

31. Photochemische Reaktionen

4. Mitteilung¹⁾

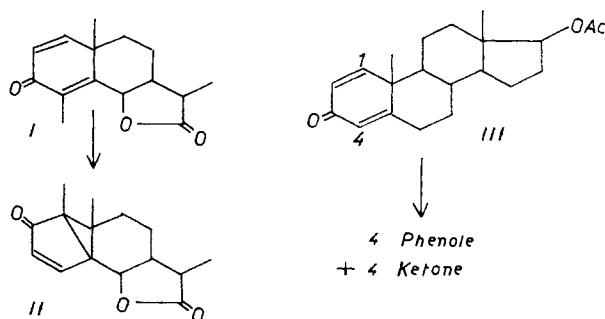
Beeinflussung der photochemischen Isomerisierung gekreuzter Dienone durch Substituenten am Chromophor

von K. Weinberg, E. C. Utzinger, D. Arigoni und O. Jeger

(26. XI. 59)

1. Einleitung

Bei der UV.-Bestrahlung gekreuzter homoannularer Dienone stellten wir fest, dass sich die analog gebauten Verbindungen Santonin (I) und O-Acetyl-1-dehydrotestosteron (III) unter gleichen Reaktionsbedingungen verschiedenartig verhalten. In Dioxanlösung liefert das Santonin in hoher Ausbeute ein einheitliches Produkt, das Lumisantonin (II)²⁾³⁾, während aus dem Steroid III ein komplexes Gemisch von mindestens 8 isomeren Bestrahlungsprodukten entsteht, das in 4 tetracyclische Phenoole und 2 tetracyclische sowie 2 pentacyclische Ketone aufgetrennt werden konnte⁴⁾.



Diesen Beobachtungen kann man versuchsweise durch die Annahme Rechnung tragen, dass das Vorliegen des Lactonringes und (oder) der Methylgruppe in Stellung 4 beim Santonin, bzw. das Fehlen dieser Strukturelemente beim Steroid III den photochemischen Prozess grundlegend beeinflusst⁵⁾. Um diese unbekannten Faktoren zu

¹⁾ 3. Mitt.: Helv. 42, 2122 (1959).

²⁾ D. ARIGONI, H. BOSSHARD, H. BRUDERER, G. BÜCHI, O. JEGER & L. J. KREBAUM, Helv. 40, 1732 (1957); D. H. R. BARTON, P. DE MAYO & M. SHAFIQ, Proc. chem. Soc. 1957, 205, sowie J. chem. Soc. 1958, 140.

³⁾ W. COCKER, K. CROWLEY, J. T. EDWARD, T. B. H. McMURRY & R. T. STUART, J. chem. Soc. 1957, 3416.

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

⁵⁾ Die photochemischen Umwandlungen eines weiteren gekreuzt konjugierten steroidalen Dienons, des Prednisonacetates, sind von D. H. R. BARTON & W. C. TAYLOR, J. chem. Soc. 1958, 2500, eingehend untersucht worden. Dieser Fall ist jedoch weiter dadurch kompliziert, dass die C-11-Ketogruppe ebenfalls einen Einfluss auf den Ablauf der photochemischen Reaktionen ausüben dürfte, was auch von den Autoren bereits betont worden ist.

erfassen, haben wir in der vorliegenden Arbeit das Verhalten von zwei weiteren gekreuzten Dienonen vom Typus III untersucht und wählten dafür Verbindungen aus, welche wie das Santonin einen Methylsubstituenten am C-4 enthalten.

2. Bestrahlung von 1-Dehydro-4-methyl-testosteron (IV)

Bei der UV.-Bestrahlung von 1-Dehydro-4-methyl-testosteron (IV)⁶⁾ in Dioxanlösung bei Zimmertemperatur entsteht in ca. 60–70% Ausbeute eine einheitliche, mit dem Ausgangsmaterial isomere Verbindung, $C_{20}H_{28}O_2$, die mittels Acetanhydrid-Pyridin zum O-Acetyl-Derivat $C_{22}H_{30}O_3$ verestert wird. Das neue Isomere, das nachfolgend als «Lumiproduct» bezeichnet wird⁷⁾, weist im UV.-Spektrum eine breite Bande mit einem Maximum bei $244 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,64$, auf, während im IR.-Spektrum neben der Bande des Hydroxyls bei 3630 cm^{-1} ein Doublett bei $1692/1577 \text{ cm}^{-1}$ (in Chloroform) erscheint. Diese Werte stimmen mit denjenigen, welche für das Lumi-santonin gefunden wurden²⁾³⁾, weitgehend überein und gestatten, für das Lumiproduct die Struktur V und für dessen O-Acetyl-Verbindung die Konstitution VI in Erwägung zu ziehen.

Die Hydrierung des Lumiproductes V mit Palladiumkohle-Katalysator in Feinspritlösung führt nach Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff zum Dihydro-lumiproduct $C_{20}H_{30}O_2$ (VII), welches gegen Tetranitromethan gesättigt ist und ein O-Acetyl-Derivat $C_{22}H_{32}O_3$ (VIII) liefert. Das Hydrierungsprodukt VII weist im UV. ein Maximum bei $220 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,64$, und im 6μ -Gebiet des IR.-Spektrums eine scharfe Bande bei 1704 cm^{-1} (in Chloroform) auf, besitzt also die typischen spektroskopischen Eigenschaften eines mit einem Dreiring konjugierten Cyclopentanons⁸⁾. Aus dem Ergebnis der Hydrierung kann gefolgert werden, dass das Lumiproduct V ein pentacyclisches Gerüst besitzt.

Eine Auskunft über die Substitution der Doppelbindung sowie über die Grösse des die Ketogruppe enthaltenden Ringes der Lumiproducte V und VI erhält man durch Ozonabbau von VI, bei welchem unter Verlust eines Kohlenstoffatoms die kristalline Pseudosäure $C_{21}H_{30}O_5$ (IX) entsteht. Letztere Verbindung wird durch die IR.-Banden bei $3370/1755 \text{ cm}^{-1}$ (Lactolring) und bei 1724 cm^{-1} (Acetatrest) in Chloroform sowie durch den sehr hohen, für Pseudosäuren charakteristischen pK_{MCS}^* -Wert 9,97 gekennzeichnet.

Durch Reduktion dieser Pseudosäure IX mit Natriumborhydrid in Dioxan entsteht das γ -Lacton $C_{21}H_{30}O_4$ (X). Andererseits führt die Oxydation von IX mittels Natriumdichromat in Eisessiglösung zu einem Anhydrid $C_{21}H_{28}O_5$ (XI), welches anhand des Doubletts bei $1832/1765 \text{ cm}^{-1}$ im IR.-Spektrum (in Chloroform) dem Bernsteinsäureanhydrid-Typus zugeordnet werden kann.

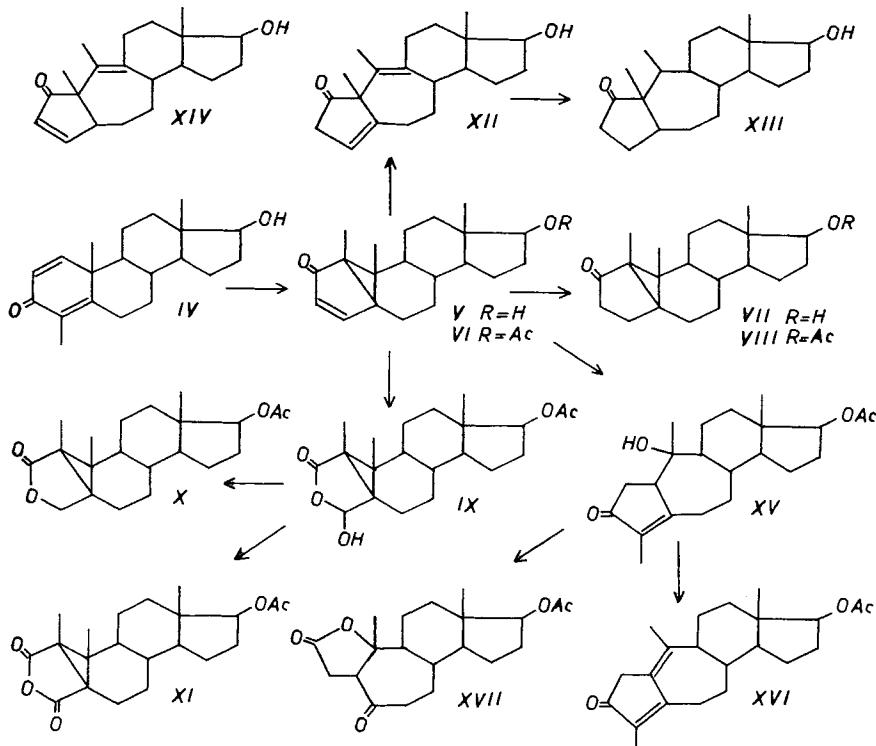
Ausser auf Grund der erwähnten spektroskopischen Befunde kann die Anwesenheit des Cyclopropanringes im Lumiproduct V auch indirekt aus einer Reihe anderer

⁶⁾ F. SONDHEIMER & Y. MAZUR, J. Amer. chem. Soc. 79, 2906 (1957); N. W. ATWATER, *ibid.* 79, 5315 (1957).

⁷⁾ Zur Vereinfachung der Nomenklatur möchten wir das Präfix «Lumi» nur für solche Produkte der Bestrahlung von gekreuzt konjugierten Dienonen gebrauchen, deren Struktur jener des Lumi-santonins entspricht. Die Numerierung des Kohlenstoffgerüstes von V wird einfachheitsshalber in Anlehnung an diejenige der normalen Steroide vorgenommen. Gleiche Bezifferung in den beiden Reihen muss somit nicht ohne weiteres identische Kohlenstoffatome bezeichnen.

⁸⁾ R. H. EASTMAN, J. Amer. chem. Soc. 76, 4115 (1954).

Versuche gefolgt werden, bei denen dieser Ring eine Spaltung erleidet. Erhitzt man die Verbindung V auf 220°, so entsteht in guter Ausbeute das Pyro-lumiproduct XII, dessen Carbonylgruppe anhand des IR.-spektroskopischen Befundes (Bande bei 1744 cm⁻¹ in KBr) wohl noch in einem fünfgliedrigen Ringe vorliegt, mit einer Doppelbindung jedoch nicht mehr konjugiert ist. Die Anwesenheit von zwei Doppel-

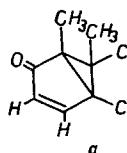


bindungen in XII folgt aus der Tatsache, dass diese Verbindung bei der Hydrierung mit Palladiumkohle-Katalysator ein gegen Tetranitromethan gesättigtes Tetrahydro-pyro-lumiderivat C₂₀H₃₂O₂ (XIII) liefert. Der Versuch einer basisch katalysierten Isomerisierung von XII zu einem α,β -ungesättigten Keton der Struktur XIV ist allerdings nicht gelungen, da diese Behandlung eine tiefer greifende Wirkung hatte. Aus dem komplexen Reaktionsgemisch liessen sich zwei kristalline Verbindungen isolieren, die wahrscheinlich Dimere darstellen und vorläufig nicht weiter untersucht wurden.

Eine für das Chromophor der Lumiprodukte V und VI charakteristische Umwandlung⁹⁾ lässt sich mittels Schwefelsäure in Eisessiglösung durchführen. Bei einer solchen Behandlung des Lumi-acetats VI erhält man unter Sprengung des Dreiringes und Wasseranlagerung das Mono-O-acetyl-Derivat eines α,β -ungesättigten Ketodiols,

⁹⁾ Vgl. dazu den Übergang von Lumisantonin (II) in iso-Photosantonsäure-lacton (XXIX)²⁾. Zur Struktur dieses letzteren vgl. D. H. R. BARTON, P. DE MAYO & M. SHAFIQ, J. chem. Soc. 1957, 929.

$C_{22}H_{32}O_4$ (XV), sowie eine weitere mit dem Ausgangsmaterial isomere Verbindung $C_{22}H_{30}O_3$ (XVI). Diese letztere stellt ein linear konjugiertes Dienon-acetat dar – UV.-Maximum bei $308 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,03$ – und ist auch aus dem Zwischenprodukt XV durch Wasserabspaltung mit Perchlorsäure in Eisessig zugänglich. XV liefert beim Ozonabbau unter Verlust von 2 Kohlenstoffatomen des Gerüstes ein Keto- γ -lacton-acetat $C_{20}H_{28}O_5$ (XVII), dessen IR.-Spektrum Banden bei 1771 cm^{-1} (γ -Lacton) sowie 1712 cm^{-1} (Siebenring-Keton und Acetat-Rest) in Chloroform aufweist. Die Verbindung XVII lässt sich mit Bromwasserstoff in Äthanollösung zu einem neuen Keto- γ -lacton-acetat $C_{20}H_{28}O_5$ isomerisieren, das im 6μ -Gebiet des IR.-Spektrums noch die gleichen Banden wie sein Ausgangsmaterial XVII aufweist.



Aus den bisher beschriebenen Versuchen geht klar hervor, dass dem Lumiproduct die Partialformel *a* zukommt, welche, wenn man von stereochemischen Einzelheiten absieht, lediglich zu den zwei vollen Strukturen V und XVIII entwickelt werden kann¹⁰⁾. Der Entscheid zugunsten der Variante V konnte nun wie folgt getroffen werden: Behandelt man das gesättigte O-Acetyl-dihydro-lumiproduct VIII mit Schwefelsäure in Eisessig, so findet unter Spaltung des Cyclopropanringes eine Isomerisierung statt, deren Hauptprodukt die Struktur XIX besitzt¹¹⁾. Das neue Isomere XIX, nachfolgend als O-Acetyl-iso-dihydro-lumiproduct bezeichnet, zeigt im IR.-Absorptionsspektrum im 6μ -Gebiet eine einzige Bande bei 1735 cm^{-1} (Acetat-Rest und Fünfringketon, in KBr). Die starke Gelbfärbung mit Tetranitromethan deutet auf die Anwesenheit einer Doppelbindung hin, welche jedoch in Feinspritzlösung mit 10-proz. Palladiumkohle-Katalysator nicht abgesättigt werden kann. Reduktion von XIX mit Lithiumaluminiumhydrid und nachfolgende Acetylierung des rohen Diols ergibt ein kristallines Diacetat $C_{24}H_{36}O_4$ (XX), dessen UV.-Absorptionsspektrum mit einem Maximum bei $197 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,04$, in Cyclohexan) das Vorliegen einer tetrasubstituierten Doppelbindung andeutet¹²⁾. Eine chemische Stütze für eine solche Substitution dieser Doppelbindung liefert die Hydroxylierung des Diacetats XX mit Osmium(VIII)-oxyd, die zu einem Di-O-acetyl-tetrol $C_{24}H_{38}O_6$ (XXI) führt, welches mit Acetanhydrid und Pyridin bei 20° erwartungsgemäß nicht acetyliert werden kann. Massgebend in diesem Zusammenhang ist zudem das Protonenresonanzspektrum des ungesättigten Keto-acetates XIX (vgl. Anhang), in welchem das Signal eines Vinylprotons fehlt. Da andererseits die Strukturvariante XVIII des

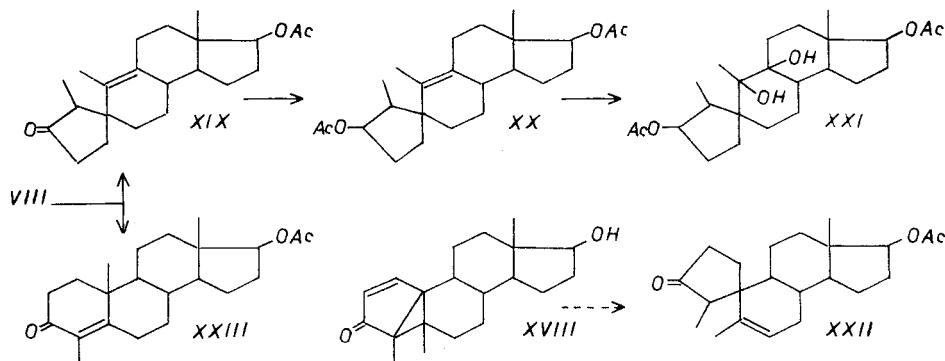
¹⁰⁾ Dabei wird stillschweigend angenommen, dass die photochemische Umwandlung von IV lediglich im Bereich des Chromophoren stattfinden kann.

¹¹⁾ Eine analoge Isomerisierung wurde früher beim Dihydroderivat des Lumisanthonins (II) beobachtet²⁾.

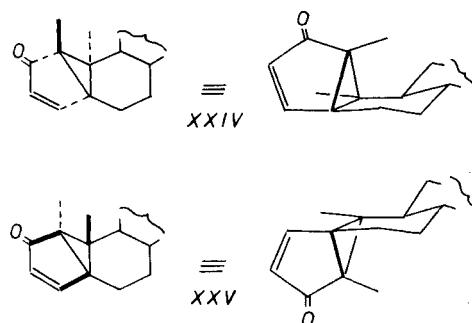
¹²⁾ Zur diagnostischen Auswertung des kurzwelligen Teiles von UV.-Spektren vgl. A. LARDON & T. REICHSTEIN, Helv. 41, 904 (1958), sowie K. STICH, G. ROTZLER & T. REICHSTEIN, Helv. 42, 1480 (1959). Herrn Prof. REICHSTEIN sind wir für die Aufnahme und Diskussion dieses Spektrums zu Dank verpflichtet.

Lumiproductes zu einem Iso-dihydro-lumiprodukt XXII führen würde, dessen Doppelbindung lediglich trisubstituiert ist und ein Vinylproton trägt, erfährt die Struktur V des Lumiproduktes durch diese Ergebnisse eine kräftige Stütze.

Das nebst XIX in kleiner Ausbeute anfallende Nebenprodukt der säurekatalysierten Isomerisierung von VIII wurde als O-Acetyl-4-methyl-testosteron (XXIII)⁶⁾ identifiziert. Von Bedeutung ist, dass XXIII nicht über die Zwischenstufe des O-Acetyl-iso-dihydro-lumiproduktes (XIX) gebildet wird, da sich letzteres unter den gleichen Isomerisierungsbedingungen als völlig stabil erweist.



Auch in stereochemischer Hinsicht scheint zwischen dem Lumisantonin (II) und dem neuen aus 1-Dehydro-4-methyl-testosteron (IV) bereiteten Lumiprodukt V eine weitgehende Übereinstimmung zu bestehen, zeigen doch die entsprechenden Dihydroderivate praktisch identische Rotationsdispersionskurven (vgl. Fig. 1 und 2)¹³⁾. Der



sterische Aufbau des Lumisantonins ist noch nicht genau bekannt. Dagegen lassen sich nun aus der überraschenden Bildung des O-Acetyl-4-methyl-testosterons (XXIII) bei der säurekatalysierten Isomerisierung des Dihydro-lumiproduktes VIII gewisse Hinweise über die Stereochemie von V gewinnen.

Nimmt man an, dass die Verbindungen XIX und XXIII aus der gleichen kationischen Zwischenstufe b entstehen, so lässt sich auf Grund des im Schema 1 angege-

¹³⁾ Diese Kurven wurden von Dr. T. BÜHRER im physikalisch-chemischen Laboratorium der ETH (Leitung Prof. Hs. H. GÜNTHARD) aufgenommen, wofür wir auch an dieser Stelle danken.

benen Mechanismus $b \rightarrow c \rightarrow$ XXIII für das Lumiproduct die Raumformel XXIV ableiten. Ein bestimmter Vorbehalt ist aber mit dieser Annahme verbunden, da prinzipiell die Möglichkeit der Entstehung von XXIII aus der alternativen sterischen

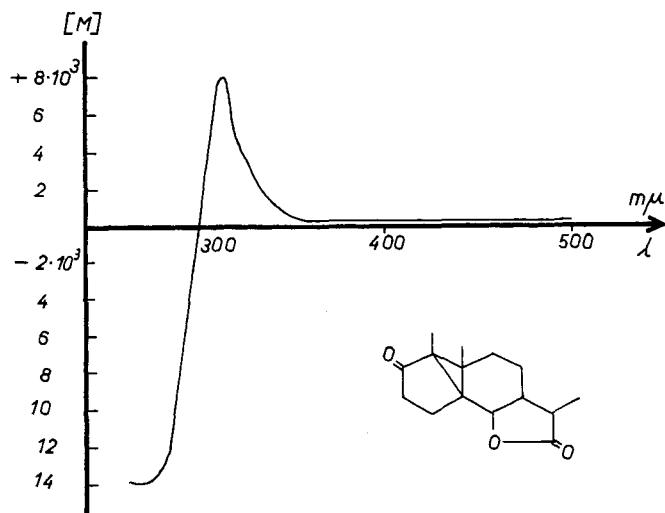


Fig. 1. Rotationsdispersionskurve des Dihydro-lumisantonins in CHCl_3

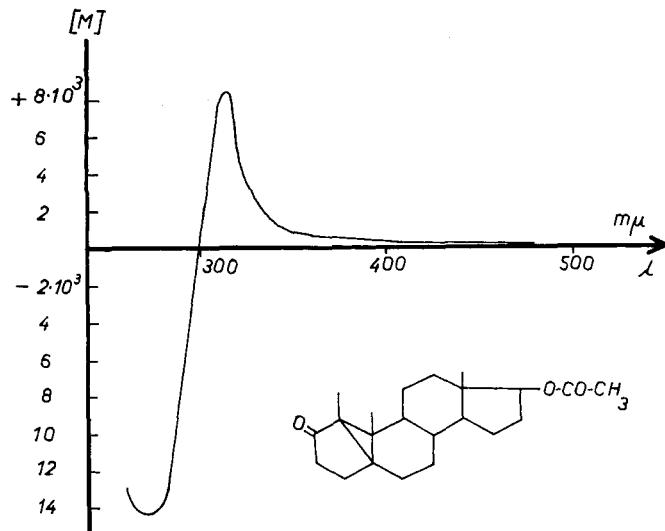
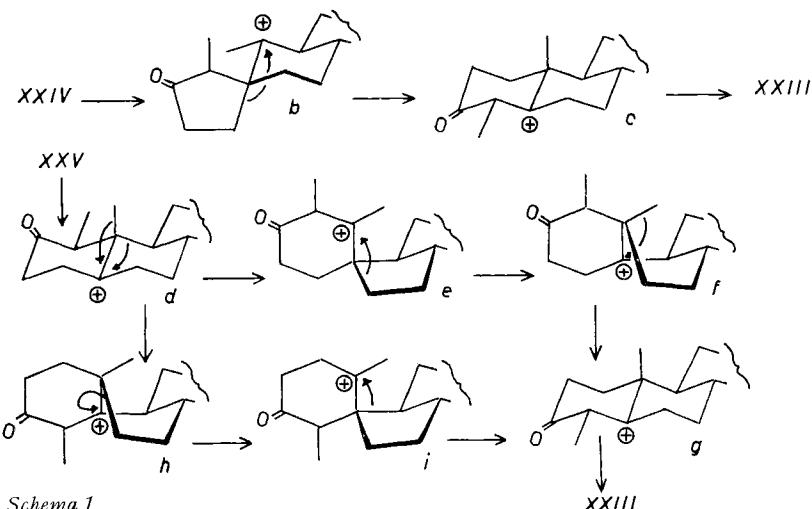


Fig. 2. Rotationsdispersionskurve des Dihydro-lumiacetates VIII in CHCl_3

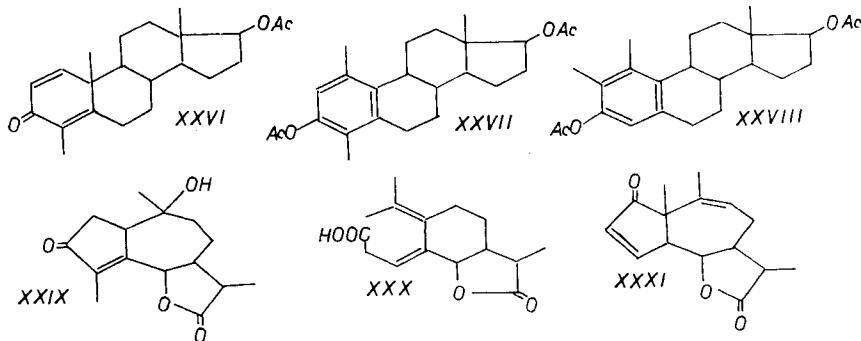
Formel XXV des Lumiproductes nicht von der Hand zu weisen ist. Ein solcher Vorgang müsste jedoch über den wesentlich komplexeren und daher weniger wahrscheinlichen Weg $d \rightarrow e \rightarrow f \rightarrow g$ bzw. $d \rightarrow h \rightarrow i \rightarrow g$ verlaufen.

Eine weitere Analogie im photochemischen Verhalten des Verbindungspaares Santonin/1-Dehydro-4-methyl-testosteron konnte auch beim Arbeiten in verdünnter

Essigsäure beobachtet werden. Bekanntlich ist bei der UV.-Bestrahlung des Santonins die Wahl des Lösungsmittels für die Struktur der Produkte von entscheidender Bedeutung. Das Gleiche trifft auch für unser Steroid-dienon zu. Wird das O-Acetyl-1-dehydro-4-methyl-testosteron (XXVI)⁶) mit ultraviolettem Licht in 45-proz. sie-



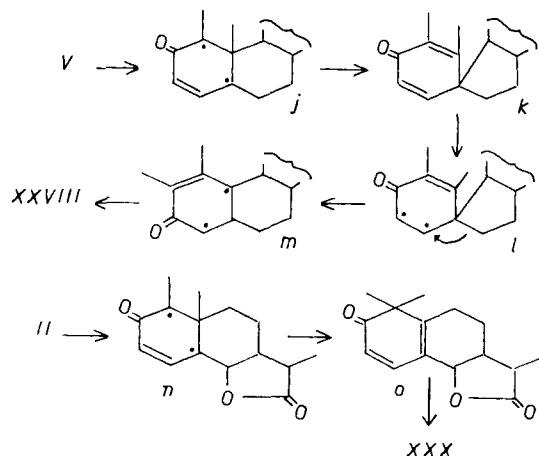
dender Essigsäure bestrahlt, so bildet sich als Hauptprodukt das α,β -ungesättigte O-Acetyl-keto-diol $C_{22}H_{32}O_4$ (XV). Wir stellen also eine weitere photochemische Umwandlung fest, die dem Übergang Santonin (I) \rightarrow iso-Photosantonsäure-lacton (XXIX) entspricht⁹⁾. Aus dem Bestrahlungsprodukt des Steroids lassen sich aber noch weitere Verbindungen in reiner Form isolieren, was beim Santonin nicht der Fall ist.



Das eine in kleiner Ausbeute anfallende Nebenprodukt der Steroidbestrahlung ist mit dem Keton XV wahrscheinlich stereoisomer, besitzt es doch anhand spektroskopischer Befunde die gleichen funktionellen Gruppen wie XV. Das zweite kristalline Nebenprodukt ist ein Phenol $C_{22}H_{30}O_3$, das durch ein UV.-Maximum bei $284 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,38$, sowie die IR.-Banden bei 3540 (Hydroxyl), 1722 (Acetatrest) und $1615/1597 \text{ cm}^{-1}$ (aromat. Kern) in Nujol charakterisiert wird. Mit Acetanhydrid-Pyridin liefert es ein O-Acetyl-Derivat $C_{24}H_{32}O_4$ (UV.: Maximum bei $268 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon =$

2,92; IR.-Banden der Acetatgruppen bei 1750/1727 cm⁻¹ sowie des aromatischen Kerns bei 1580 cm⁻¹). Letzteres ist mit keinem der in der Literatur beschriebenen phenolischen Acetate C₂₄H₃₂O₄ identisch, insbesondere nicht mit dem bei der säurekatalysierten Dienon-Phenol-Umlagerung von IV anfallenden Di-O-acetyl-1,4-dimethyl-östradiol (XXVII)¹⁴⁾.

Neben diesen Analogien im photochemischen Verhalten des Santonins und des 1-Dehydro-4-methyl-testosterons findet man in den beiden Reihen auch augenfällige Unterschiede. Bei Nachbestrahlung des Lumiproductes V in 66-proz. Essigsäure bei 0°, d.h. unter Bedingungen, welche die Umwandlung des Lumisantonins (II) in die Photosantonsäure (XXX)¹⁵⁾ bewirken, erfährt V eine Isomerisierung zu einem öligen Phenol, welches ein kristallines Di-O-acetyl-Derivat C₂₄H₃₂O₄ liefert, das mit dem bekannten Di-O-acetyl-1,2-dimethyl-östradiol (XXVIII)¹⁶⁾ identisch ist. Wir nehmen



Schema 2

an, dass der Übergang Lumiproduct V → 1,2-Dimethyl-östradiol durch eine Homolyse der C-1-C-5-Bindung⁷⁾ eingeleitet wird (*j*), wonach zwei 1,2-Umlagerungen folgen (*j* → *k* und *l* → *m*). Im Zusammenhang damit drängt sich noch die einleuchtende Vermutung auf, dass beim Übergang Lumisantonin (II) → Photosantonsäure (XXX) primär ebenfalls eine homolytische Spaltung der analogen Bindung des Dreiringes von II stattfindet¹⁷⁾ (vgl. *n*), dann aber nicht ein Ringglied, sondern die anguläre

¹⁴⁾ 1,4-Dimethyl-östradiol, nicht aber das entsprechende Diacetat, wurde bereits früher von F. SONDHEIMER & Y. MAZUR⁶⁾ unter anderen Bedingungen der Dienon-Phenol-Umlagerung aus IV bereitet.

¹⁵⁾ Zur Struktur der Photosantonsäure vgl. E. E. VAN TAMELEN, S. H. LEVIN, G. BRENNER, J. WOLINSKY & P. E. ALDRICH, J. Amer. chem. Soc. 81, 1666 (1959); D. H. R. BARTON, P. DE MAYO & M. SHAFIQ, J. chem. Soc. 1958, 3314.

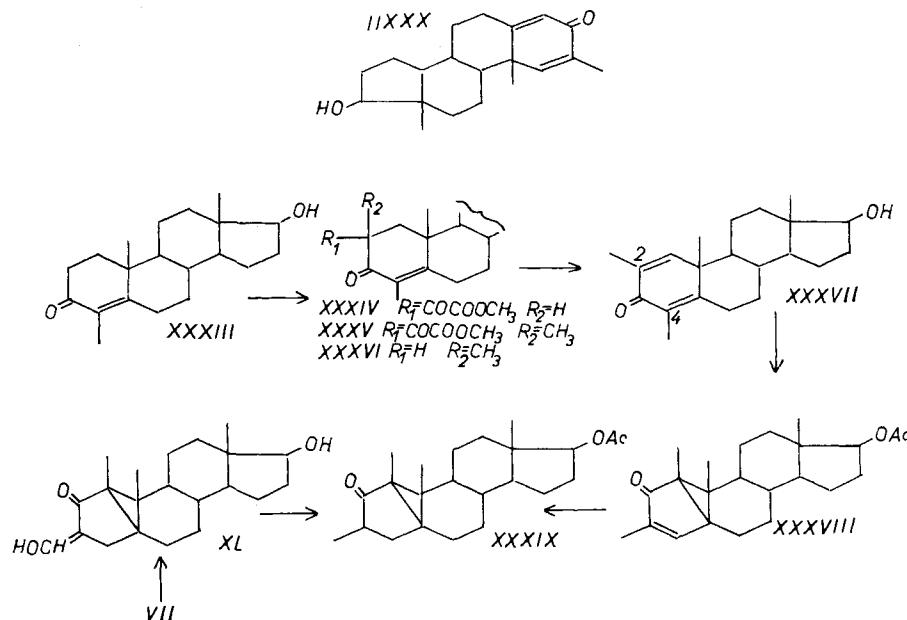
¹⁶⁾ J. IRIARTE & H. J. RINGOLD, Tetrahedron 3, 28 (1958); D. N. KIRK & V. PETROV, J. chem. Soc. 1959, 788. Herrn Dr. PETROW danken wir für die Überlassung einer Probe dieses Präparates.

¹⁷⁾ Bemerkenswert scheint uns ferner der Befund, dass bei der Pyrolyse der beiden Lumiproducte II und V eine andere Bindung homolytisch gespalten wird als bei den Nachbestrahlungen. Die Pyrolyse von II führt bekanntlich zum Pyro-lumisantonin (XXXI)²⁾, und V liefert das weitgehend analog gebaute Pyro-lumiproduct XII.

Methylgruppe dieses Diradikals wandert unter Ausbildung des homoannularen, linearkonjuguierten Dienons *o*, als Zwischenprodukt. Für dessen photochemische Spaltung zur Photosantonsäure lassen sich verschiedene Literaturbeispiele anführen¹⁸⁾.

3. Bestrahlung von 1-Dehydro-2,4-dimethyl-testosteron (XXXVII)

Die im Abschnitt 2 besprochenen Versuche sind für die Beeinflussung der photochemischen Isomerisierung der gekreuzt konjugierten Dienone durch eine Methylgruppe in Stellung 4 beweisend. Später zu veröffentlichte Versuche von C. GANTER & F. GREUTER zeigen, dass die UV.-Bestrahlung von 1-Dehydro-2-methyl-testosteron



(XXXVII) gleich wie die Bestrahlung des O-Acetyl-1-dehydro-testosterons (III)⁴⁾ zu einem komplexen Gemisch von ketonischen und phenolischen Isomeren des Eduktes XXXVII führt. Es war daher von Interesse, zu überprüfen, ob auch in diesem Falle der photochemische Vorgang durch Einführung eines zusätzlichen Substituenten in Stellung 4 geleitet werden könnte.

Als Ausgangsmaterial zur Bereitung des gewünschten 1-Dehydro-2,4-dimethyl-testosterons (XXXVII) diente das 4-Methyl-testosteron (XXXIII)⁶⁾, welches in Anlehnung an eine für die 2-Methylierung des Testosterons ausgearbeitete Vorschrift¹⁹⁾ über die nicht gefassten Zwischenprodukte XXXIV und XXXV zum 2,4-Dimethyl-testosteron (XXXVI) methyliert wurde. Dehydrierung des letzteren mit Selendioxyd in tert.-Butanol unter Zusatz von Eisessig²⁰⁾ führt zu der 1-Dehydro-Verbindung

¹⁸⁾ D. H. R. BARTON & G. QUINKERT, Proc. chem. Soc. 1958, 197. – Herrn Prof. R. B. WOODWARD möchten wir für anregende Diskussionsbeiträge auch hier bestens danken.

¹⁹⁾ H. J. RINGOLD & G. ROSENKRANZ, J. org. Chemistry 21, 1333 (1956).

²⁰⁾ Zur Methodik vgl. CH. MEYSTERE, H. FREY, W. VOSER & A. WETTSTEIN, Helv. 39, 734 (1956).

XXXVII, welche im UV.-Absorptionsspektrum ein Maximum bei $252 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,14$, aufweist.

Die in Dioxanlösung bei 20° vorgenommene UV.-Bestrahlung des 1-Dehydro-2,4-dimethyl-testosterons (XXXVII) und Nachacetylierung des rohen Bestrahlungsproduktes liefert in 60-proz. Ausbeute eine einheitlich neutrale Verbindung $C_{23}H_{32}O_3$, deren spektroskopische Eigenschaften – UV.-Maximum bei $244 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,63$, IR.-Banden bei 1727 , 1695 und 1635 cm^{-1} in Chloroform – mit der Struktur XXXVIII übereinstimmen.

Bei der Hydrierung mit 10-proz. Palladiumkohle-Katalysator in Feinsprit nimmt die neue Lumiverbindung XXXVIII 1 Mol. Wasserstoff auf unter Ausbildung des einheitlichen, gegen Tetranitromethan gesättigten Dihydro-lumiproduktes $C_{23}H_{34}O_3$ (XXXIX). Dieses weist im UV. ein Maximum bei $221 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,47$, und im IR. Banden bei 1745 und 1715 cm^{-1} in Chloroform auf.

Die anhand spektroskopischer Befunde angenommenen Strukturen XXXVIII und XXXIX konnten auf folgendem einfachen Weg bewiesen werden: Kondensation des im Abschnitt 2 beschriebenen Dihydro-lumiproduktes $C_{20}H_{30}O_2$ (VII) mit Äthylformiat in Gegenwart von Natriumhydrid führt zu einer in reiner Form nicht gefassten α -Hydroxymethylen-Verbindung XL. Die Hydrierung der letzteren mit Palladiumkohle-Katalysator in Äthanlösung und Nachacetylierung des Reduktionsproduktes mit Acetanhydrid-Pyridin liefert das Dihydro-lumiprodukt $C_{23}H_{34}O_3$ (XXXIX).

4. Schlussbetrachtungen

Die in dieser Arbeit beschriebenen, sowie die früheren Versuche²⁾³⁾⁴⁾ lassen die Schlussfolgerung zu, dass bei der photochemischen Isomerisierung des Santonins der Lactonring keinerlei Rolle spielt, während die einheitliche Bildung der Lumiprodukte sowohl beim Santonin wie auch bei den Steroidderivaten IV und XXXVII durch die Anwesenheit der Methylgruppe in Stellung 4 massgebend beeinflusst wird. Zurzeit kann über die genaue Natur der Faktoren, die dabei eine Rolle spielen, kaum eine präzise Vorstellung entwickelt werden. Fest scheint zu stehen, dass der Grund für den dirigierenden Einfluss der C-4-Methylgruppe nicht in der durch sie bewirkten bathochromen Verschiebung zu suchen ist, wie dies eine Betrachtung der UV.-Maxima der Verbindungen I, III, IV und XXXVII zeigt. Wahrscheinlich besteht der Einfluss dieser Methylgruppe in einer elektronischen oder stereochemischen Stabilisierung desjenigen angeregten Zwischenzustandes, welcher zur Ausbildung der Lumiprodukte führt. Im Zusammenhang damit dürfte es mehr als ein Zufall sein, dass nach erfolgter Isomerisierung dieses wichtige Methyl an dem neugebildeten Cyclopropanring haftet.

5. Anhang. – Von einigen im Abschnitt 2 beschriebenen Verbindungen sind Protonenresonanzspektren aufgenommen worden²¹⁾. In Anbetracht der wachsenden Aufmerksamkeit, welche solchen Spektren entgegengebracht wird, haben wir sie in den Fig. 3–7 abgebildet, aus welchen auch die Zuordnung der Signale ersichtlich ist. Alle Messungen wurden bei einer Frequenz von 25 MHz in Deuterochloroform-Lösung

²¹⁾ Herrn P. BOMMER, der diese Messungen im physikalisch-chemischen Laboratorium der ETH (Leitung Prof. Hs. H. GÜNTHER) durchführte, sei auch an dieser Stelle bestens gedankt.

unter Benützung von Tetramethylsilan als interne Referenz durchgeführt. Das Signal des Tetramethylsilans erscheint jeweils auf der rechten Seite der Figuren.

Von besonderem Interesse ist im Spektrum des O-Acetyl-lumiproduktes VI (Fig. 4) die Anwesenheit eines Quadrupletts bei $-0,22$, $-0,02$, $1,42$ und $1,62$ ppm. Dieses deutet klar auf das Vorliegen zweier Vinylprotonen an der Doppelbindung hin, welche eine gegenseitige Splitterung der Signale bewirken. Ein ähnliches Quadruplett kommt auch im Spektrum des 1-Dehydro-4-methyl-testosterons (IV) vor (Fig. 3), welches das gleiche Strukturelement enthält, und verschwindet beim Übergang in das

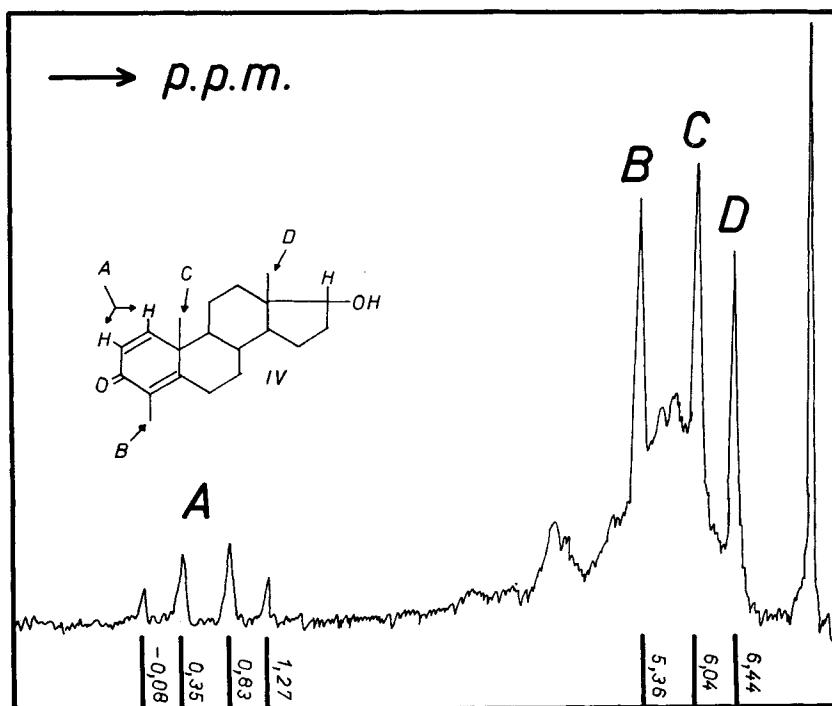


Fig. 3

O-Acetyl-dihydro-lumiprodukt (VIII) (Fig. 5). Die Anwesenheit einer Methylgruppe in α -Stellung zum Ketoncarbonyl sowohl im O-Acetyl-lumiprodukt VI, wie auch im Dihydro-derivat VIII, ist mit der beobachteten, verschobenen Lage des Signals bei 5,86 bzw. 5,94 ppm verträglich.

Das Spektrum des linear konjugierten Dienons XVI (Fig. 6) bestätigt, dass zwei der Methylgruppen an Doppelbindungen haften (5,50 ppm) und dass das chromophore System kein Vinylproton trägt. Die Anwesenheit einer Methylenegruppe in α -Stellung zum Ketoncarbonyl wird durch das Signal bei 4,39 ppm angedeutet.

Das in Fig. 7 abgebildete Spektrum des O-Acetyl-iso-dihydro-lumiproduktes (XIX) wurde bereits im Abschnitt 2 erwähnt. Das Fehlen eines Signals für Vinylprotonen zeigt, dass die chemisch nachgewiesene Doppelbindung tetrasubstituiert sein muss, wobei einer der Substituenten eine Methylgruppe darstellt (5,64 ppm).

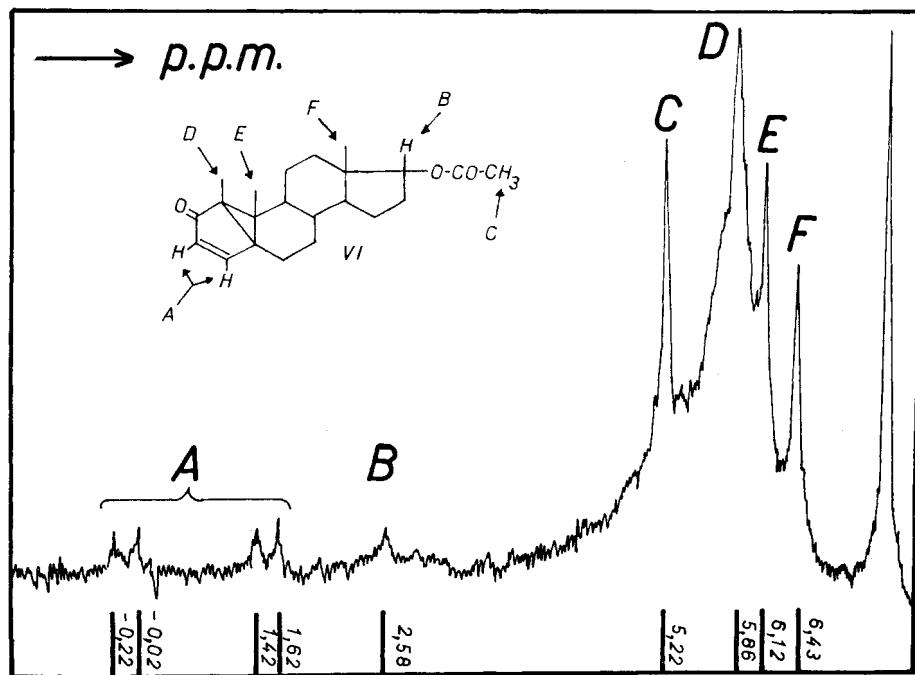


Fig. 4

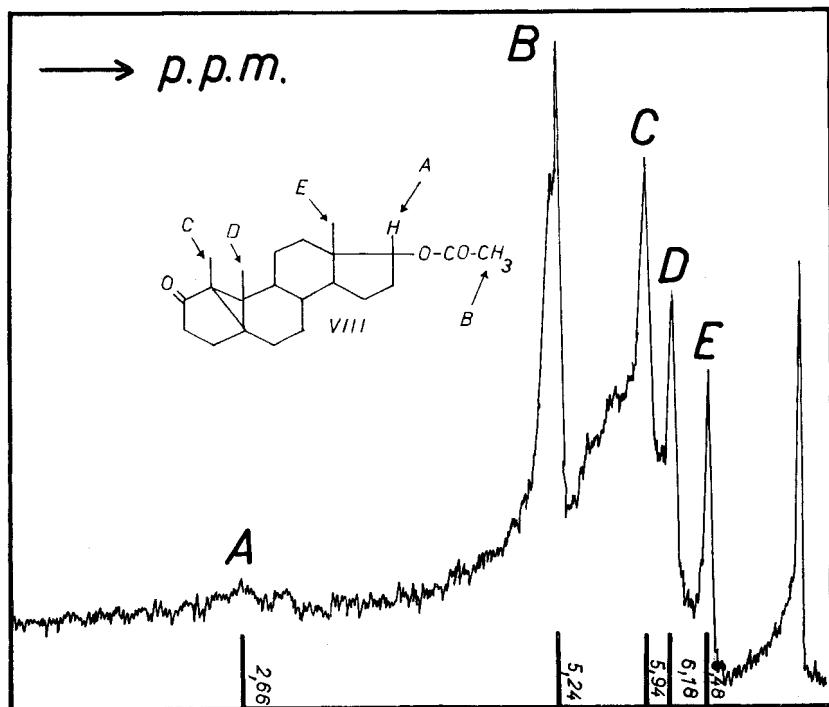


Fig. 5

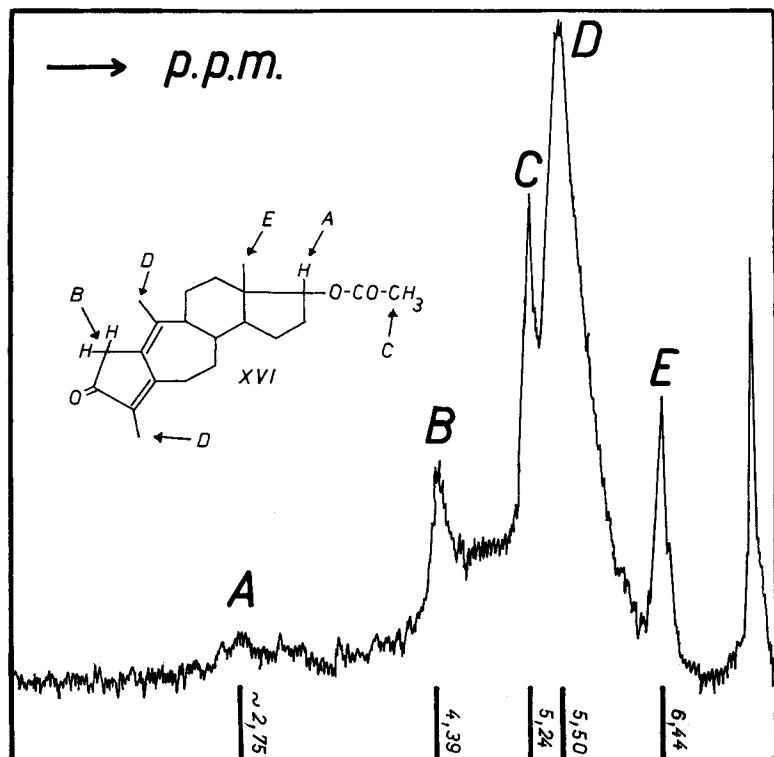


Fig. 6

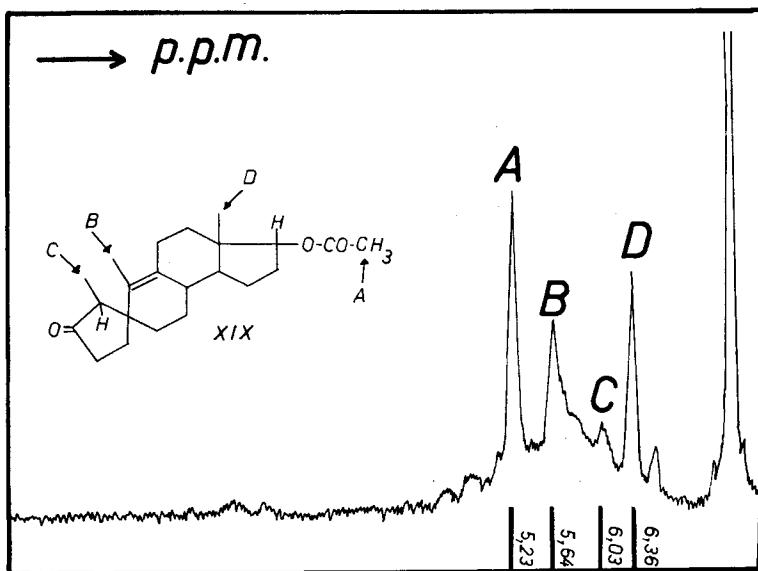


Fig. 7

Die Verflachung des Signals bei 6,03 ppm, welches zweifellos durch die zum Ketoncarbonyl α -ständige Methylgruppe verursacht wird, lässt sich auf eine Spin-Spin-Kopplung der entsprechenden Protonen mit dem α -ständigen Proton zurückführen.

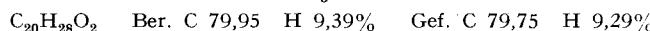
Der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil²²⁾

Sämtliche Bestrahlungen wurden in einem zylinderförmigen Quarzgefäß durchgeführt, welches mit einem Rückflusskühler bzw. mit einem Kühlfinger versehen war. Als Lichtquelle benützte man einen Hochdruck-Quarzbrenner, Typ Biosol PHILIPS 250 Watt, dessen Abstand vom Reaktionsgefäß 7–8 cm betrug. Während der Bestrahlung wurden die Lösungen der zur Untersuchung gelangenden Stoffe mit Hilfe eines magnetischen Rührers stark umgerührt.

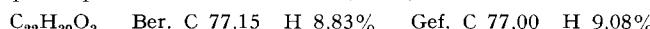
A. Versuche in der 1-Dehydro-4-methyl-testosteron-Reihe

Belichtung von 1-Dehydro-4-methyl-testosteron (IV)⁶⁾. 295 mg Substanz, gelöst in 50 ml Dioxan, wurden während 55 Min. belichtet, anschliessend wurde das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum eingedampft und der Rückstand an einer Säule aus 20 g neutralem Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographiert. Mit Benzol-Äther-(9:1)-Gemisch liessen sich aus der Säule insgesamt 190 mg Kristalle eluieren, die nach Umlösen aus Äther-Hexan konstant bei 196,5–198,5° schmolzen. Zur Analyse gelangte ein am Hochvakuum 16 Std. bei 90° getrocknetes Präparat. $[\alpha]_D = -104^\circ$ ($c = 1,20$); UV.-Spektrum: Maximum bei 244 m μ , $\log \varepsilon = 3,64$; IR.-Banden bei 3630, 1692 und 1577 cm $^{-1}$ in CHCl_3 .

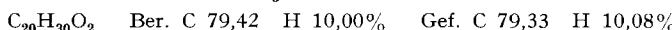


Es liegt das *Lumiproduct V* vor.

Das in üblicher Weise hergestellte *O-Acetyl-Derivat VI* kristallisierte aus Heptan. Smp. 162–163°; $[\alpha]_D = -107^\circ$ ($c = 0,80$); UV.-Absorptionsspektrum: Maximum bei 244 m μ , $\log \varepsilon = 3,62$; IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1722, 1692, 1577 und 1260 cm $^{-1}$ in CHCl_3 .

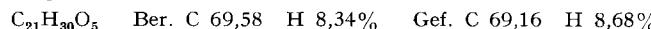


Dihydro-lumiproduct VII. Eine Lösung von 50 mg des Lumiproductes V in 15 ml Feinsprit wurde in Gegenwart von 50 mg 10-proz. vorhydriertem Palladiumkohle-Katalysator hydriert, wobei innerhalb von 10 Min. Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff stattfand. Das in üblicher Weise isolierte Reaktionsprodukt kristallisierte aus Äther-Hexan. Zur Analyse gelangte eine 12 Std. bei 90° im Hochvakuum getrocknete Probe vom Smp. 188–191,5°; $[\alpha]_D = +27^\circ$ ($c = 0,96$); UV.-Absorptionsspektrum: Maximum bei 220 m μ , $\log \varepsilon = 3,64$; IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 3550 und 1704 cm $^{-1}$ in CHCl_3 .



Das in üblicher Weise hergestellte *O-Acetyl-Derivat VIII* kristallisierte aus Hexan und schmolz bei 214–215°; $[\alpha]_D = +11^\circ$ ($c = 0,96$); IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1733 und 1709 cm $^{-1}$ in KBr. $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3 \quad \text{Ber. C } 76,70 \quad \text{H } 9,36\% \quad \text{Gef. C } 76,73 \quad \text{H } 9,45\%$

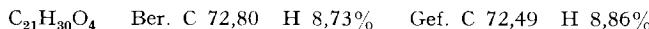
Ozonisation des O-Acetyl-lumiproductes VI. Durch eine Lösung von 580 mg Substanz VI in 35 ml Essigester wurde bei -50° während 45 Min. ein ozonhaltiger Sauerstoffstrom eingeleitet (29 mg O₃/Min.). Dann wurde nach Zusatz von 35 ml Wasser die Lösung 2 Std. auf 75° erwärmt. Das abgekühlte Gemisch wurde auf Äther gegossen und die ätherische Lösung dreimal mit je 160 ml 2 N Natriumcarbonatlösung gewaschen. Der in der ätherischen Lösung verbliebene Anteil (410 mg) kristallisierte aus Äther-Hexan. Zur Analyse gelangte eine dreimal umkristallisierte Probe vom Smp. 234–235°, welche über Nacht im Hochvakuum bei 90° getrocknet wurde. $[\alpha]_D = +85^\circ$ ($c = 0,66$); pK_{MCS}^{*} = 9,97; IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 3370, 1755 und 1724 cm $^{-1}$ in CHCl_3 .



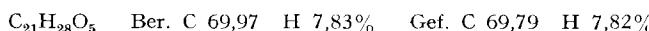
Es liegt die *Pseudosäure IX* vor.

²²⁾ Die Smp. sind nicht korrigiert und wurden in einer im Hochvakuum zugeschmolzenen Kapillare bestimmt. Die optischen Drehungen sind in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen worden.

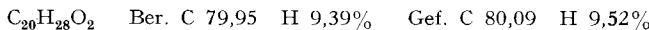
γ-Lacton X. 60 mg der Pseudosäure IX, gelöst in 6 ml abs. Dioxan, wurden mit 60 mg Natriumborhydrid versetzt und das Gemisch 1 Std. zum Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von 10 ml Äther wurde die Mischung langsam in 100 ml einer mit Schwefelsäure angesäuerten, gesättigten Ammoniumsulfatlösung eingetragen und dann in üblicher Weise aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt (50 mg) wurde an einer Säule von 2 g neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert und die Benzoleluate (28 mg) aus Äther-Hexan umkristallisiert, wonach das Präparat konstant bei 210–211° schmolz. Zur Analyse gelangte eine 16 Std. bei 90° im Hochvakuum getrocknete Probe; $[\alpha]_D = +58^\circ$ ($c = 0,98$); IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1750 und 1725 cm^{-1} in CHCl_3 .



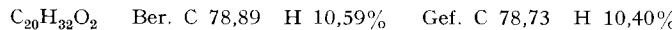
Anhydrid XI. 104 mg der Pseudosäure IX wurden in 10 ml Eisessig gelöst und 5 Tage bei Zimmertemperatur mit einer Lösung von 140 mg Natrium dichromat in 10 ml Eisessig stehen gelassen. Anschliessend wurde das Gemisch auf Äther gegossen, die ätherische Phase mit viel Wasser bis zum pH 4 gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde zweimal aus Äther-Hexan umgelöst und zur Analyse 12 Std. bei 90° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 205–206°; $[\alpha]_D = -15^\circ$ ($c = 1,20$); IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1832, 1765 und 1725 cm^{-1} in CHCl_3 .



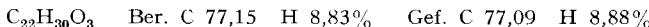
Pyro-lumiproduct XII. 110 mg des Lumiproduktes V wurden in einem im Hochvakuum zugeschmolzenen Glasrohr 75 Min. auf 230° erhitzt und das erhaltene amorphe Pyrolysenprodukt an einer aus 5 g Aluminiumoxyd (Akt. II) bereiteten Säule chromatographiert. Mit Benzol-Äther-(10:1)-Gemisch liessen sich insgesamt 24 mg Kristalle eluieren, die nach Umlösen aus Äther-Hexan konstant bei 168–169° schmolzen und eine schwach gelbe Farbreaktion mit Tetranitromethan gaben. Zur Analyse gelangte ein 16 Std. im Hochvakuum getrocknetes Präparat; $[\alpha]_D = +10^\circ$ ($c = 0,93$); IR.-Spektrum: Bande bei 1744 cm^{-1} in KBr.



Tetrahydro-pyro-lumiproduct XIII. 33 mg der Verbindung XII, gelöst in 20 ml Äthanol, wurden in Gegenwart von 50 mg eines 10-proz. Palladiumkohle-Katalysators hydriert. Aus Äther-Hexan Kristalle vom Smp. 195–196°. Zur Analyse gelangte ein im Hochvakuum bei 160° sublimiertes Präparat; $[\alpha]_D = -94^\circ$ ($c = 0,82$); UV.-Spektrum: leer; IR.-Banden bei 3450 und 1725 cm^{-1} in Nujol.

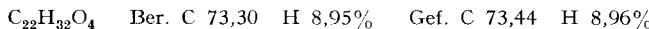


Saure Isomerisierung des O-Acetyl-lumiproduktes VI. Eine Lösung von 500 mg Substanz in 18 ml Eisessig wurde mit 1,8 ml 2 n Schwefelsäure versetzt und 2 Std. auf dem Wasserbade erwärmt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das erhaltene Rohprodukt (500 mg) an der 40-fachen Menge Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol-Gemischen und mit Benzol wurden aus der Säule insgesamt 240 mg Kristalle erhalten, die zur Analyse aus Hexan umgelöst und im Hochvakuum 16 Std. bei 90° getrocknet wurden. Smp. 163–164°; $[\alpha]_D = -19^\circ$ ($c = 1,10$); UV.-Spektrum: Maximum bei 308 μm , $\log \epsilon = 4,03$; IR.-Banden bei 1730 und 1680/1595 cm^{-1} in KBr.



Es liegt das *Dienon-acetat XVI* vor.

Die Äther-Methanol-(50:1)-Eluate hinterliessen beim Eindampfen 60 mg einer Verbindung, die in zwei dimorphen Formen vom Smp. ca. 100° bzw. 151–153° kristallisierte. Zur Analyse gelangte ein zweimal aus Äther-Hexan umkristallisiertes Material vom Smp. 151–153°, $[\alpha]_D = +82^\circ$ ($c = 1,00$); UV.-Absorptionsspektrum: Maximum bei 245 μm , $\log \epsilon = 4,13$; IR.-Absorptionsbanden bei 3600, 3400, 1722, 1686 und 1635 cm^{-1} in CHCl_3 .

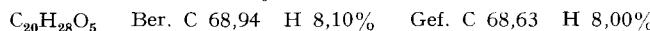


Es liegt das *α,β-un ges. Mono-O-acetyl-keto-diol XV* vor.

Überführung des α,β-un ges. Mono-O-acetyl-keto-diols XV in das Dienon-acetat XVI. 65 mg Substanz wurden in 5 ml Eisessig gelöst und die Lösung nach Zugabe von 15 ml einer 7-proz. Perchlorsäurelösung in Eisessig 1 Std. auf dem Wasserbade erwärmt. Nach der in üblicher Weise

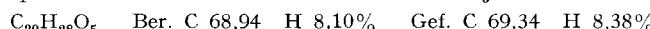
erfolgten Aufarbeitung wurden 67 mg eines Rohproduktes erhalten, welches an einer Säule Aluminiumoxyd der Akt. II chromatographiert wurde. Mit Petroläther-Benzol und mit Benzol liessen sich 52 mg einer kristallinen Verbindung vom Smp. 162–165° eluieren, die auf Grund des UV.- und IR.-Absorptionsspektrums sowie der spez. Drehung und der Mischprobe mit authentischem Material als das Dienon-acetat XVI identifiziert wurde.

Keto- γ -lacton-acetat XVII. In eine Lösung von 130 mg des α, β -unges. Mono-O-acetyl-ketodioles XV in 60 ml Essigester wurde bei -70° während 19 Min. ein ozonhaltiger Sauerstoffstrom eingeleitet (ca. 29 mg O₃/Min.). Nach Zugabe von 60 ml Wasser wurde das Gemisch 1 Std. unter Rückfluss gekocht und anschliessend in der üblichen Weise aufgearbeitet. Das erhaltene Öl (130 mg) wurde an einer Säule von 13 g «saurem» Silicagel²³⁾ chromatographiert. Benzol und Benzol-Äther-(10:1)-Gemisch eluierten 64 mg einer kristallinen Verbindung, deren Smp. nach zweimaliger Kristallisation aus Äther-Hexan bei 162–166° lag. Zur Analyse wurde eine Probe 16 Std. bei 90° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D = +98^\circ$ (c = 0,76); IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1771 und 1712 cm⁻¹ in CHCl₃.

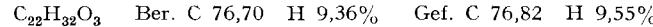


2,4-Dinitrophenylhydrazone: Aus Methanol Kristalle vom Smp. 184–186°.

Isomeres Keto- γ -lacton-acetat. Eine Lösung von 63 mg der Verbindung XVII in 1 ml abs. Äthanol wurde mit trockenem Bromwasserstoff gesättigt und anschliessend 15 Min. unter Rückfluss gekocht. Diese Operation wurde dreimal wiederholt, das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen und mit Äther aufgearbeitet. Das anfallende ölige Produkt kristallisierte beim Bespritzen mit Äther und schmolz nach zwei Umlkristallisationen aus Methylenchlorid-Hexan bei 222–224°. Zur Analyse wurde eine Probe 16 Std. bei 90° im Hochvakuum getrocknet; $[\alpha]_D = +89^\circ$ (c = 0,53). IR.-Absorptionsbanden bei 1772 und 1711 cm⁻¹ in CHCl₃.

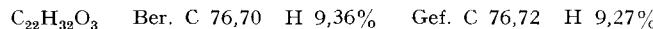


Isomerisierung des O-Acetyl-dihydro-lumiproductes VIII. Eine Lösung von 800 mg Substanz in 30 ml Eisessig wurde mit 7,5 ml 2N Schwefelsäure versetzt und anschliessend 2 Std. auf 90° erwärmt. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt (774 mg) wurde zur Reinigung an 40 g neutralem Aluminiumoxyd der Akt. II chromatographiert. Die Benzolelate (416 mg) kristallisierten aus Hexan und zeigten eine gelbe Farbreaktion mit Tetranitromethan. Zur Analyse gelangte ein 16 Std. bei 90° im Hochvakuum getrocknetes Präparat vom Smp. 132–133°, $[\alpha]_D = +77^\circ$ (c = 1,00); IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1735 und 1245 cm⁻¹ in KBr.



Es liegt das *O-Acetyl-iso-dihydro-lumiproduct XIX* vor. Beim Versuch der Hydrierung mit Palladiumkohle-Katalysator in Feinsprit wurde kein Wasserstoff aufgenommen und das Präparat XIX konnte unverändert zurückgewonnen werden. Die Verbindung XIX erwies sich ferner als völlig stabil unter Bedingungen, die zu ihrer Bildung aus dem O-Acetyl-dihydro-lumiproduct VIII geführt hatten.

Weitere Elution der Säule mit Benzol lieferte 55 mg einer zweiten Verbindung, die aus Hexan umkristallisiert und zur Analyse im Hochvakuum bei 130° sublimiert wurde. Smp. 157–158°; $[\alpha]_D = +110^\circ$ (c = 0,90); UV.-Absorptionsspektrum: Maximum bei 248 m μ , log ε = 4,17; IR.-Banden bei 1725 und 1660/1610 cm⁻¹ in CHCl₃.

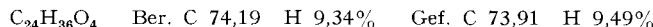


Auf Grund der physikalischen Konstanten sowie der Mischprobe mit authentischem Material liegt das bekannte *O-Acetyl-4-methyl-testosteron (XXIII)*⁶⁾ vor.

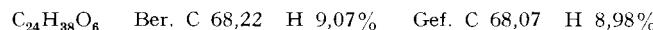
Diacetat C₂₄H₃₆O₄ (XX). Eine Lösung von 104 mg des O-Acetyl-iso-dihydro-lumiproductes XIX in 50 ml abs. Äther wurde mit 320 mg Lithiumaluminiumhydrid versetzt und 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Der Überschuss an Reduktionsmittel wurde durch Zugabe von Essigester zerstört und das Reaktionsgemisch mit so viel 2N Schwefelsäure versetzt, dass eine klare Lösung resultierte. Die übliche Aufarbeitung gab ein Rohprodukt, welches ohne weitere Reinigung mit Acetanhydrid und Pyridin bei Zimmertemperatur acetyliert wurde. Bei der Chromatographie des anfallenden Gemisches an Aluminiumoxyd der Akt. II liessen sich mit Petroläther-Benzol-

²³⁾ H. MUXFELD & H. BROCKMANN, Ber. deutsch. chem. Ges. 89, 1393 (1956).

(1:1)-Gemisch 80 mg einer kristallinen Verbindung isolieren, deren Smp. nach zweimaligem Umlösen aus verd. Methanol bei 148–151° lag. Das Analysenpräparat wurde 16 Std. bei 90° im Hochvakuum getrocknet; $[\alpha]_D = +15^\circ$ ($c = 0,90$); UV.-Absorptionsspektrum: Maximum bei 197,5 m μ , $\log \epsilon = 4,04$, (Cyclohexan); IR.-Absorptionsspektrum: Bande bei 1732 cm $^{-1}$ in KBr.



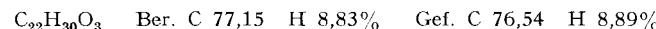
Di-O-acetyl-tetrol $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_6$ (*XXI*). Eine Lösung von 73 mg des Diacetates *XX* in 5 ml abs. Dioxan wurde nach Zusatz von 98 mg Osmium(VIII)-oxyd 5 Tage im Dunkeln bei Zimmertemperatur stehengelassen. Darauf wurde das Reaktionsgemisch mit 3 ml Äther versetzt und Schwefelwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels hinterblieb eine ölige Substanz, welche beim Be-spritzen mit Petroläther kristallisierte. Nach Filtration über eine kurze Säule Aluminiumoxyd der Akt. II und zweimaliger Kristallisation aus Äther-Hexan schmolzen die Kristalle bei 176–182°. Zur Analyse wurde eine Probe bei 90° 16 Std. im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D = +4,5^\circ$ ($c = 0,40$); IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 3640 und 1727 cm $^{-1}$ in CHCl_3 .



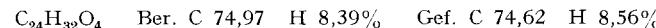
Beim Versuch der Acetylierung des Diacetyl-tetros *XXI* mit Acetanhydrid-Pyridin bei 20° konnte das Präparat unverändert zurückgewonnen werden.

Belichtung von O-Acetyl-1-dehydro-4-methyl-testosteron (XXVI)⁶ in verd. Essigsäure. 660 mg Substanz wurden in 66 ml 45-proz. Essigsäure gelöst und in der Siedehitze 1 Std. bestrahlt. Darauf wurde das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum weitgehend eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Das anfallende Rohprodukt reinigte man durch Chromatographie an Aluminiumoxyd der Akt. III.

Die Benzoleluate (73 mg) kristallisierten aus Äther-Hexan. Zur Analyse gelangte eine 16 Std. bei 90° im Hochvakuum getrocknete Probe vom Smp. 246–247°, $[\alpha]_D = +108^\circ$ ($c = 1,00$). UV.-Absorptionsmaximum bei 284 m μ , $\log \epsilon = 3,38$; IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 3540, 1722, 1615 und 1597 cm $^{-1}$ in Nujol.

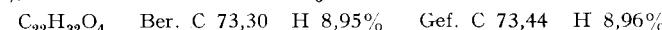


Es liegt ein *unbekanntes Phenol* vor. Sein in üblicher Weise hergestelltes *O-Acetyl-Derivat* kristallisierte aus Hexan und schmolz bei 168–169°, $[\alpha]_D = +42^\circ$ ($c = 1,10$). UV.-Absorptionsmaximum bei 268 m μ , $\log \epsilon = 2,92$; IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1750, 1727 und 1580 cm $^{-1}$ in CHCl_3 .



Weitere Elution der Säule mit Benzol-Äther-(1:2) und dann mit Äther ergab 290 mg einer kristallinen Verbindung vom Smp. 151–153°, $[\alpha]_D = +78^\circ$ ($c = 0,90$), welche auf Grund des IR.-Absorptionsspektrums sowie der Mischprobe mit authentischem Material als das bereits beschriebene α, β -unges. *Mono-O-acetyl-ketodiol* $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (*XV*) identifiziert wurde.

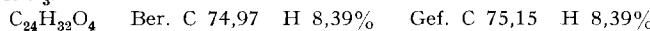
Die mit Benzol-Äther-(1:1)-Gemisch erhaltenen ölichen Eluate (230 mg) wurden erneut chromatographisch gereinigt. Mit Benzol-Äther-(10:1)-Gemisch liessen sich 54 mg Kristalle eluieren, deren Smp. nach zweimaligem Umlösen aus Äther-Hexan bei 172–173° lag. Das Analysenpräparat wurde 16 Std. bei 90° im Hochvakuum getrocknet; $[\alpha]_D = +28^\circ$ ($c = 0,90$); UV.-Absorptionsmaximum bei 232 m μ , $\log \epsilon = 3,88$; IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 3620, 1720 (Schulter), 1700 und 1592 cm $^{-1}$ in CHCl_3 .



Es liegt ein *Isomeres der Verbindung XV* vor.

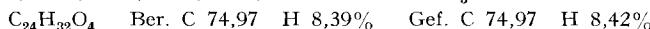
Nachbestrahlung des Lumiproductes V in verd. Essigsäure. 200 mg Substanz *V* wurden in 20 ml 66-proz. Essigsäure gelöst und 1 Std. belichtet, wobei die Temperatur der Lösung bei 0° gehalten wurde (Kühlfinger mit gekühlter Acetonlösung). Den nach Abdampfen des Lösungsmittels erhaltenen Rückstand chromatographierte man an einer Säule Aluminiumoxyd der Akt. III. Die Benzoleluate (105 mg) wiesen ein UV.-Absorptionsmaximum bei 286 m μ , $\log \epsilon = 3,24$ auf. Da sie nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten, wurden sie ohne weitere Reinigung mit Acetanhydrid-Pyridin bei Zimmertemperatur acetyliert. Die erhaltenen Kristalle schmolzen nach zweimaligem Umlösen aus Hexan bei 164–165°. Zur Analyse wurde eine Probe 16 Std. bei 90° im Hochvakuum getrocknet; $[\alpha]_D = +122^\circ$ ($c = 1,00$); UV.-Absorptionsmaxi-

mum bei 274 m μ , log $\epsilon = 2,58$; IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1741, 1726, 1605 und 1575 cm $^{-1}$ in CHCl $_3$.



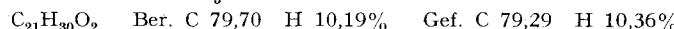
Das Präparat zeigte mit authentischem *Di-O-acetyl-1,2-dimethyl-östradiol (XXVIII)*¹⁶⁾ keine Smp.-Erniedrigung. Auch die IR.-Absorptionsspektren der beiden Präparate erwiesen sich in allen Einzelheiten als identisch.

Bereitung des *Di-O-acetyl-1,4-dimethyl-östradiols (XXVII)*¹⁴⁾. 110 mg des O-Acetyl-1-dehydro-4-methyl-testosterons (XXVI), gelöst in 10 ml Acetanhydrid, wurden nach Zugabe von 30 mg p-Toluolsulfinsäure 1 Std. auf 90° erhitzt. Anschliessend wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft und der Rückstand in der üblichen Weise aufgearbeitet. Das anfallende Rohprodukt (0,13 g) wurde an einer Säule aus 6,6 g neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol(1:1)-Gemisch wurden 78 mg einer öligen Substanz eluiert, die nach einigen Std. kristallisierte und nach zweimaligem Umlösen aus Äther-Methanol bei 157–159° schmolz. Zur Analyse gelangte ein 16 Std. bei 90° im Hochvakuum getrocknetes Präparat. UV.-Absorptionsmaximum: 276 m μ , log $\epsilon = 2,46$; IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1742, 1730, 1581, 1478, 1455, 1376, 1290, 1257, 1235, 1184 cm $^{-1}$ in CHCl $_3$.

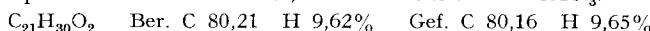


B. Versuche in der 1-Dehydro-2,4-dimethyl-testosteron-Reihe

*2,4-Dimethyl-testosteron (XXXVI)*²⁴⁾. Eine Lösung von 2 g 4-Methyl-testosteron (XXXIII)⁶⁾ in 120 ml abs. Benzol wurde mit 1 g einer 50-proz. Suspension von Natriumhydrid in Öl und 6 g Oxalsäure-diäthylester versetzt und 2 Tage unter Rückfluss gekocht. Anschliessend wurde der Überschuss an Natriumhydrid durch Zugabe von 20 ml Methanol zerstört, das Gemisch in Äther aufgenommen und die organische Phase mit mehreren kleinen Portionen 2N Natriumhydroxydlösung ausgeschüttelt. Ansäuern der alkalischen Auszüge und normale Aufarbeitung mit Äther lieferten 2,938 g der öligen Äthoxalyverbindung XXXIV. Diese wurde zwecks Methylierung in 50 ml Aceton gelöst und mit 50 g Methyljodid und 6 g wasserfreiem Kaliumcarbonat 20 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt, in Äther aufgenommen und die organische Phase nacheinander mit 2N Natriumhydroxydlösung, mit verd. Thiosulfatlösung und schliesslich mit viel Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Äthers erhielt man 2,217 g des rohen, nicht kristallinen 2-Äthoxaly-2,4-dimethyl-testosterons (XXXV). Dieses wurde ohne weitere Reinigung zu einer Lösung von 0,69 g Natrium in 57 ml abs. Äthanol gegeben und das Gemisch 18 Std. unter Rückfluss gekocht. Die übliche Aufarbeitung ergab 1,358 g eines Rohproduktes, welches an der vierzigfachen Menge Aluminiumoxyd der Akt. II chromatographiert wurde. Die vereinigten Benzoleluate wurden dreimal aus Aceton-Hexan umkristallisiert und gaben 457 mg Kristalle vom Smp. 153–154°. Zur Analyse wurde eine Probe bei 140° im Hochvakuum sublimiert; $[\alpha]_D = +135^\circ$ ($c = 0,65$); UV.-Absorptionsmaximum bei 249 m μ , log $\epsilon = 4,13$; IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 3620, 1660 und 1610 cm $^{-1}$ in CHCl $_3$.



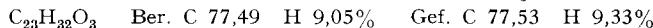
1-Dehydro-2,4-dimethyl-testosteron (XXXVII). Eine Lösung von 2 g 2,4-Dimethyl-testosteron (XXXVI) in 40 ml t-Butanol wurde mit 0,5 ml Eisessig und 1 g Selendioxyd versetzt und 8 Std. unter Stickstoff am Rückfluss gekocht. Danach wurde noch 1 g Selendioxyd hinzugefügt, das Gemisch über Nacht weitergekocht, anschliessend mit Äther verdünnt, vom ausgefallenen Selen abfiltriert und in der üblichen Weise aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt chromatographierte man an einer Säule Aluminiumoxyd der Akt. II. Die mit Benzol-Äther-Gemischen eluierten, bei 193° schmelzenden Fraktionen wurden in wenig Äther gelöst und durch Schütteln mit Quecksilber von den letzten Spuren Selen befreit. Zur Analyse gelangte eine aus Äther-Hexan umkristallisierte Probe vom Smp. 193–196°; $[\alpha]_D = +29^\circ$ ($c = 0,80$), welche 16 Std. bei 90° im Hochvakuum getrocknet worden war. UV.-Absorptionsmaximum bei 252 m μ , log $\epsilon = 4,14$; IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 3620, 1670 und 1620 cm $^{-1}$ in CHCl $_3$.



Belichtung von *1-Dehydro-2,4-dimethyl-testosteron (XXXVII) in Dioxanlösung*. Eine Lösung von 100 mg Substanz in 18 ml abs. Dioxan wurde 90 Min. bei Zimmertemperatur belichtet.

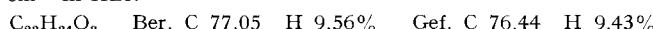
²⁴⁾ Teilweise mitbearbeitet von U. SCHEIDECKER, Diplomarbeit ETH, SS. 1958.

Der nach Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene ölige Rückstand wurde mit Acetanhydrid-Pyridin bei Zimmertemperatur acetyliert und das erhaltene Acetat an Aluminiumoxyd der Akt. II chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol-Gemisch liessen sich aus der Säule 50 mg einer kristallinen Verbindung eluieren, deren Smp. nach wiederholtem Umkristallisieren aus Hexan bei 158–159° lag. Das Analysenpräparat wurde 16 Std. bei 90° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D = -62^\circ$ ($c = 0,80$); UV.-Absorptionsmaximum bei 244 m μ , $\log \epsilon = 3,63$; IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1727, 1695 und 1635 cm $^{-1}$ in CHCl $_3$.

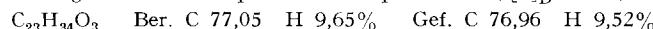


Es liegt das O-Acetyl-lumiproduct XXXVIII vor.

O-Acetyl-dihydro-lumiproduct XXXIX. – a) Durch Hydrierung der Verbindung XXXVIII. Eine Lösung von 30 mg des O-Acetyl-lumiproduktes XXXVIII in 12 ml Feinsprit wurde in Gegenwart von 40 mg 10-proz. Palladiumkohle-Katalysator bei Zimmertemperatur hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man 29 mg einer kristallinen Verbindung, deren Smp. nach Kristallisation aus Hexan bei 157–160° lag. Das Analysenpräparat wurde 16 Std. bei 90° im Hochvakuum getrocknet; $[\alpha]_D = +4,5^\circ$ ($c = 0,70$); UV.-Absorptionsmaximum bei 221 m μ , $\log \epsilon = 3,43$; IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1745 und 1715 cm $^{-1}$ in KBr.



b) *Aus dem Dihydro-lumiproduct VII:* Eine Lösung von 290 mg der Verbindung VII in 40 ml abs. Benzol wurde mit 3 ml Äthylformiat und 300 mg Natriumhydrid versetzt und das Ganze 7 Std. unter Stickstoff vibriert. Darauf wurden noch 300 mg Natriumhydrid hinzugefügt und das Vibrieren 16 Std. fortgesetzt. Anschliessend wurde der Überschuss an Natriumhydrid durch Zugabe von Methanol zerstört, das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen und die organische Phase mit 40 ml eiskalter 2N Natriumhydroxydlösung ausgeschüttelt. Der alkalische Auszug wurde mit verd. Schwefelsäure angesäuert und mit Äther aufgearbeitet. Abdampfen des Lösungsmittels hinterliess 320 mg der Hydroxymethylenverbindung XL vom Smp. 198–205°. Letztere gab mit Eisen(III)-chlorid eine violette Farbreaktion und wies im UV.-Absorptionsspektrum ein Maximum bei 273 m μ , $\log \epsilon = 3,86$, auf. Die so erhaltene Substanz XL wurde ohne weitere Reinigung in 80 ml Äthanol gelöst und im Gegenwart von 300 mg 10-proz. Palladiumkohle-Katalysator bei Zimmertemperatur hydriert. Das erhaltene Rohprodukt wurde an einer Säule Aluminiumoxyd der Akt. II chromatographiert. Die mit Benzol-Äther(10:1)-Gemisch eluierten ölichen Fraktionen gaben nach der Acetylierung mit Acetanhydrid-Pyridin 166 mg einer kristallinen Substanz, welche aus Hexan umgelöst wurde. Zur Analyse gelangte ein 16 Std. bei 90° im Hochvakuum getrocknetes Präparat vom Smp. 156–157°; $[\alpha]_D = +5,7^\circ$ ($c = 0,90$).



Auf Grund der physikalischen Eigenschaften sowie der Mischprobe mit authentischem Material liegt das bereits im Abschnitt a) beschriebene *O-Acetyl-dihydro-lumiproduct XXXIX* vor.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung, Leitung W. MANSER, ausgeführt. Die IR.-Absorptionsspektren wurden von Frl. V. KLOPFSTEIN und Herrn R. DOHNER mit einem PERKIN-ELMER-Spektrophotometer, Mod. 21, aufgenommen. Herr H. GROSSMANN hat eine grössere Menge von 4-Methyl-testosteron bereitet.

SUMMARY

Irradiation of 1-dehydro-4-methyl-testosterone (IV) in dioxane solution affords as a single product an isomer, which on the basis of extensive degradation is shown to possess structure V. A similar photochemical transformation leads from 1-dehydro-2,4-dimethyl-testosterone (XXXVII) to the corresponding lumiproduct XXXVIII. Since it has been previously shown that 1-dehydro-testosterone (III) under the same conditions yields a mixture of 8 compounds, it appears now that the photochemical isomerisation of cross-conjugated steroidal dienes is profoundly affected by the presence of a methyl substituent at C-4.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich