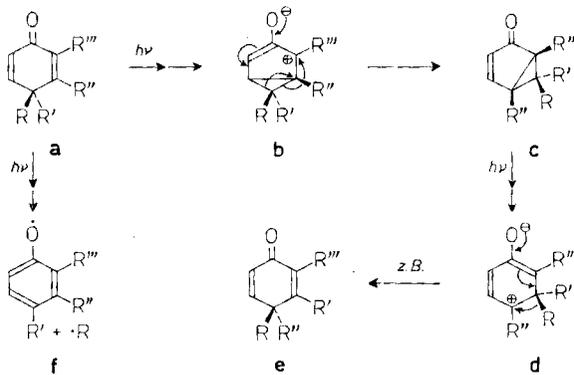
34. Mitteilung [1]

Die Photoisomerisierung von 3-Oxo- $\Delta^{1,4}$ -Steroiden in Dioxanlösung.
 3, 11-Dioxo-17 β -acetoxy- $\Delta^{1,4}$ -androstadien und 3-Oxo-17 β -acetoxy- $\Delta^{1,4,9,11}$ -androstatrien

von Frau Lj. Lorenc¹⁾, M. Miljković [2], K. Schaffner und O. Jeger

(23. II. 66)

In vorangehenden Arbeiten²⁾ hatten wir bereits über die UV.-Bestrahlung in Dioxanlösung von O-Acetyl-1-dehydro-testosteron und dessen Derivaten, die strukturelle Modifikationen im Bereich der Ringe A und B aufweisen, berichtet. In allen Fällen trat ausschliesslich eine Isomerisierung der n, π^* -angeregten 2,5-Cyclohexadienone in Bicyclo[3.1.0]hexen-(3)-on-(2)-Produkte ein (vgl. **a** \rightarrow **c**, Formelschema 1), die mit der stereospezifischen Umlagerung einer Zwischenstufe vom Typus **b** erklärt wird. Abweichungen von diesem Schema sind bisher nur dann eindeutig festgestellt

Formelschema 1³⁾

worden, wenn 1) entweder eine Modifizierung des Umlagerungsvorgangs **b** \rightarrow **c** durch konstitutionelle Faktoren plausibel erklärt werden kann [3] [4] oder 2) wenn die Elimination eines zur Ketogruppe γ -ständigen Substituenten die photochemische Primärreaktion **a** \rightarrow **b** konkurrenziert (vgl. **a** \rightarrow **f**) [4] [5]. Die photochemische Weiter-

¹⁾ CIBA-Stipendiatin 1962–1963. Gegenwärtige Adresse: Chemisches Institut der Universität Belgrad.

²⁾ Vgl. [1] und die dort zitierten Literaturstellen.

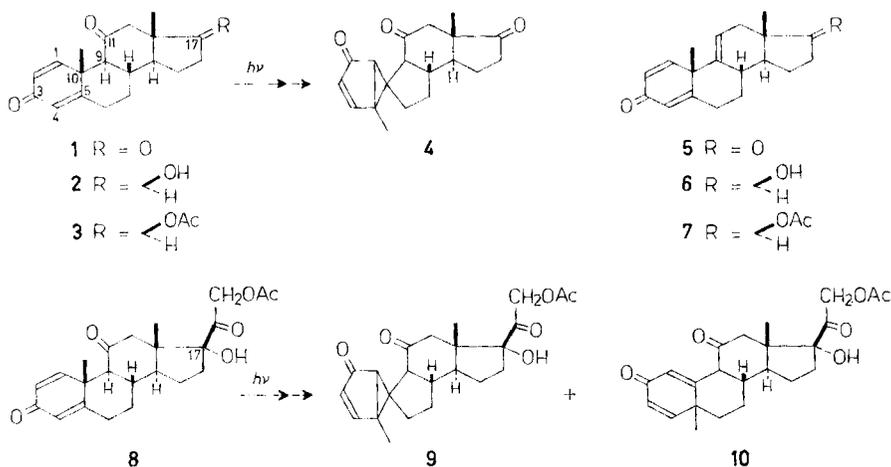
³⁾ Zur Formulierung von Zwischenstufen mit zwitterionischem Charakter in der Reaktionsfolge **a** \rightarrow **c** \rightarrow **e** vgl. die Diskussion im Abschnitt 2. Die radikalische Natur des Phenoxy-Zwischenproduktes im Fragmentierungsprozess **a** \rightarrow **f** ist bisher an zwei Beispielen nachgewiesen worden [5c].

isomerisierung der Bicyclohexenon-Produkte **c** führt schliesslich überwiegend über Zwischenstufen vom Typus **d** unter 1,2-Verschiebung eines der Substituenten R oder R' zu Phenolen und Cyclohexadienonen – u. a. zu neuen 2,4-Cyclohexadienonen (vgl. **c** \rightarrow **e**)²⁾.

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Resultate der UV.-Bestrahlung von 3,11-Dioxo-17 β -acetoxy- $\Delta^{1:4}$ -androstadien (**3**) und 3-Oxo-17 β -acetoxy- $\Delta^{1:4:9,11}$ -androstatrien (**7**), die aus den bekannten 17-Oxo-Verbindungen **1** [6b] und **5** [7] durch selektive Reduktion mit Lithium-aluminium-tri-*t*-butoxy-hydrid und anschliessende Acetylierung der entstandenen 17 β -Hydroxy-Derivate **2** bzw. **6** hergestellt wurden (Formelschema 2).

Vor einigen Jahren war es BARTON & TAYLOR [6] gelungen, bei der UV.-Bestrahlung von 21-O-Acetyl-prednison (**8**) in neutralen Lösungsmitteln die Isomeren Lumiprednison (**9**; Ausbeute 24%) und Neoprednison (**10**; Ausbeute 2%) zu isolieren. Ferner ergab das Triketon **1** in Dioxanlösung ein Photoisomeres (Ausbeute 2%), dem auf Grund der spektralen Daten die zu **9** analoge Konstitution **4** zugeordnet wurde [6b]. In der Diskussion der Entstehung dieser Photoprodukte war postuliert worden, dass die Bicyclohexenon-Derivate **4** und **9** direkt aus **1** bzw. **8** durch Kontraktion des Ringes B (*formelle* (10 \rightarrow 5)-Wanderung der 9,10-Bindung) resultieren und das Dienon **10** ein photochemisches Folgeprodukt von **9** darstellt. Eine solche Abweichung der Dienon-Isomerisierung vom generellen Reaktionsprinzip **a** \rightarrow **b** \rightarrow **c** war der zusätzlichen Stabilisierung durch die 11-Ketogruppe in Zwischenprodukten aus **1** und **8** zugeschrieben worden, die durch intermediäre Spaltung der zum Dienon-Carbonyl γ, δ -ständigen 9,10-Bindung entstehen könnten (vgl. dazu **a** \rightarrow **f**). Im Rahmen unserer Untersuchungen über die konstitutionellen Faktoren, welche die Reaktivität photochemisch angeregter 2,5-Cyclohexadienone beeinflussen²⁾, schien es wünschenswert, die Photoisomerisierung von 3,11-Dioxo- $\Delta^{1:4}$ -Steroiden noch eingehender zu überprüfen. Dazu wurde die Verbindung **3** gewählt, um Komplikationen durch zusätzliche photolabile Funktionen zu vermeiden, wie sie in **1** und **8** in Stellung 17 bzw. in der Seitenkette vorliegen (vgl. dazu [8]).

Formelschema 2



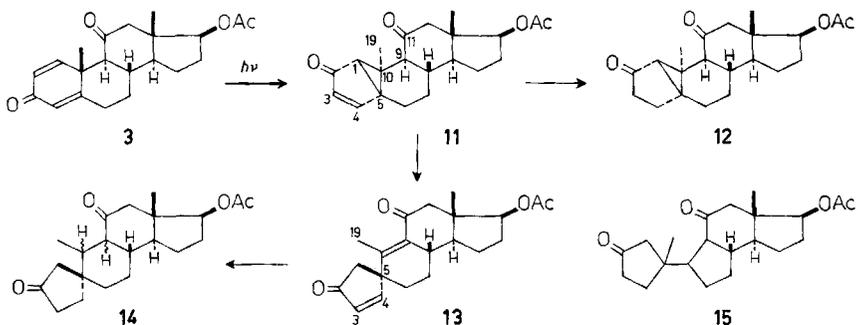
Anlässlich der Analyse der Faktoren, welche bei den Bicyclohexenon-Umlagerungen (vgl. z. B. **c** \rightarrow **e**) der O-Acetyl-1-dehydro-testosteron-Reihe die Zusammensetzung der resultierenden Dienon- und Phenol-Gemische bestimmen, wurde für die relativen Wanderungstendenzen der Alkylsubstituenten R und R' in **d** die Reihenfolge $\text{CH} > \text{CH}_2 > \text{CH}_3$ abgeleitet [1]. Wir strebten eine Erweiterung dieser Reihenfolge um die C=C-Gruppe an, indem wir auch das Trienon **7** in diese Untersuchungsreihe einbezogen.

1. UV.-Bestrahlung der Verbindungen **3** und **7** und Strukturaufklärung ihrer Photoisomeren **11** bzw. **16** und **17**

Die Bestrahlung der Verbindungen **3** und **7** erfolgte in Dioxanlösungen bei Zimmertemperatur mit Licht der Wellenlänge 253,7 nm, das auch im Fall der Diketon-Verbindung **3** eine selektive ($\pi \rightarrow \pi^*$)-Anregung des 2,5-Cyclohexadienon-Chromophors gewährleistet. Die Überwachung des Reaktionsverlaufs anhand der Dünnschichtchromatogramme von Proben, die periodisch den Lösungen entnommen wurden, zeigte, dass in beiden Fällen zunächst ein einziges Photoprodukt ausgebildet wurde (Formelschema 3: **3** \rightarrow **11**; Formelschema 6: **7** \rightarrow **16**). Erst unter längerer Lichteinwirkung wurde **11** in ein nicht näher analysiertes Gemisch phenolischer Komponenten und **16** in das Folgeprodukt **17** umgewandelt. In Versuchen, die unter den genannten Reaktionsbedingungen in präparativem Maßstab durchgeführt wurden, konnten die sehr labile Verbindung **11** in 65-proz. Ausbeute und die Verbindungen **16** und **17** in 84- bzw. 11-proz. Ausbeute⁴⁾ isoliert werden. Ein separater Bestrahlungsversuch mit dem Bicyclohexenon **16** bestätigte, dass dieses Produkt quantitativ zum isomeren Trienon **17** umgelagert wird. In einem weiteren Experiment wurde **7** mit Licht von Wellenlängen > 280 nm umgesetzt, das somit im $n \rightarrow \pi^*$ -Bereich des Dienon-Carbonyls absorbiert wurde. Das Reaktionsbild entsprach dabei qualitativ genau demjenigen des erstgenannten Versuchs, und es konnten nach vollständigem Umsatz des Ausgangsmaterials 3% **16** sowie 74% **17** in reiner Form isoliert werden.

Die UV.- und IR.-Absorptionsdaten des **Photoisomeren von 3** [$\lambda_{\text{max}} = 268$ nm ($\epsilon = 2950$), Endabsorption bei 220 nm ($\epsilon = 6400$); $\nu_{\text{max}} = 1245, 1572, 1692, 1715, 1730$ (Schulter) cm^{-1}] stehen sowohl mit der Strukturformel **11** als auch mit der spiro-

Formelschema 3

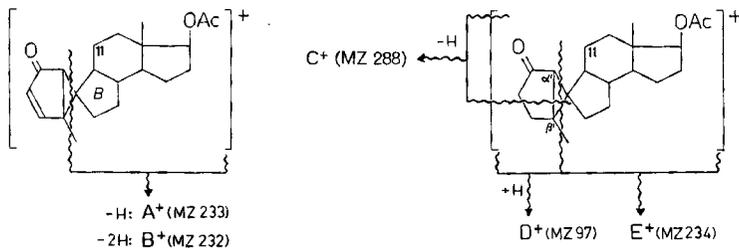


⁴⁾ Prozentwerte auf umgesetztes Ausgangsmaterial (= 89% **7**) berechnet.

cyclischen 17 β -Acetoxy-Variante von **4** im Einklang⁵⁾. Im NMR.-Spektrum dieser Verbindung können u. a. die Protonensignale bei $\delta = 1,21$ (Singlett), 1,85 (breites Singlett, Halbwertsbreite $\sim 3,5$ Hz), 5,87 und 7,20 (zwei Quadruplett-Signale) der Methylgruppe 19, dem Dreiring-Wasserstoff an C-1 sowie den Alken-Wasserstoffen an C-3 und C-4 zugeordnet werden. Die Strukturierung der beiden letzteren Signalgruppen ist für ein an den Stellungen 1, 3 und 4 unsubstituiertes Bicyclo[3.1.0]hexen-(3)-on-(2)-System charakteristisch, indem hier Spin-Kopplungen zwischen den Wasserstoffatomen H(1), H(3) und H(4) (**11**: $J_{1,3} = 1$, $J_{1,4} \sim 0,5$ und $J_{3,4} = 6$ Hz) auftreten [1]. Die katalytische Hydrierung von **11** lieferte unter Absättigung der Doppelbindung das Dihydroderivat **12** [UV.: Endabsorption bei 220 nm ($\epsilon = 6000$); IR.: $\nu_{max} = 1255$, 1705–1730 (breit) cm^{-1}] (Formelschema 3).

Eine Vorentscheidung zugunsten der Strukturformel **11** konnte auf Grund der Massenspektren des Photoproduktes und dessen Dihydroderivates getroffen werden. Die Analyse der Fragmentspitzen zahlreicher Photoprodukte von O-Acetyl-1-dehydro-testosteron und dessen 1-, 2- und 4-Methyl-Homologen hatte gezeigt, dass alle Bicyclohexanon-Derivate mit spiranartig verknüpftem Ring B u. a. in Bruchstücke der Massenzahlen 233 und 232 (vgl. **A**⁺ und **B**⁺ in Formelschema 4) bzw. 173 und 172 [= MZ-60 (CH_3COOH)] zerfallen. Die entsprechenden Dihydroderivate mit β' -ständiger Methylgruppe sind durch Fragmente der Massenzahlen 288 (= **C**⁺), 97 (= **D**⁺) und 234 (= **E**⁺) charakterisiert. Bei den isomeren Bicyclohexanon- und Bicyclohexanon-Strukturen mit vicinaler Ring-B-Verknüpfung (z. B. den 11-Desoxo-Analoga von **11** und **12**) fehlen diese Fragmentspitzen [1]. In den Massenspektren des Photoisomeren und dessen Dihydroderivates (Fig. 2, exp. Teil) treten nun ebenfalls keine Spitzen signifikanter Intensität auf [**11**: 247(-60), 246(-60); **12**: 302(-60), 97, 234(-60)], welche auf 11-Oxo-Fragmente vom Typus **A**⁺-**E**⁺ zurückzuführen wären⁶⁾.

Formelschema 4



Der Konstitutionsbeweis konnte erbracht werden, indem das Photoprodukt **11** in Anlehnung an eine Reaktionsfolge, die auch auf Lumiprednison (**9**) angewandt worden war [6], in Eisessig mit Perchlorsäure zu einem tetracyclischen, zweifach ungesättigten Diketo-acetat (**13**) isomerisiert wurde. Das neue Produkt ist durch charakteristische UV.- und IR.-Daten gekennzeichnet [$\lambda_{max} = 245$ nm (breit, $\epsilon = 10000$); $\nu_{max} = 1242$, 1580, 1672, 1724 (Schulter) cm^{-1}]. Im NMR.-Spektrum erscheinen die Methylgruppe 19 als Dublett bei $\delta = 1,60$ (Fernkopplung, $J = 2$ Hz) und die Alken-Wasserstoffatome an C-3 und C-4 als *AB*-Signalgruppe bei $\delta = 6,21$ und 7,47 ($J = 6$ Hz). Die katalytische Hydrierung von **13** ergab ein gesättigtes Tetrahydroderivat [IR.: $\nu_{max} = 1245$, 1700, 1730, 1735 (Schulter) cm^{-1}]. Die zweistufige Reaktionsfolge verlief mit einer Gesamtausbeute von mind. 38%. Wenn man ihr die Formeln (**11** und das

⁵⁾ Vgl. dazu [6b] sowie die entsprechenden Daten des 11-Desoxo-Derivates von **11** in [1].

⁶⁾ Für die Aufnahme und Diskussion der Massenspektren danken wir Herrn Dr. J. SEIBL bestens.

17 β -Acetoxy-Derivat von **4**), welche für das Photoisomere von **3** *a priori* als Alternativen zur Diskussion gestellt wurden, zugrunde legt, lassen sich für das gefasste Tetrahydroprodukt die beiden Varianten **14** und **15** herleiten⁷⁾. Die Entscheidung zugunsten der ersteren Konstitutionsformel (**14**) ergibt sich aus dem NMR.-spektroskopischen Befund, dass die Methylgruppe 19 im Tetrahydroprodukt als Dublett-signal ($\delta = 0,92$, $J = 7$ Hz) erscheint und demnach an einer *sekundären Haftstelle* sitzt. Beim Vorliegen der Konstitution **15** wäre für die hier quaternär gebundene Methylgruppe eine Proton-Spin-Kopplungskonstante dieser Grössenordnung ausgeschlossen. In Übereinstimmung mit dieser Folgerung treten im Massenspektrum des Tetrahydro-

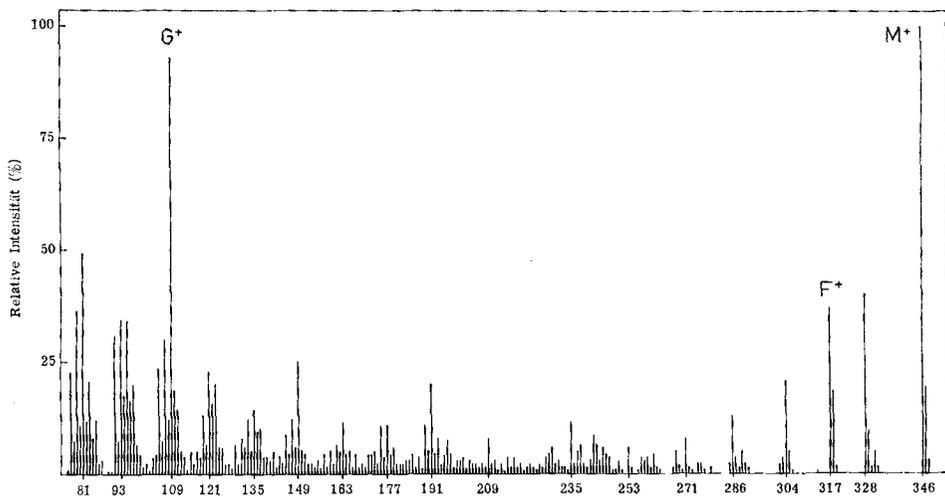
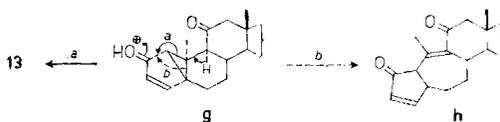


Fig. 1. Massenspektrum der Verbindung **14**

7) Die Entstehung eines Diketons vom Typus **15** ist bereits anlässlich der Umwandlung des spirocyclischen Lumiprednisons (**9**) diskutiert worden [6]. Die Vorstufe **13** der Formel **14** repräsentiert jenen Modus der säurekatalysierten Isomerisierung von Bicyclohexenon-Produkten (d. h. Spaltung der 1,10-Bindung, vgl. Teilformel **g**: Pfeil *a*), der auch beim 11-Desoxo-Derivat von **11** vorherrscht [9]. Die Reaktion wird in **11** noch durch die Acidität des Wasserstoffs an C-9, der in α -Stellung zur 11-Ketogruppe steht, erleichtert, so dass schon beim Kontakt mit Aluminiumoxid eine allmähliche Umwandlung in **13** eintritt (vgl. dazu das analoge Verhalten von Lumiprednison (**9**) bei [6]).



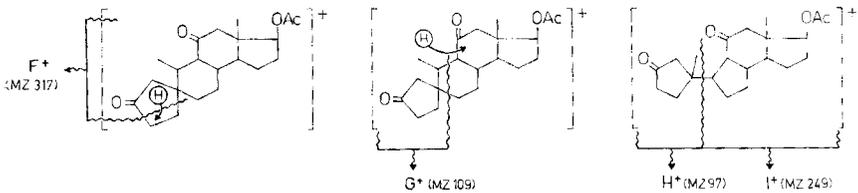
Eine dritte Formelvariante für das Isomerisierungsprodukt **h**, der eine Öffnung der 5,10-Cyclopropanbindung zugrunde liegt (**g**: Pfeil *b*), kann ausgeschlossen werden. So deutet einerseits die NMR.-Signalstruktur des zur Ketogruppe β -ständigen Alkenprotons an C-4 (keine weitere Spin-Kopplung mit einem Proton in γ -Stellung) auf den quaternären Substitutionsgrad von C-5; andererseits verursacht 0,1N methanolische Kaliumhydroxidlösung keine bathochrome Verschiebung des UV.-Absorptionsmaximums bei 245 nm, wie dies für ein vinyloges β -Diketonsystem vom Typus **h** infolge Enolisierung zu erwarten wäre. Erst nach vielstündiger Alkalinwirkung ist eine Änderung des UV.-Spektrums zu beobachten, die aber auf eine noch nicht näher untersuchte chemische Umwandlung zurückzuführen ist.

produktes (Fig. 1) Fragmente der Massenzahlen 317 und 109 auf, die anhand der Formel **14** zwangslos den Bruchstücken **F**⁺ und **G**⁺ (Formelschema 5) zugeschrieben werden können. Fragmente vom Typus **H**⁺ (MZ 97) oder **I**⁺ (MZ 249), die für eine Verbindung der Konstitution **15** zu erwarten wären, sind dagegen nicht in signifikanter Intensität vertreten.

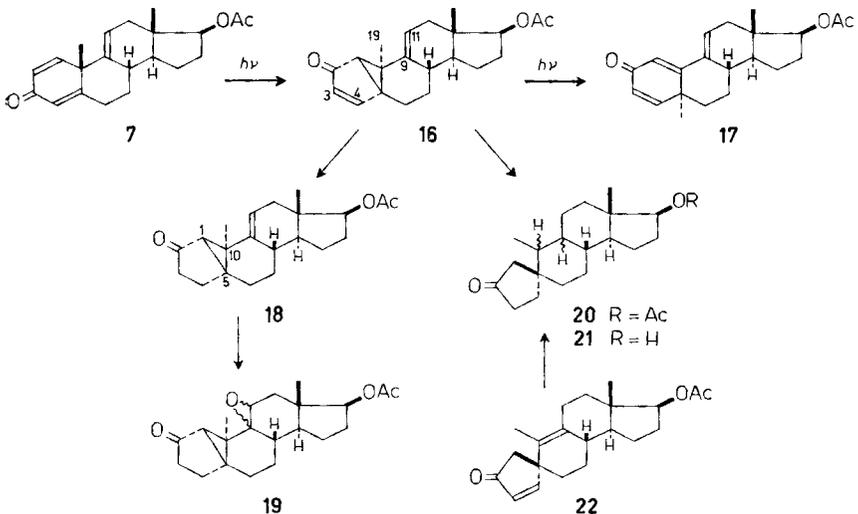
Der in der Strukturformel **11** wiedergegebene sterische Aufbau des Photoproduktes ist experimentell nicht direkt belegt. Er ergibt sich zwangsläufig, wenn der Dienon-Umlagerungsmechanismus **a** → **b** → **c** (Formelschema 1) auf die Umwandlung der Verbindung **3** übertragen wird. Dass eine solche Annahme berechtigt ist, dürfte hinreichend belegt sein mit der grossen Anzahl analoger Dienon-Bicyclohexenon-Umlagerungen, deren sterischer Verlauf im Sinne des vorgegebenen Schemas bewiesen worden ist (vgl. [10]), sowie mit dem Befund, dass keine lichtinduzierte Epimerisierung des Ausgangsmaterials an C-9 und/oder C-10 festgestellt werden konnte.

Die mit einer dreifach substituierten Doppelbindung konjugierte Bicyclo[3.1.0]-hexen-(3)-on-(2)-Teilstruktur des **Photoproduktes 16** (Formelschema 6) ist bereits aus den spektralen Daten der Verbindung ersichtlich. Mit Ausnahme der zusätzlichen $\Delta^{9,11}$ -Streckschwingung bei 1635 cm^{-1} deckt sich das IR.-Spektrum sehr weitgehend mit demjenigen des bekannten $9\alpha, 11$ -Dihydro-Analogons [11]. Das NMR.-Spektrum zeigt nebst dem breiten Signal ($\delta \sim 5,8$) des an der 9,11-Doppelbindung haftenden

Formelschema 5



Formelschema 6



Protons u. a. die beiden Quadruplett-Signalgruppen, welche für die Alkenwasserstoffe an C-3 und C-4 eines Bicyclohexenons vom Typus **16** charakteristisch sind ($\delta = 5,96$ bzw. $7,28$; $J_{1,3} = 1$, $J_{1,4} = 0,75$, $J_{3,4} = 5,5$ Hz). Die selektive Hydrierung der 3,4-Doppelbindung unter Verwendung von Palladium-Strontiumcarbonat-Katalysator führte zum Dihydroderivat **18**, das mittels Benzopersäure zum Epoxid **19** oxydiert wurde. Diese Umwandlungen lassen sich anhand der Spektraländerungen in den einzelnen Reaktionsschritten hinreichend belegen: im NMR.-Spektrum von **18** ist noch ein einziges olefinisch gebundenes Wasserstoffatom (CH-11; $\delta \sim 5,6$) nachweisbar, dessen Signal bei **19** in die für Epoxid-Wasserstoffatome charakteristische Feldposition $\delta \sim 3,3$ verschoben ist. Die entsprechenden IR.-Ketonfrequenzen liegen bei 1688 (**16**), 1695 – 1730 und 1705 – 1725 cm^{-1} (**18** bzw. **19**, beides breite, mit der Acetylfrequenz überlappende Banden). Zusammen mit den UV.-Spektren [**18**: $\lambda_{\text{max}} = 241$ nm ($\epsilon = 8300$), Endabsorption bei 220 nm ($\epsilon = 5500$); **19**: $\lambda_{\text{max}} = 285$ nm ($\epsilon = 76$), Endabsorption bei 220 nm ($\epsilon = 4600$)] weisen sie auf das Vorliegen einer Cyclopropylketon-Teilstruktur hin, die mit der dreifach substituierten Doppelbindung ein durchgehend konjugiertes System bildet⁸⁾. Eine zusätzliche Bestätigung dieser Anordnung folgt auch aus dem Ergebnis der katalytischen Hydrierung von **18** mit Palladiumkohle-Katalysator. Es fiel dabei in hoher Ausbeute ein noch immer ungesättigtes Dihydroderivat an, für dessen Konstitution die Alternativformeln **i** und **j** zur Diskussion stehen. Die UV.- und IR.-Spektren dieses Produktes [UV.: $\lambda_{\text{max}} = 279$ nm ($\epsilon = 51$), Endabsorption bei 220 nm ($\epsilon = 900$); IR.: 1260 , 1655 (schwach), 1720 – 1745 (breit) cm^{-1}] beweisen, dass der Dreiring von **18** hydrogenolytisch geöffnet wurde, und zwar so, dass eine mit der Doppelbindung nicht konjugierte Fünfring-Ketogruppe resultierte. Damit in Einklang zeigt die Umwandlung des NMR.-Signals der Methylgruppe 19

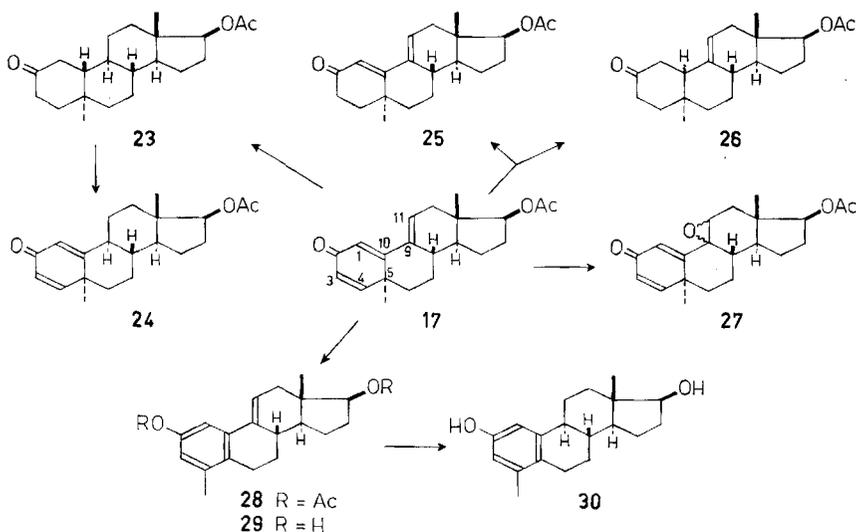


bei der Hydrierung von **18** von einem Singlett ($\delta = 1,32$) zu einem Dublett ($\delta = 1,03$, $J = 7$ Hz), dass dabei entweder die 1,10- (\rightarrow **i**) oder die 5,10-Cyclopropanbindung (\rightarrow **j**) gespalten wurde. Wurde das Photoprodukt **16** direkt mit Palladiumkohle-Katalysator erschöpfend hydriert, entstand nach Absorption von drei Mol-Äqu. Wasserstoff quantitativ das gesättigte Acetoxy-cyclopentanon **20** (NMR.: Dublett der Methylgruppe 19 bei $\delta = 0,89$, $J = 6$ Hz), welches zur weiteren Charakterisierung alkalisch zum Hydroxy-keton **21** (IR.: 1732 , 3630 cm^{-1}) hydrolysiert wurde. Die Verbindung **20** erhielt man auch bei der katalytischen Hydrierung des bekannten zweifach ungesättigten Acetoxy-ketons **22** [9], womit sowohl die Konstitution von **20** als

⁸⁾ Die UV.-Absorptionsmaxima der Bicyclo[3.1.0]hexen-(3)-on-(2)- und Bicyclo[3.1.0]hexanon-(2)-Chromophore werden durch die 9,11-Doppelbindung im Photoprodukt **16** [UV.: $\lambda_{\text{max}} = 280$ nm ($\epsilon = 7600$), Endabsorption bei 220 nm ($\epsilon = 5250$)] bzw. dessen Dihydroderivat **18** [UV.: siehe oben] beträchtlich nach höheren Wellenlängen verschoben. Unseres Wissens sind dies mit Ausnahme des «durchkonjugierten» Bicyclo[3.1.0]hexen-(3)-on-(2)-Chromophors selbst (vgl. dazu die diesbezügliche Diskussion bei [12]) die ersten Beispiele, in welchen Dreiringe nicht nur in Endstellung konjugationsverlängernd wirken, sondern die elektronische Wechselwirkung auch weiterleiten.

auch *implicit*e die Struktur des Photoproduktes **16**⁹⁾ bewiesen ist. Der sterische Aufbau des Bicyclohexenon-Teils von **16** wird im Circular dichroogramm dieser Verbindung zudem durch einen negativen COTTON-Effekt ($\Delta \epsilon_{348 \text{ nm}}^{\text{max}} = -4,49$) bestätigt (vgl. dazu [12])¹⁰⁾.

Formelschema 7



Die Trienon-Teilstruktur des **Photoproduktes 17** (Formelschema 7) ist durch UV.-Absorptionsmaxima bei 242 ($\epsilon = 11800$) und 288 nm ($\epsilon = 8980$) sowie durch IR.-Banden bei 1600, 1618 und 1658 cm^{-1} charakterisiert. Im NMR.-Spektrum lassen sich u. a. die anguläre Methylgruppe an C-5 (Singlett bei $\delta = 1,15$) sowie insgesamt vier Alkenprotonen nachweisen. Das Proton an C-11 ist durch ein breites, undeutlich strukturiertes Signal bei $\delta = 5,82$ vertreten, während im 100-MHz-Spektrum Spinwechselwirkungen zwischen CH-3 und CH-1 ($J = 2$ Hz) einerseits und zwischen CH-3 und CH-4 ($J = 10$ Hz) andererseits die Ausbildung von einem Quadruplett- [$\delta = 6,18$ (CH-3)] und zwei Dublett-Signalen [$\delta = 6,09$ (CH-1), 6,78 (CH-4)] veranlassen¹¹⁾. Bei der erschöpfenden Hydrierung des Acetoxy-trienons **17** mit Platin-Katalysator in Eisessiglösung und anschliessender Oxydation des entstandenen gesättigten Acetoxyalkohols resultierte die bereits beschriebene Verbindung **23** [1]. Durch Dehydrierung mit Dichlor-dicyano-*p*-benzoquinon konnte die letztere zudem in das ebenfalls schon bekannte Dienon **24** [1] übergeführt werden.

Die nachstehend beschriebenen weiteren Umsetzungen des Photoproduktes lassen sich mühelos anhand der oben bewiesenen Struktur **17** deuten. Beim Versuch der partiellen Hydrierung des Trienons **17** mit Palladium-Strontiumcarbonat-Katalysator in Benzollösung konnten ein Dihydro-

⁹⁾ Für das Photoprodukt **16** wurde in [10a] irrtümlicherweise die nichtzutreffende spirocyclische Strukturvariante angegeben.

¹⁰⁾ Wir danken Herrn PD Dr. G. SNATZKE, Universität Bonn, für Messung und Diskussion dieses Spektrums.

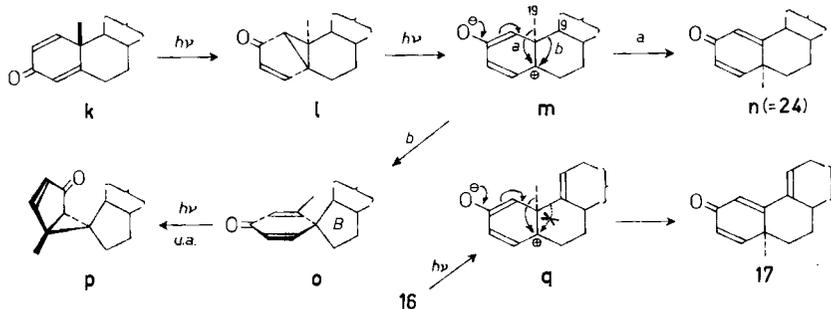
¹¹⁾ Die Signale der Alkenprotonen an C-1, C-3 und C-4 werden bei 60 MHz stark modifiziert, indem hier ein komplexeres Spektrum höherer Ordnung sichtbar wird.

(25) und ein Tetrahydro-Derivat (26) gefasst werden. Nach längerer Einwirkung von Benzopersäure auf 17 entstand ferner das Epoxid 27. Die Konstitution dieser Produkte ist auf Grund der UV., IR.- und NMR.-Daten eindeutig festgelegt. Bei der Behandlung von 17 mit konz. Schwefelsäure in Acetanhydrid resultierte praktisch ausschliesslich ein einziges Umlagerungsprodukt (28), das in Form der durch alkalische Hydrolyse bereiteten Dihydroxyverbindung 29 charakterisiert wurde. Die Struktur des Umlagerungsproduktes ergibt sich aus der partiellen Hydrierung von 29 mit Palladiumkohle-Katalysator in Äthanollösung zum bekannten Diol 30 [11] [13]¹²⁾.

2. Diskussion der Photoisomerisierungen

Aus den Resultaten der beiden Versuchsreihen geht hervor, dass die Ausgangsverbindungen 3 und 7 bei der Lichtanregung ihrer Cyclohexadienon-Chromophore *ausschliesslich* gemäss Mechanismus $a \rightarrow b \rightarrow c$ (Formelschema 1) in die mit Ring B vicinal verknüpften Bicyclohexenon-Derivate 11 und 16 umgelagert werden. Es ist dabei speziell hervorzuheben, dass dies auch für das 11-Ketodienon 3 gilt. Die Hypothese [6], dass den primären Photoisomeren der analog gebauten 11-Ketoverbindungen 1 und 8 ein spiranartig verknüpftes Bicyclohexenon-Gerüst (4 bzw. 9) zukommt, dürfte daher mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht zutreffen. Der spirocyclische Gerüstbau des Lumiprednisons (9) berechtigt vielmehr zur Annahme, dass es sich hier um das Endprodukt einer multiplen photochemischen Umlagerungssequenz des Ausgangsmaterials (8) handelt, welche der für die 11-Desoxo-Verbindungsklasse eruierten Reaktionsfolge $k \rightarrow l \rightarrow o \rightarrow p$ (Formelschema 8) [1] entspricht. Ähnliches gilt auch für Neoprednison (10), das im Photoisomeren n des 1-Dehydrotestosterons (k) eine strukturelle Analogie findet.

Formelschema 8



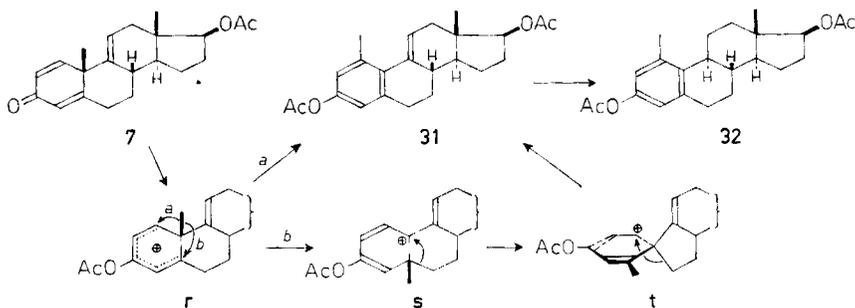
Die selektive Umlagerung des Bicyclohexenon-Derivates 16 in das Trienon 17 steht in einem auffallenden Kontrast zur Produktbildung aus der entsprechenden 9 α ,11-Dihydroverbindung l, bei welcher die Ausbildung des spirocyclischen Dienons o diejenige des vicinal verknüpften Isomeren n weitaus übertrifft¹³⁾. Die Differenzierung der beiden letzteren Umlagerungsvarianten zugunsten der Methin-(CH-9)-Verschiebung wurde in [1] auf den Effekt der grösseren Wanderungstendenz der mehr sub-

¹²⁾ Vgl. z. B. [14] für die Diskussion der elektronischen Faktoren, welche bei der säurekatalysierten Aromatisierung ähnlicher Trienone (3-Oxo- $\Delta^{1,4,8}$ -Steroide) die bevorzugte Wanderung der Methylgruppe im intermediären Kation bewirken.

¹³⁾ Unter identischen Reaktionsbedingungen (Licht der Wellenlänge 253,7 nm) entstehen aus l die Photoisomeren n und o im ungefähren Mengenverhältnis 1:72 [1].

stituierten Alkylgruppe im hypothetischen Zwischenprodukt **m**¹⁴) ($\text{CH}-9 \gg \text{CH}_3-19$) zurückgeführt. Die Erhöhung der klassischen Spannung mit der damit verbundenen Ring-B-Kontraktion (Ausbildung eines B/C-*trans*-Hydrindansystems) spielt dabei offensichtlich eine untergeordnete Rolle. Im 9,11-ungesättigten Parallelfall dürfte sie zumindest nicht wesentlich grösser sein und daher nicht für die vollständige Unterbindung der Alternative (Teilformel **q**: durchgekreuzter Pfeil) zur Umlagerung **q** \rightarrow **17** verantwortlich sein. Das Resultat der Photoisomerisierung von **16** zeigt vielmehr, dass die Wanderungstendenz des trigonalen Kohlenstoffatoms 9 in einem photochemisch erzeugten Zwischenprodukt vom Typus **q** bedeutend kleiner ist als diejenige der Methylgruppe 19. In Anbetracht der noch unzureichenden Kenntnis der exakten Natur der sich umlagernden Spezies¹⁴) schien es wünschenswert, den Reaktionsverlauf in einem dem hypothetischen Zwitterion **q** konstitutionell möglichst nahestehenden Kation kennenzulernen. Aus diesem Grund wurde das Trienon **7** mit konz. Schwefelsäure in Acetanhydrid behandelt, wobei lediglich die Entstehung des Umlagerungsproduktes **31** in hoher Ausbeute nachgewiesen werden konnte (Formelschema 9)¹⁵). Die Struktur dieser Verbindung geht einerseits aus ihren Spektraldaten, die das Vorliegen eines Styrol-artigen Chromophors mit dreifach substituierter Doppelbindung belegen, und andererseits aus der partiellen katalytischen Hydrierung zum bekannten Phenylacetat **32** [16] hervor. Ihre Ausbildung kann nur so erklärt werden, dass auch im Kation **r** – wie in der Photoisomerisierung **16** \rightarrow **17** – nicht die Alken-Gruppe, sondern ausschliesslich die anguläre Methylgruppe wandert. Mangels geeigneter Markierung kann dabei nicht zwischen den Umlagerungsvarianten **r** \rightarrow **31** (Pfeil *a*) und **r** \rightarrow **s** (Pfeil *b*) \rightarrow **t** \rightarrow **31** unterschieden werden.

Formelschema 9



¹⁴) Die Annahme, dass die lichtinduzierten Gerüstumlagerungen von 2,5-Cyclohexadienonen (**a** \rightarrow **c**; Formelschema 1) und Bicyclohexenonen (**c** \rightarrow **e**) wenigstens überwiegend auf der Stufe von zwitterionischen Zwischenprodukten des Typus **b** und **d** (vgl. auch **m** und **q**) einsetzen, ermangelt allerdings noch schlüssiger Beweise. Sie stützt sich in erster Linie auf reaktionsmechanistische Argumente [15]. Die kationische Natur der Umlagerungsschritte in den Photoisomerisierungen würde auch mit Beobachtungen im Einklang stehen, dass gewisse Umwandlungen sowohl durch Lichtanregung als auch in nicht-photolytischen, säurekatalysierten Umsetzungen erzielt werden konnten [1] [10]. Ebenso findet die bei den Photoisomerisierungen festgestellte Reihenfolge $\text{CH} > \text{CH}_2 > \text{CH}_3$ der Wanderungstendenzen gesättigter Kohlenstoffatome zumindest in qualitativer Hinsicht eine Parallele in den säurekatalysierten Dienon-Phenol-Umlagerungen in Acetanhydrid.

¹⁵) Die Ausführung der Reaktionsfolge **7** \rightarrow **31** \rightarrow **32** verdanken wir Herrn D. KÄGI.

Zur Ausführung dieser Arbeit standen uns Mittel des SCHWEIZ. NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG (Projekte Nr. 2266 und 2839) zur Verfügung. Der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, danken wir zudem für die zusätzliche Unterstützung der Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Die *Aufarbeitung der Reaktionsgemische* erfolgte im allgemeinen durch Aufnahme des Reaktionsguts in Äther, Waschen der organischen Phase mit H₂O bis zum Neutralpunkt und Eindampfen der über wasserfreiem Na₂SO₄ getrockneten Ätherlösung im Rotationsverdampfer.

Für die *präparative Säulenchromatographie* wurden, soweit nähere Angaben im Text fehlen, neutrales Al₂O₃ (Akt. II) oder Kieselgel MERCK (Korngrösse < 0,08 mm) eingesetzt. Für die *Dünnschichtchromatographie* (DS.) gelangte Kieselgel G, MERCK, zur Anwendung. Nachweis der Substanzflecke: Besprühen der getrockneten Kieselgelschicht mit konz. H₂SO₄ und anschliessendes Erhitzen der Platten.

Die *Smp.* sind nicht korrigiert und wurden in offenen Kapillaren im Ölbad bestimmt. Die $[\alpha]_D$ -Werte wurden durch Extrapolation aus den spez. Drehwerten bei 365, 405, 436, 546 und 578 nm bestimmt. Die Konzentrationen (*c*) sind in Klammern angefügt. Die Messungen erfolgten in CHCl₃ in einem 0,5-dm-Rohr.

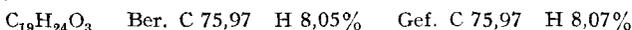
UV.-Spektren: C₂H₅OH-Lösung; die Lagen der Absorptionsmaxima sind in nm angegeben; die in Klammern angefügten Zahlen betreffen die ϵ -Werte.

IR.-Spektren: CHCl₃-Lösung; die Bandenlagen sind in cm⁻¹-Werten angegeben.

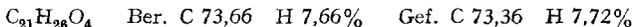
Die *NMR.-Spektren* wurden in CDCl₃-Lösung bei 60 MHz gemessen. Die Signale werden durch die Abkürzungen *s* (Singlett), *d* (Dublett), *t* (Triplet), *q* (Quadruplett), *m* (Multiplet), *b* (breites, undeutlich strukturiertes Signal) sowie *J* (Kopplungskonstante in Hz) charakterisiert. Die durch elektronische Integration ermittelte Protonenzahl für die einzelnen Signale stimmt mit den jeweils angefügten Zuordnungen überein.

A. Herstellung von 3,11-Dioxo-17 β -acetoxy- $\Delta^{1;4}$ -androstadien (3) und 3-Oxo-17 β -acetoxy- $\Delta^{1;4;9,11}$ -androstatrien (7)

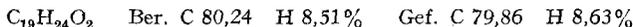
3,11-Dioxo-17 β -hydroxy- $\Delta^{1;4}$ -androstadien (2). 3,0 g 3,11,17-Trioxo- $\Delta^{1;4}$ -androstadien (1) [6b], gelöst in 50 ml abs. Tetrahydrofuran, wurden bei 0° mit einer Lösung von 6,0 g LiAlH(*t*-BuO)₃ in 30 ml Tetrahydrofuran versetzt. Nach 15 minütigem Rühren im Eisbad wurde das Reaktionsgemisch in 750 ml 5-proz. wässriger CH₃COOH aufgenommen und mit Äther extrahiert. Man erhielt 2,7 g Rohprodukt, das nach Krist. aus Aceton-Hexan bei 222–223° schmolz. $[\alpha]_D = +163^\circ$ (0,84). UV.: 240 (16400). IR.: 1605, 1612, 1662, 1710, 3640.



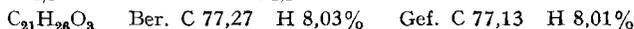
3,11-Dioxo-17 β -acetoxy- $\Delta^{1;4}$ -androstadien (3). 8,21 g 2 wurden 3 Std. in 200 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:1) auf 80° erhitzt, die Lösung darauf im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Benzol durch eine Säule aus 100 g Al₂O₃ (Akt. III) filtriert. Krist. des Rohproduktes aus Aceton lieferte 7,31 g 3, Smp. 220–221°. $[\alpha]_D = +133^\circ$ (1,2). UV.: 239 (16400). IR.: 1250, 1604, 1621, 1660, 1709, 1724. NMR.: 0,83/s CH₃-18, 1,45/s CH₃-19, 2,05/s 17-OCOCH₃, ca. 2,35/bs CH₂-12, ca. 4,75/b CH-17, 6,07/bs CH-4, 6,17/q/J_{1,2} = 10, J_{2,4} = 1,75 CH-2, 7,65/d/J_{1,2} = 10 CH-1.



3-Oxo-17 β -hydroxy- $\Delta^{1;4;9,11}$ -androstatrien (6). Die Reduktion von 2,60 g 3,17-Dioxo- $\Delta^{1;4;9,11}$ -androstatrien (5) [7] mit 5 g LiAlH(*t*-BuO)₃ nach der für 2 beschriebenen Methode ergab 2,31 g 6, Smp. 144° (krist. aus Aceton-Hexan). $[\alpha]_D = -17^\circ$ (0,37). UV.: 239 (16000). IR.: 1608, 1625, 1665, 3630.



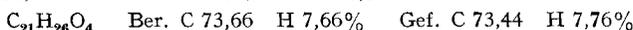
3-Oxo-17 β -acetoxy- $\Delta^{1;4;9,11}$ -androstatrien (7). 2,0 g 6 wurden über Nacht in 50 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:1) bei Zimmertemp. acetyliert. Die Lösung wurde nach Zugabe von CH₃OH im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Benzol durch Al₂O₃ (Akt. III) filtriert. Man erhielt 1,95 g 7, Smp. 135°. $[\alpha]_D = -26^\circ$. UV.: 238 (13200). IR.: 1255, 1608, 1625, 1665, 1725. NMR.: 0,83/s CH₃-18, 1,43/s CH₃-19, 2,07/s 17-OCOCH₃, ca. 4,65/b CH-17, 5,53/bt/J ~ 3,5 CH-11, 6,05/bs CH-4, 6,25/q/J_{1,2} = 10, J_{2,4} = 1,8 CH-2, 7,20/d/J_{1,2} = 10 CH-1.



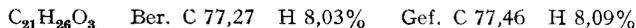
B. UV.-Bestrahlungen

Die Bestrahlungsversuche wurden bei Zimmertemp. durchgeführt. Das Bestrahlungsgut wurde in zylindrischen Gefässen mittels Magnetrührer durchmischt. Die Lichtquelle war zentral angeordnet und bestand entweder aus einem Hg-Niederdruckbrenner NK 6/20 (20 Watt) in einem wassergekühlten Quarzfinger (Emission: 253,7 nm) oder aus einem Hg-Hochdruckbrenner Q 81 (70 Watt), beide QUARZLAMPEN GMBH., Hanau, in einem wassergekühlten Pyrexfinger (Emission: > 280 nm).

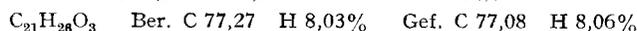
3,11-Dioxo-17 β -acetoxy- Δ^1 ;4-androstadien (3). 100 mg **3** wurden 1 Std. in 40 ml Dioxan mit Licht der Wellenlänge 253,7 nm bestrahlt. Nach dem Eindampfen der Lösung im Vakuum chromatographierte man das Rohgemisch an Kieselgel. Elution mit Benzol-Essigester-(5:1) lieferte erst 20 mg *phenolische Produkte* und dann 65 mg **2,11-Dioxo-17 β -acetoxy-1 α ,5 β -cyclo- Δ^3 -10 α -androstien (11)**¹⁶⁾, Zersetzungspunkt 238–239° (krist. aus Aceton-Hexan; 47 mg). $[\alpha]_D = -167^\circ$ (0,77). UV.: 268 (2950), Endabsorption bei 220 (6400). IR.: 1245, 1572, 1692, 1715, 1730 (Schulter). NMR.: 0,76/s CH₃-18, 1,21/s CH₃-19, 1,85/bs CH-1, 2,07/s 17-OCOCH₃, 2,37/s CH₂-12, ca. 4,8/b CH-17, 5,87/q/J_{1,3} = 1, J_{3,4} = 6 CH-3, 7,20/q/J_{1,4} ~ 0,5, J_{3,4} = 6 CH-4. Massenspektrum (MS.): Fig. 2.



3-Oxo-17 β -acetoxy- Δ^1 ;4;^{9,11}-androstatrien (7). – a) *Mit Licht der Wellenlänge 253,7 nm.* Eine Lösung von 1,40 g **7** in 1,40 l Dioxan wurde 9 Std. bestrahlt, darauf im Vakuum eingedampft und der Rückstand an 60 g Al₂O₃ chromatographiert. Mit Benzol eluierte man 1,05 g **2-Oxo-17 β -acetoxy-1 α ,5 β -cyclo- Δ^3 ;^{9,11}-10 α -androstadien (16)**, Smp. 159–160° (krist. aus Aceton-Hexan). $[\alpha]_D = -280^\circ$ (0,79). UV.: 280 (7600), Endabsorption bei 220 (5250). Circular dichroogramm (CD.)¹⁰⁾: $\lambda_{max}(d\epsilon) = 348 (-4,49)$, 355 (-4,44), 373,5 nm (-2,14); $c = 0,71$ in Dioxan. IR.: 1255, 1577, 1635, 1688, 1725. NMR.: 0,75/s CH₃-18, 1,34/s CH₃-19, 2,07/s 17-OCOCH₃, ca. 4,7/b CH-17, ca. 5,8/b CH-11, 5,96/q/J_{1,3} = 1, J_{3,4} = 5,5 CH-3, 7,28/q/J_{1,4} = 0,75, J_{3,4} = 5,5 CH-4. MS.: M⁺ = 326.



Mit Benzol-Äther-(4:1) fielen 138 mg **2-Oxo-5 α -methyl-17 β -acetoxy- Δ^1 ,¹⁰;3;^{9,11}-östratrien (17)** an; Smp. 213–214° (krist. aus Aceton-Hexan und bei 190° im Vakuum sublimiert). $[\alpha]_D = +260^\circ$ (0,81). UV.: 242 (11800), 288 (8980). IR.: 1259, 1600, 1618, 1658, 1726. NMR. (100 MHz): 0,79/s CH₃-18, 1,15/s CH₃-19, 2,07/s 17-OCOCH₃, ca. 4,75/b/J ~ 9 CH-17, ca. 5,82/b CH-11, 6,09/d/J_{1,3} = 2 CH-1, 6,18/q/J_{1,3} = 2, J_{3,4} = 10 CH-3, 6,78/d/J_{3,4} = 10 CH-4.



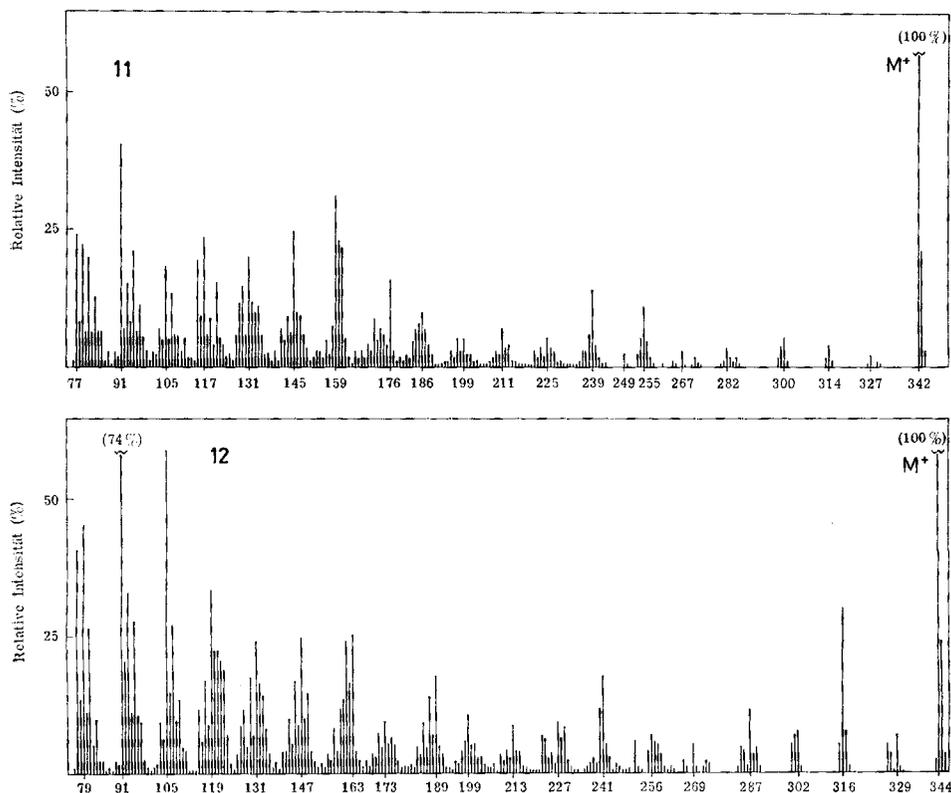
Die späteren Benzol-Äther-(4:1)-Elate enthielten 154 mg *Ausgangsmaterial (7)*; Identifikation: Smp., Misch-Smp., IR. und DS.

b) *Mit Licht von Wellenlängen > 280 nm.* Nach 6stdg. Bestrahlung einer Lösung von 1,30 g **7** in 1,30 l Dioxan wurde diese im Vakuum eingedampft und der Rückstand an der 30fachen Menge Al₂O₃ chromatographiert. Benzol eluierte 39 mg **16**, Smp. 158–159° (krist. aus Aceton-Petroläther). Mit Benzol und Benzol-Äther-(9:1) liessen sich 955 mg **17** isolieren, Smp. 213–214° (krist. aus Aceton-Hexan; 800 mg). Identifikation: Misch-Smp., IR. und DS.

2-Oxo-17 β -acetoxy-1 α ,5 β -cyclo- Δ^3 ;^{9,11}-10 α -androstadien (16). 20 mg **16** wurden in 20 ml Dioxan 6 Std. mit Licht von 253,7 nm bestrahlt. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft und durch Chromatographie des Rückstandes an 2 g Al₂O₃ mit Benzol-Äther-(9:1) 15 mg **17** isoliert; Smp. 213–214° (krist. aus Aceton-Hexan; 14 mg). Identifikation: Misch-Smp., IR. und DS.

Bei den UV.-Bestrahlungsversuchen mit **3**, **7** und **16** wurden jeweils periodisch Proben entnommen und dünnschichtchromatographisch untersucht. Es zeigte sich, dass aus **3** das Isomere **11** als einziges nachweisbares Produkt entstand und dieses langsam in ein Gemisch von Phenolen überging. Aus **7** entstand unabhängig von der verwendeten Wellenlänge erst **16**, welches bei fortgesetzter Bestrahlung vollständig zu **17** umgesetzt wurde. Andere Produkte konnten in keinem der Versuche im DS. festgestellt werden.

¹⁶⁾ Die Nomenklatur der Produkte mit modifiziertem Steroid-Kohlenstoffgerüst wurde in Anlehnung an einen Vorschlag der Nomenklaturkommission für das deutschsprachige Gebiet der Gesellschaft Deutscher Chemiker gewählt.

Fig. 2. Massenspektren der Verbindungen **11** und **12**

C. Umsetzungen mit **2,11-Dioxo-17 β -acetoxy-1 α , 5 β -cyclo- Δ^3 -10 α -androsten (11)**

2,11-Dioxo-17 β -acetoxy-1 α ,5 β -cyclo-10 α -androstan (12). 42 mg **11** wurden in 3 ml Benzol mit 20 mg 10-proz. Pd-Kohle hydriert. Nach Absorption von 1 Mol-Äqu. H_2 wurde die vom Katalysator abfiltrierte Lösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Aceton-Hexan krist.: 39 mg **12**, Smp. 230–231°. $[\alpha]_D = +1,5^\circ$ (0,50). UV.: Endabsorption bei 220 (6000). IR.: 1255, 1705–1730 (breit). NMR.: 0,73/s CH_3 -18, 1,18/s CH_3 -19, 2,05/s 17- $OCOCH_3$, ca. 4,75/b CH-17. MS.: Fig. 2. $C_{21}H_{23}O_4$ Ber. C 73,22 H 8,19%, Gef. C 73,20 H 8,24%

Säurekatalysierte Isomerisierung von 11. 300 mg **11** wurden in 25 ml Eisessig gelöst, 0,12 ml 60-proz. $HClO_4$ zugefügt und das Gemisch 20 Min. auf 80° erhitzt. Die im Vakuum bis auf 5 ml eingedampfte Lösung wurde in wässrige $NaHCO_3$ -Lösung eingetragen und aufgearbeitet. Mehrfache Krist. des Rohproduktes aus Aceton-Hexan lieferte 100 mg **2,11-Dioxo-17 β -acetoxy-1(10 \rightarrow 5 β)-abeo- Δ^3 ;⁹-androstadien (13)**, Smp. 180–182°. Die Mutterlaugen wurden vereinigt (ca. 200 mg) und noch einmal nach dem beschriebenen Verfahren mit $HClO_4$ behandelt. Filtration des resultierenden Rohproduktes durch Al_2O_3 (Akt. III) und Krist. aus Aceton-Hexan ergab weitere 124 mg **13**, Smp. 180–182°. $[\alpha]_D = -96^\circ$ (1,01). UV. (C_2H_5OH): 245 (10000); (0,1N KOH/C_2H_5OH): 245 (9000). IR.: 1242, 1580, 1672, 1724 (Schulter). NMR.: 0,87/s CH_3 -18, 1,60/d/j = 2 CH_3 -19, 2,06/s 17- $OCOCH_3$, ca. 4,8/b CH-17, 6,21/d/j_{3,4} = 6 CH-3, 7,47/d/j_{3,4} = 6 CH-4.

$C_{21}H_{26}O_4$ Ber. C 73,66 H 7,66%, Gef. C 73,86 H 7,87%

Katalytische Hydrierung von 2,11-Dioxo-17 β -acetoxy-1(10 \rightarrow 5 β)-abeo- Δ^3 ;⁹-androstadien (13). 40 mg **13** wurden in 5 ml C_2H_5OH mit 10 mg 10-proz. Pd-Kohle hydriert, wobei 2 Mol-Äqu. H_2 absorbiert wurden. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung dampfte man im Vakuum ein und chromatographierte an Kieselgel. Elution mit Benzol-Essigester-(2:1) lieferte 25 mg **2,11-Dioxo-**

17 β -acetoxy-1(10 \rightarrow 5 β)-abeo-9 ξ ,10 ξ -androstan (14), Smp. 156–158° (krist. aus Aceton-Hexan, 21 mg). $[\alpha]_D = +20^\circ$ (0,60). IR.: 1245, 1700, 1730, 1735 (Schulter). NMR.: 0,75/s CH₃-18, 0,92/d|f = 7 CH₃-19, 2,04/s 17-OCOCH₃, ca. 4,8/b CH-17. MS.: Fig. 1.

C₂₁H₃₀O₄ Ber. C 72,80 H 8,73% Gef. C 72,95 H 8,58%

D. Umsetzungen mit 2-Oxo-17 β -acetoxy-1 α ,5 β -cyclo- $\Delta^{3,9,11}$ -10 α -androstadien (16)

Katalytische Hydrierungen. – a) *2-Oxo-17 β -acetoxy-1 α ,5 β -cyclo- $\Delta^{9,11}$ -10 α -androsen (18)*. 20 mg **16** wurden in 2,5 ml Benzol mit 5 mg 2-proz. Pd/SrCO₃-Katalysator hydriert. Nach Aufnahme von 1 Mol-Äqu. H₂ wurde abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Aceton-Hexan krist.: 16 mg **18**, Smp. 171–172°. $[\alpha]_D = +55^\circ$ (1,12). UV.: 241 (8300), Endabsorption bei 220 (5500). IR.: 1260, 1635, 1695–1730 (breit). NMR.: 0,75/s CH₃-18, 1,32/s CH₃-19, 2,07/s 17-OCOCH₃, ca. 4,7/b CH-17, ca. 5,6/b CH-11.

C₂₁H₂₈O₃ Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 76,56 H 8,58%

b) *Hydrierung von 18*. Bei der Hydrierung von 100 mg **18** in 20 ml C₂H₅OH mit 25 mg 10-proz. Pd-Kohle wurde 1 Mol-Äqu. H₂ absorbiert. Die vom Katalysator befreite Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Aceton-Hexan krist.: 80 mg eines *Dihydroderivates von 18*, Smp. 112–113° [*2-Oxo-17 β -acetoxy-1(10 \rightarrow 5 β)-abeo- $\Delta^{9,11}$ -10 ξ -androsten (i)* oder *2-Oxo-17 β -acetoxy-5(10 \rightarrow 1 α)-abeo- $\Delta^{9,11}$ -5 ξ ,10 ξ -androsten (j)*]. Tetranitromethan-Probe: Gelbfärbung. $[\alpha]_D = +28^\circ$ (0,89). UV.: 279 (51), Endabsorption bei 220 (900). IR.: 1260, 1655, 1720–1745 (breit). NMR.: 0,77/s CH₃-18, 1,03/d|f = 7 CH₃-19, 2,07/s 17-OCOCH₃, ca. 4,7/b CH-17, ca. 5,35/b CH-11.

C₂₁H₃₀O₃ Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 76,46 H 9,32%

c) *2-Oxo-17 β -acetoxy-1(10 \rightarrow 5 β)-abeo-9 ξ ,10 ξ -androstan (20)*. 112 mg **16** wurden in 20 ml C₂H₅OH und 75 mg 10-proz. Pd-Kohle bis zur Aufnahme von 3 Mol-Äqu. H₂ hydriert. Nach dem Eindampfen der vom Katalysator befreiten Lösung im Vakuum und Krist. des Rückstandes aus Aceton-Hexan resultierten 111 mg **20**, Smp. 170–171°. $[\alpha]_D = +68^\circ$ (1,04). IR.: 1260, 1720–1740 (breit). NMR.: 0,80/s CH₃-18, 0,89/d|f = 6 CH₃-19, 2,03/s 17-OCOCH₃, ca. 4,65/b CH-17.

C₂₁H₃₂O₃ Ber. C 75,86 H 9,70% Gef. C 75,50 H 9,57%

d) *Hydrierung von 2-Oxo-17 β -acetoxy-1(10 \rightarrow 5 β)-abeo- $\Delta^{3,9}$ -androstadien (22)* [9]. 22 mg **22** wurden in 5 ml C₂H₅OH mit 10 mg 10-proz. Pd-Kohle hydriert. Nach 3 Tagen waren 2 Mol-Äqu. H₂ absorbiert worden. Nach Filtration und Eindampfen des Filtrats im Vakuum wurde das resultierende Rohprodukt aus Aceton-Hexan krist.: 17 mg **20**, Smp. 171–173°. Identifikation: Misch-Smp., IR. und DS.

2-Oxo-17 β -hydroxy-1(10 \rightarrow 5 β)-abeo-9 ξ ,10 ξ -androstan (21). 15stdg. Hydrolyse von 46 mg **20** in 5 ml 5-proz. methanolischer KOH-Lösung bei Zimmertemp. lieferte 36 mg **21**, Smp. 173–174° (krist. aus Aceton-Hexan). $[\alpha]_D = +75^\circ$ (0,82). IR.: 1732, 3630.

C₁₉H₃₀O₂ Ber. C 78,57 H 10,41% Gef. C 78,69 H 10,32%

2-Oxo-9 ξ ,11 ξ -oxido-17 β -acetoxy-1 α ,5 β -cyclo-10 α -androstan (19). Einer Lösung von 820 mg **18** in 100 ml CHCl₃ wurden bei 0° 431 mg Benzopersäure in CHCl₃ zugesetzt. Nach 3tägigem Stehen bei 5° wurde die überschüssige Persäure mit wässriger KJ-Lösung zerstört, das Gemisch mit Äther extrahiert und die organische Phase nacheinander mit wässriger Na₂S₂O₃-, NaHCO₃-Lösung und H₂O gewaschen. Das bei der Aufarbeitung resultierende Rohprodukt wurde an 25 g Al₂O₃ chromatographiert. Mit Benzol eluierte man 312 mg **19**, Smp. 182° (krist. aus Aceton-Hexan). $[\alpha]_D = +31^\circ$ (0,78). UV.: 285 (76), Endabsorption bei 220 (4600). IR.: 1257, 1705–1725 (breit). NMR.: 0,75/s CH₃-18, 0,93/s CH₃-19, 2,03/s 17-OCOCH₃, ca. 3,3/b|f|j ~ 2,5 CH-11, ca. 4,6/b CH-17.

C₂₁H₂₈O₄ Ber. C 73,22 H 8,19% Gef. C 73,23 H 8,24%

E. Umsetzungen mit 2-Oxo-5 α -methyl-17 β -acetoxy- $\Delta^{1,10;3,9,11}$ -östratrien (17)

Dienon-Phenol-Umlagerung von 17. Eine Lösung von 120 mg **17** in 4 ml Acetanhydrid und 2 Tropfen konz. H₂SO₄ wurde 4 Std. bei Zimmertemp. im Dunkeln stengelassen. Das Gemisch wurde darauf auf Eis gegossen und nach 1 Std. aufgearbeitet. Chromatographie des nach DS. bereits einheitlichen Rohproduktes an 3,5 g Al₂O₃ lieferte mit Benzol 71 mg eines Öls (*Di-O-acetyl-Derivat 28*), das direkt 3 Std. in 10 ml siedender methanolischer KOH-Lösung hydrolysiert wurde. Man erhielt 58 mg *2,17 β -Dihydroxy-4-methyl- $\Delta^{1;3;5,10;9,11}$ -östratetraen (29)*, Smp. 218–220° (krist. aus Aceton-Hexan; 33 mg). Das Präparat wurde direkt in 20 ml C₂H₅OH mit 20 mg 10-proz. Pd-

Kohle bis zur Aufnahme von 1 Mol-Äqu. H_2 hydriert. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung lieferte beim Eindampfen im Vakuum 3,17 β -Dihydroxy-4-methyl- $\Delta^{1;3;5,10}$ -östratrien (**30**), Smp. 248° (krist. aus Aceton-Hexan). Die Verbindung war mit einem authentischen Präparat von **30** [11] [13] nach Misch-Smp., IR. und DS. identisch.

Katalytische Hydrierungen von 17. – a) Mit Pd/SrCO₃-Katalysator. 500 mg **17** wurden in 75 ml Benzol mit 125 mg Pd/SrCO₃ hydriert. Filtration der Lösung, Eindampfen des Filtrats im Vakuum und Chromatographie des Rückstandes an der 40fachen Menge Al₂O₃ ergab mit Hexan-Benzol-(2:1) 90 mg 2-Oxo-5 α -methyl-17 β -acetoxy- $\Delta^{9,11}$ -10 ξ -östren (**26**), Smp. 138° (krist. aus Hexan; 57 mg). Tetranitromethan-Probe: Gelbfärbung. $[\alpha]_D = -47^\circ$ (0,93). UV.: Endabsorption bei 220 (900). IR.: 1260, 1655 (Schulter), 1705–1725 (breit). NMR.: 0,71/s CH₃-18, 0,90/s CH₃-19, 2,03/s 17-OCOCH₃, ca. 4,7/b CH-17, ca. 5,05/b CH-11.

C₂₁H₃₀O₃ Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 76,31 H 9,24%

Hexan-Benzol-(1:1) und Benzol eluierten 297 mg 2-Oxo-5 α -methyl-17 β -acetoxy- $\Delta^{1,10;9,11}$ -östradien (**25**), Smp. 157–158° (krist. aus Aceton-Hexan; 270 mg). $[\alpha]_D = +382^\circ$ (0,96). UV.: 282 (12700). IR.: 1255, 1593, 1622, 1655, 1725. NMR.: 0,77/s CH₃-18, 1,13/s CH₃-19, 2,07/s 17-OCOCH₃, ca. 4,7/b CH-17, 5,83/s CH-1, ca. 5,85/b CH-11.

C₂₁H₂₈O₃ Ber. C 76,79 H 8,59% Gef. C 76,75 H 8,60%

b) Mit Pt-Katalysator. 2 g **17** wurden 12 Std. in 100 ml Eisessig nach Zugabe von 260 mg PtO₂ hydriert. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand an 120 mg Al₂O₃ chromatographiert. Die Petroläther-Fraktion enthielt 354 mg eines Öls (vermutlich stereoisomere 5 α -Methyl-17 β -acetoxy-östrane; IR.: 1255, 1728), das nach NMR. nicht einheitlich war und verworfen wurde. Mit Benzol und Äther erhielt man 1,64 eines hydroxylhaltigen Produktes, das direkt in Acetonlösung mit einem Überschuss an schwefelsaurer CrO₃-Lösung oxidiert wurde. Es resultierte 2-Oxo-5 α -methyl-17 β -acetoxy-östran (**23**), Smp. 175,5–177,5° (krist. aus Aceton-Hexan; 532 mg). $[\alpha]_D = +19^\circ$ (0,52). CD.: s. [1]. IR.: 1260, 1700–1730 (breit). NMR.: 0,78/s CH₃-18, 1,03/s CH₃-19, 2,03/s 17-OCOCH₃, ca. 4,6/b CH-17.

C₂₁H₃₂O₃ Ber. C 75,86 H 9,70% Gef. C 75,76 H 9,66%

Dehydrierung von 23. 200 mg **23** wurden 24 Std. in 10 ml siedendem Dioxan mit 430 mg Dichlor-dicyano-*p*-benzochinon behandelt, darauf filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Nachdem der Rückstand in Benzollösung durch Al₂O₃ (Akt. III) filtriert war, resultierten 146 mg 2-Oxo-5 α -methyl-17 β -acetoxy- $\Delta^{1,10;3}$ -östradien (**24**); Identifikation mit einem authentischen Präparat von **24** [1]: Smp., Misch-Smp., IR. und DS.

2-Oxo-5 α -methyl-9 ξ ,11 ξ -oxido-17 β -acetoxy- $\Delta^{1,10;3}$ -östradien (**27**). Eine Lösung von 440 mg **17** in 60 ml CHCl₃ wurde bei 0° mit 280 mg Benzopersäure in 4 ml CHCl₃ versetzt und 2 Monate bei 5° gehalten. Nach der Zugabe von wässriger KJ-Lösung extrahierte man mit Äther und wusch die organische Phase nacheinander mit wässriger Na₂S₂O₃-, NaHCO₃-Lösung und H₂O. Die Aufarbeitung ergab 433 mg **27**, Smp. 162° (krist. aus Aceton-Hexan). $[\alpha]_D = -98^\circ$ (0,81). UV.: 242 (13600). IR.: 1252, 1612, 1630, 1664, 1725. NMR.: 0,82/s CH₃-18, 1,35/s CH₃-19, 2,05/s 17-OCOCH₃, 3,42/g/J = 3 und 8,5 CH-11, ca. 4,65/b CH-17, 6,20/m CH-1 und CH-3, 6,81/d/J_{3,4} = 10 CH-4.

C₂₁H₂₆O₄ Ber. C 73,66 H 7,66% Gef. C 73,45 H 7,58%

F. Dienon-Phenol-Umlagerung von 3-Oxo-17 β -acetoxy- $\Delta^{1;4;9,11}$ -androstatrien (**7**)¹⁵

1-Methyl-3,17 β -diacetoxy- $\Delta^{1;3;5,10;9,11}$ -östratetraen (**31**). 125 mg **7** wurden in 25 ml Acetanhydrid gelöst und unter Eiskühlung 2 Std. im Dunkeln mit 300 mg konz. H₂SO₄ in 5 ml Acetanhydrid behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde darauf auf Eis gegossen und nach 1stdg. Stehen aufgearbeitet. Chromatographie des Rohproduktes (100 mg), das nach DS. einheitlich war, an der 150fachen Menge Kieselgel (Korngrösse 0,05–0,2 mm) mit Aceton-Hexan-(1:3) ergab 100 mg **31**, das beim Bespritzen mit CH₃OH kristallisierte; Smp. 126° (krist. aus Hexan; 80 mg). $[\alpha]_D = +8^\circ$ (2,6). UV.: 217 (17250), 249 (12980). IR.: 1250, 1605, 1730, 1755. NMR.: 0,93/s CH₃-18, 2,07/s 17-OCOCH₃, 2,22/s 3-OCOCH₃, 2,38/s 1-CH₃, ca. 4,8/b CH-17, ca. 5,65/b CH-11, 6,68 + 6,78/2 bd/J_{2,4} ~ 2,5 CH-2 und CH-4.

C₂₃H₂₈O₄ Ber. C 74,97 H 7,66% Gef. C 75,36 H 7,33%

Katalytische Hydrierung von 31. 60 mg **31** wurden in 10 ml C₂H₅OH mit 60 mg 10-proz. Pd-Kohle hydriert. Nach 3 Std. war ein Mol-Äqu. H₂ absorbiert worden. Filtration durch Celit und Eindampfen des Filtrates im Vakuum lieferte 44 mg nach DS. einheitliche Kristalle, Smp. 175.

(krist. aus Aceton-Hexan; 22 mg). Identifikation des Präparates mit *1-Methyl-3,17β-diacetoxy-Δ^{1;3;5,10}-östratrien (32)* [16]: Misch-Smp., IR., DS.

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung: W. MANSER) ausgeführt. Die Aufnahme der IR.- und NMR.-Spektren erfolgte in unserer Instrumentalabteilung (Leitung: Prof. W. SIMON).

SUMMARY

Ultraviolet irradiation of the steroidal cross-conjugated dienones **3** and **7**, and of the bicyclohexenone derivative **16** in dioxane solution produced the virtually quantitative isomerizations **3** → **11** (Chart 3) and **7** → **16** → **17** (Chart 6). These conversions are consistent with the previously established general scheme **a** → **b** → **c** → **d** → **e** (Chart 1). By analogy with these results, it is suggested that the photo-isomers **9** and **10** of O-acetylprednisone (**8**) represent products resulting from multiple photorearrangements rather than from direct transformations, as had been proposed in the literature.

When compared with the previously described 72:1 ratio of isomers **n** and **o** formed from **1** (Chart 8), the exclusive conversion **16** → **17** illustrates the complete failure of the trigonal carbon 9 in the hypothetical intermediate **q** to migrate. It is noted that the constitutionally related cation **r** – assumed intermediate in the acid-catalyzed non-photolytic rearrangement of trienone **7** (Chart 9) – exhibits similar migratory aptitudes of methyl *versus* alkene group.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 33. Mitt.: J. FREI, C. GANTER, D. KÄGI, K. KOCSTS, M. MILJKOVIĆ, A. SIEWINSKI, R. WENGER, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *Helv.* **49**, 1049 (1966).
- [2] M. MILJKOVIĆ, Diss. ETH, Zürich 1965.
- [3] C. GANTER, R. WARSZAWSKI, H. WEHRLI, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *Helv.* **46**, 320 (1963).
- [4] G. BOZZATO, H. P. THRONDSSEN, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 2073 (1964).
- [5] a) R. WARSZAWSKI, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *Helv.* **43**, 500 (1960). – b) T. MATSURA, *Bull. chem. Soc. Japan* **37**, 564 (1964). – c) D. I. SCHUSTER & C. J. POLOWCZYK, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 4502 (1964); D. I. SCHUSTER & D. J. PATEL, *ibid.* **87**, 2515 (1965).
- [6] a) D. H. R. BARTON & W. C. TAYLOR, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 244 (1958). – b) *Idem*, *J. chem. Soc.* **1958**, 2500. – Vgl. ferner D. H. R. BARTON, *Helv.* **42**, 2604 (1959).
- [7] C. H. ROBINSON, L. FINCKENOR, E. P. OLIVETO & D. GOULD, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 2191 (1959).
- [8] H. WEHRLI & K. SCHAFFNER, *Helv.* **45**, 385 (1962); H. WEHRLI, M. CEREGHETTI, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *ibid.* **43**, 367 (1960).
- [9] C. GANTER, E. C. UTZINGER, K. SCHAFFNER, D. ARIGONI & O. JEGER, *Helv.* **45**, 2403 (1962).
- [10] a) K. SCHAFFNER, *Fortschr. Chem. organ. Naturstoffe* **22**, 1 (1964) [Ed. L. ZECHMEISTER; Springer-Verlag, Wien]. – b) *Adv. Photochemistry* **4**, im Druck [Ed.: W. A. NOYES, JR., G. S. HAMMOND & J. N. PITTS, JR.; Interscience Publishers, New York].
- [11] H. DUTLER, C. GANTER, H. RYF, E. C. UTZINGER, K. WEINBERG, K. SCHAFFNER, D. ARIGONI & O. JEGER, *Helv.* **45**, 2346 (1962).
- [12] K. SCHAFFNER & G. SNATZKE, *Helv.* **48**, 347 (1965).
- [13] H. DANNENBERG, D. DANNENBERG-VON DRESLER & T. KÖHLER, *Chem. Ber.* **93**, 1989 (1960).
- [14] R. B. WOODWARD & T. SINGH, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 494 (1950).
- [15] H. E. ZIMMERMAN & D. I. SCHUSTER, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 4486 (1961); **84**, 4527 (1962); H. E. ZIMMERMAN, R. C. HAHN, H. MORRISON & M. C. WANI, *ibid.* **87**, 1138 (1965).
- [16] C. DJERASSI, G. ROSENKRANZ, J. ROMO, J. PATAKI & ST. KAUFMANN, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 4540 (1950).