

LITERATURVERZEICHNIS

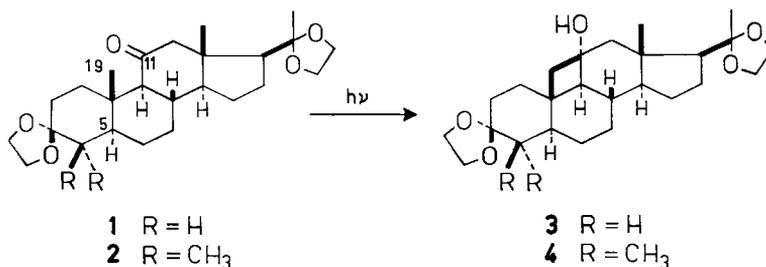
- [1] 4. Mitteilung: M. VISCONTINI & H. A. PFENNINGER, *Helv.* **47**, 1240 (1964).
 [2] K. ADANK *et al.*, *Helv.* **46**, 1030 (1963).
 [3] M. KARPLUS, *J. chem. Physics* **30**, 11 (1959).
 [4] R. J. ABRAHAM & K. A. MCLAUGHLAN, *Mol. Physics* **5**, 195, 513 (1962); M. HESSE, H. HILTEBRAND, CH. WEISSMANN, W. v. PHILIPSBORN, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **44**, 2211 (1961).
 [5] Vgl. L. M. JACKMAN, *Application of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*, S. 57, Pergamon Press, 1959.
 [6] K. L. WILLIAMSON & W. S. JOHNSON, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 4623 (1961); N. SHEPPARD & J. J. TURNER, *Proc. Roy. Soc. A.* **252**, 506 (1959).

139. Photochemische Reaktionen

28. Mitteilung [1]¹⁾UV.-Bestrahlung von 11-Oxo-Steroiden IV. 3,20-Di-äthylendioxy-11-oxo-C-nor-5 α -pregnanvon J. Iriarte²⁾, K. Schaffner und O. Jeger

(15. V. 64)

In früheren Mitteilungen hatten wir über die UV.-Bestrahlung von Δ^5 -ungesättigten [2] [3] sowie gesättigten 5 α - [3] [4] und 5 β -Vertretern [2] der 11-Oxopregnan-Reihe berichtet. In allen drei Verbindungsreihen tritt *t*-Cyclobutanol-Bildung ein unter selektiver γ -Wasserstoff-Abstraktion von der angulären Methylgruppe 19³⁾. Das Ausmass dieser lichtinduzierten Cyclisation wird durch die Konstitution bzw. Konfiguration von C-5 entscheidend beeinflusst und lässt sich durch Erhöhung des sterischen Druckes auf die anguläre Methylgruppe 19 mittels einer *gem*-Dimethylgruppierung an C-4 noch steigern. Optimale Umsätze wurden auf diese Weise in der 5 α -Pregnanreihe erzielt (**1** \rightarrow **3**: 47% und **2** \rightarrow **4**: 83% nach 12stdg. Reaktionszeit) [3].



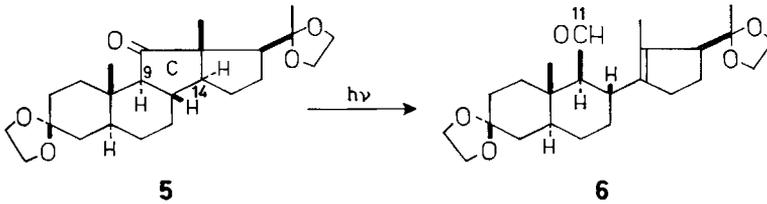
¹⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 1264.

²⁾ Gegenwärtige Adresse: SYNTEX Research Laboratories, Mexico, D. F.

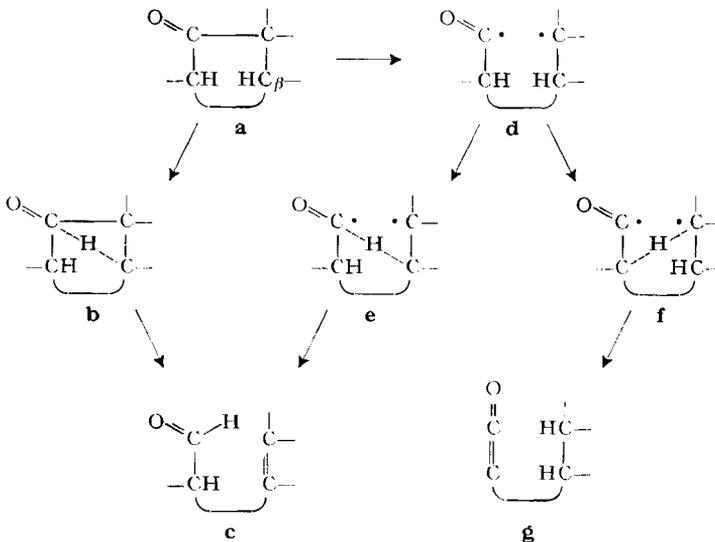
³⁾ Für eine kürzlich beschriebene, weitere Anwendung der 11 β ,19-Cyclobutanol-Bildung aus 11-Oxosteroiden vgl. [5].

1. UV.-Bestrahlung von 3,20-Di-äthylendioxy-11-oxo-C-nor-5 α -pregnan (5)

Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde nun auch 3,20-Di-äthylendioxy-11-oxo-C-nor-5 α -pregnan (5) [6]⁴ der UV.-Bestrahlung mit einem Quecksilber-Hochdruckbrenner unterworfen. Die Versuche wurden unter Stickstoff mit 0,0025–0,0075 M Lösungen von 5 in diversen Lösungsmitteln wie *t*-Butanol, Diäthyläther, Benzol und mit Kaliumcarbonat gesättigtem Äthanol ausgeführt. In allen Fällen wurde das gesättigte C-Nor-Keton 5 in wenigen Minuten und praktisch quantitativ zum isomeren, ungesättigten Aldehyd 6 umgesetzt.



Der Verlauf dieser glatten Fragmentierung 5 \rightarrow 6 entspricht formell der schon von CIAMICIAN & SILBER [8] beschriebenen photochemischen Isomerisierung von gesättigten cyclischen Ketonen zu ungesättigten Aldehyden, deren Untersuchung in neuerer Zeit von verschiedenen Seiten [9] [10] wieder aufgenommen worden ist. Die Ergebnisse von Versuchen mit monocyclischen Ketonen in der Gasphase weisen darauf hin, dass unter diesen Reaktionsbedingungen die Isomerisierung durch eine intramolekulare Wasserstoffübertragung vom β -ständigen an den Carbonyl-Kohlenstoff eingeleitet wird bevor die Ringstruktur des photolytisch angeregten Ausgangsketons aufgehoben wird (vgl. a \rightarrow b \rightarrow c). Damit in Übereinstimmung wurde eine Bevorzugung dieser Reaktionsvariante mit steigender Ringgliederzahl des Ketons beobachtet (Cyclobutanon < Cyclopentanon < Cyclohexanon \ll Cycloheptanon) [10]. Stichhaltige Hinweise dafür, dass der Wasserstofftransport bei Isomerisierungen vom Typus a \rightarrow c in Lösung denselben Kriterien unterworfen ist, fehlen aber noch, sodass zur Zeit auch eine mechanistische Alternative [9] [11] in Betracht

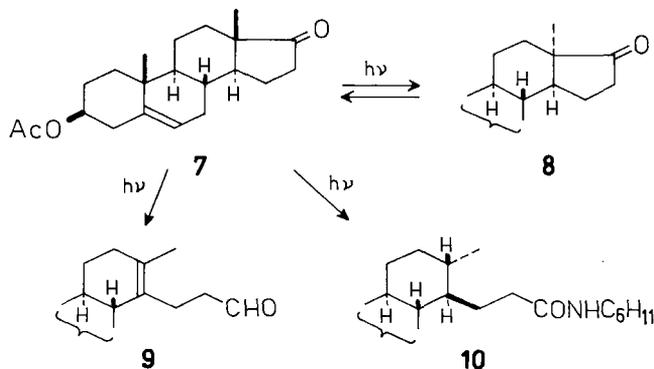


⁴) Die 9 α -Konfiguration der 11-Oxo-C-nor-pregnane wurde erst kürzlich bewiesen [7]. Für Herstellung und physikalische Konstanten der Verbindung 5 vgl. den experimentellen Teil.

zu ziehen ist, die als photochemischen Primärschritt eine « α -Spaltung» des angeregten Ketons zu einem Acyl/Alkyl-Radikalpaar (vgl. **a** \rightarrow **d**) postuliert. Über anschliessende intramolekulare Wasserstoffverschiebungen können so einerseits die lichtinduzierte Aldehydbildung (vgl. **d** \rightarrow **e** \rightarrow **c**) und andererseits die oft parallel dazu ablaufende Ketenbildung (vgl. **d** \rightarrow **f** \rightarrow **g**) [12] [13] formuliert werden. Arbeiten von QUINKERT [12] zeigen, dass die letztgenannte Photoreaktion mit hoher Wahrscheinlichkeit *via* einen Übergangszustand vom Typus **f** abläuft.

Die spezifische Photoisomerisierung des Ketons **5** in den Aldehyd **6** steht nun in einem auffallenden Gegensatz zu den bisher beschriebenen lichtinduzierten Umwandlungen alicyclischer nichtkonjugierter Ketone unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen. Die letzteren werden allgemein bedeutend langsamer umgesetzt und geben stets zu Gemischen Anlass, die u. a. Komponenten vom Typus **c** und **g** (oder dessen Folgeprodukte) enthalten. So liess sich z. B. das 12-Oxosteroid Hecogeninacetat sowohl in den $\Delta^{13,14}$ -ungesättigten 12,13-*seco*-Aldehyd [14] als auch in die entsprechende gesättigte 12,13-*seco*-Säure [13] umwandeln.

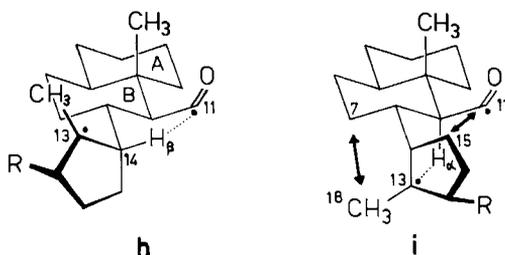
Bestrahlungsversuche, die zu Vergleichszwecken in Anlehnung an bekannte Vorschriften [12] ausgeführt wurden, zeigten, dass die 17-Oxo-Steroidverbindung **7** unter Stickstoff in Diäthyläther-Lösung mit Zusatz von Cyclohexylamin allmählich ein Gemisch der Produkte **8** [15], **9** [16] und **10** (Derivat des entsprechenden Ketens, vgl. **g**) [12] [13] liefert. Das C-Nor-Keton **5** hingegen wurde unter den gleichen Reaktionsbedingungen in sehr viel kürzerer Zeit, und wieder ausschliesslich, zum Aldehyd **6** isomerisiert. Auch im Sauerstoffstrom wurde die Umsetzung **5** \rightarrow **6** in Benzol nur zum Teil durch die Ausbildung polarerer Produkte konkurrenziert⁵⁾. Ferner liess sich die Geschwindigkeit der photolytischen Fragmentierung **5** \rightarrow **6** nicht beeinflussen durch die Verwendung diverser Lösungsmittel (Benzol, *t*-Butanol, Diäthyläther, Äthanol), die sich in sehr unterschiedlichem Mass als Wasserstoffdonatoren für freie Radikale eignen (z. B. für Alkoxyradikale vgl. [17], für Methylradikale vgl. [18]). *Diese Beobachtung kann als indirekter Beweis dafür angesehen werden, dass bei der Photolyse das 14 α -Wasserstoffatom von 5 intramolekular nach C-11 übertragen wird.*



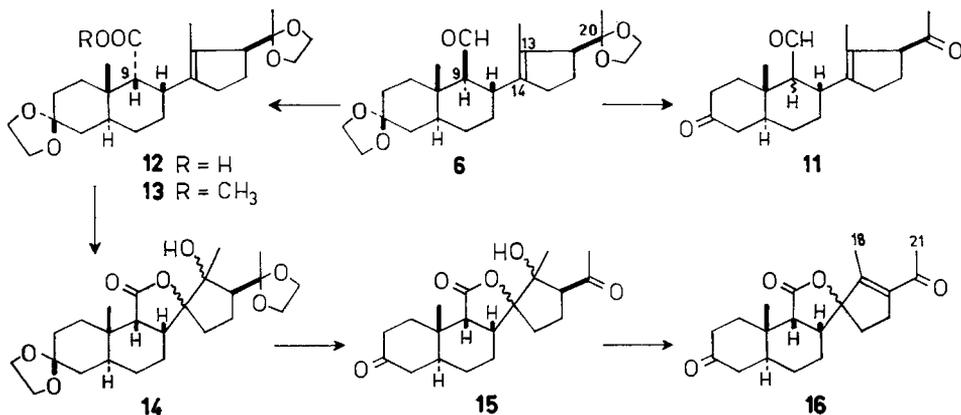
Wohl liegen noch keine Anhaltspunkte vor, die eine definitive mechanistische Deutung dieser photochemischen Reaktion (**5** \rightarrow **6**) gestatten würden. Unter Beziehung des hypothetischen Schemas **a** \rightarrow **d** \rightarrow **e** \rightarrow **c** lassen sich aber immerhin

⁵⁾ Zur photochemischen Bildung von einfach ungesättigten Carbonsäuren aus gesättigten Steroidketonen in Gegenwart von molekularem Sauerstoff vgl. [16].

mögliche Gründe für das Verhalten der Verbindung **5** anführen. Die bisher untersuchten alicyclischen Ketone enthalten fast durchwegs Decalon- und Hydrindanon-Teilstrukturen (vgl. [13]). Im Vergleich zu diesen Verbindungstypen weist das *trans*-verknüpfte Ring-C, D-System von **5** eine sehr viel höhere Spannung auf, die zur besonders leichten « α -Spaltung» zwischen der photochemisch angeregten Ketongruppe und dem meistsubstituierten Nachbar-Kohlenstoffatom (C-13) in **5** beträchtlich beitragen dürfte. In dem dabei entstehenden Acyl/Alkyl-Radikalpaar kann nun die Bevorzugung der zum ungesättigten Aldehyd **6** führenden Variante der Wasserstoffverschiebung auf sterische Faktoren zurückgeführt werden. So ist der Übergangszustand **i**, der zur Ausbildung eines Ketens erforderlich wäre, infolge räumlicher Wechselwirkungen zwischen CH₂-7 und CH₃-18 sowie zwischen CO-11 und CH₂-15 gegenüber der alternativen Anordnung **h** (\rightarrow **6**) deutlich benachteiligt.



2. Strukturaufklärung des Photo-Aldehyds 6. – Die säurekatalysierte Hydrolyse des Photoproduktes **6** ($\nu_{\max} = 2720, 1715 \text{ cm}^{-1}$) führte zum ungesättigten, nicht-konjugierten Diketon-aldehyd **11** ($\nu_{\max} = 2720, 1700\text{--}1720$ (breit) cm^{-1}). Die bereits in den IR.-Absorptionsspektren von **6** und **11** deutlich ersichtliche Aldehydgruppe ist in den NMR.-Spektren dieser Verbindungen durch je ein Dublett (z. B. **6**: $\delta = 9,48$, $J = 5 \text{ Hz}$) des Aldehydprotons charakterisiert und haftet demnach an einem dreifach substituierten Kohlenstoffatom. Die Konfiguration des asymmetrisch substituierten Kohlenstoffatoms 9 der Verbindung **6** wurde wie folgt bewiesen. Bei der UV.-Bestrahlung des C-Nor-Ketons **5** in O-deutertem *t*-Butanol wurde quantitativ der



Photoaldehyd **6**⁶⁾ isoliert, nachdem die Möglichkeit eines Protonaustausches an C-9 nach der Photolyse sorgfältig vermieden worden war. Das Ausbleiben eines Deuterium-Einbaus in C-9 von **6** zeigt, dass im Reaktionsschritt **5** → **6** keine Konfigurationsänderung an diesem Asymmetriezentrum stattfindet. Bei der Oxydation des Aldehyds **6** mit Kaliumpermanganat in Aceton bei Zimmertemperatur wurde im alkalischen Auszug des Reaktionsgemisches eine Carbonsäure erhalten, deren Aciditätskonstante gut mit dem nach SIMON [19] abgeschätzten Wert für eine axiale α -Anordnung der Carboxylgruppe (vgl. **12**: pK_{MCS}^* ber. 8,19, gef. 8,20) übereinstimmt⁷⁾. Diese in der Formel **12** wiedergegebene Konfiguration von C-9 wurde nicht weiter bewiesen⁸⁾. Immerhin würde eine Isomerisierung der Carboxylgruppe von der äquatorialen in die axiale Lage beim Kontakt mit Base in der Umwandlungsstufe **6** → **12** analogen Stabilitätsverhältnissen entsprechen, die schon früher [20] in einem sehr ähnlich substituierten *trans*-Decalyl-(1)-carbonsäuren-Paar nachgewiesen worden sind.

Die Verbindungen **6**, **11** und **12** zeigen keine NMR.-Signale von Vinylprotonen, aber eine gelbe Farbreaktion mit Tetranitromethan. Die somit zu erwartende Anwesenheit einer tetrasubstituierten Doppelbindung liess sich in dem aus der Säure **12** hergestellten Methylester **13** ($\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_6$; $\nu_{\text{max}} = 1724 \text{ cm}^{-1}$) durch die Behandlung mit Osmium(VIII)-oxid nachweisen. Die nur äusserst träge reagierende Verbindung **13** liefert, nach der Spaltung des Osmiumesters mit Mannit in siedender alkalischer Lösung und anschliessendem, sehr kurzem Kontakt der entstandenen Dihydroxycarbonsäure mit eiskalter, verdünnter Schwefelsäure, ein gesättigtes Hydroxy- γ -lacton (**14**: $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_7$; $\nu_{\text{max}} = 3580, 1764 \text{ cm}^{-1}$). Die säurekatalysierte Entketalisierung von **14** ergab das entsprechende Diketon-Derivat **15** ($\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_5$; $\nu_{\text{max}} = 3570, 1770, 1705 \text{ cm}^{-1}$), aus dem beim Erhitzen mit Natriumacetat in Eisessig Wasser eliminiert wurde unter Ausbildung des Anhydroproduktes **16** ($\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_4$; $\lambda_{\text{max}} = 246 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 10720$; $\nu_{\text{max}} = 1765, 1705, 1682, 1660, 1621 \text{ cm}^{-1}$). Das Fehlen von Vinylproton-Signalen im NMR.-Spektrum von **16** beweist die vierfache Substitution der Doppelbindung. Ferner findet man in diesem Spektrum – mit charakteristischen chemischen Verschiebungen – die Signale der Methylgruppen 18 (Triplet bei $\delta = 2,03/J \sim 2 \text{ Hz}$) und 21 (Singlett bei $\delta = 2,31$). Die Reaktionsfolge **13** → **14** → **15** → **16** legt für die Doppelbindung des Photoproduktes **6** in eindeutiger Weise die β, γ -Lage zum Kohlenstoffatom 20 und gleichzeitig die γ', δ' -Lage zum Aldehyd-Carbonyl, d. h. also die $\Delta^{13,14}$ -Stellung, fest.

Herrn Dr. S. A. SZPILFOGEL, N. V. ORGANON, Oss, danken wir für die freundliche Überlassung grösserer Mengen von 3 β -Acetoxy-11,20-dioxo-C-nor-5 α -pregnan. Der eine von uns (J. I.) war Empfänger eines Stipendiums der SYNTEX S.A., Mexico. Zur Ausführung dieser Arbeit standen uns zudem Mittel des SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG (Projekte Nr. 2266, 2839) zur Verfügung.

⁶⁾ Die Massenspektren von Proben des Aldehyds **6**, die durch UV.-Bestrahlung von **5** in mit Kaliumcarbonat gesättigtem Äthanol bzw. O-deuteriertem *t*-Butanol erhalten wurden, waren deckungsgleich. Ihre Aufnahme verdanken wir Herrn Dr. J. SEIBL, Organisch-chemisches Laboratorium der ETH, Zürich.

⁷⁾ Wir danken Herrn PD Dr. W. SIMON, Organisch-chemisches Laboratorium der ETH, Zürich, für die Messung und Diskussion der Aciditätskonstante von **12**.

⁸⁾ Immerhin spricht die nachfolgend besprochene, äusserst leicht eintretende γ -Lactonbildung im Reaktionsschritt **13** → **14** für eine *cis*-Anordnung der Kohlenstoffatome 11 und 14, und damit auch für die vorgeschlagene Konfiguration von C-9 in **14**–**16**. Für die räumliche Anordnung der Formylgruppe von **11** bestehen hingegen keine experimentellen Anhaltspunkte.

Experimenteller Teil

(Mitbearbeitet von H. MARKWALDER)

Wenn nicht näher beschrieben, wurde wie folgt aufgearbeitet: Aufnahme des Reaktionsgemisches in Äther, Waschen der organischen Phase mit Wasser bis zum Neutralpunkt und Eindampfen der über wasserfreiem Na_2SO_4 getrockneten Ätherlösung im Rotationsverdampfer.

Für Dünnschichtchromatogramme wurde «Kieselgel G, MERCK» verwendet. Der Fleckennachweis erfolgte durch Besprühen der getrockneten Schicht mit 50-proz. H_2SO_4 und anschließendes Erhitzen.

Die Smp. wurden in evakuierten Kapillaren im Ölbad bestimmt und sind nicht korrigiert. Die spez. Drehungen (falls nicht anders erwähnt) und die IR.-Spektren wurden in CHCl_3 gemessen. Die NMR.-Aufnahmen erfolgten in CDCl_3 mit einem VARIAN-Spektrographen, Mod. A-60, bei 60 Mhz. Die in δ -Werten angegebene Lage (ppm) der Signale bezieht sich auf internes Tetramethylsilan ($\delta = 0$). Die Signale werden durch die Abkürzungen *s* (Singlett), *d* (Dublett), *t* (Triplet) und *b* (breites, unendlich strukturiertes Signal) charakterisiert. Die der jeweils anschließenden Zuordnung entsprechende Protonenzahl wurde durch elektronische Integration sichergestellt.

A. Herstellung von 3,20-Di-äthylendioxy-11-oxo-C-nor-5 α -pregnan (5)

3 β -Hydroxy-11,20-dioxo-C-nor-5 α -pregnan (18). – a) Aus *3 β -Acetoxy-11,20-dioxo-C-nor-5 α -pregnan (17)* [6]. 1 g **17** (Smp. 138–139°) wurde in 30 ml Methanol gelöst, mit 3 ml konz. HCl und 10 ml H_2O versetzt und 1 Std. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde ges. NaCl-Lösung zugegeben, die dabei ausgefallenen Kristalle mit H_2O gewaschen und getrocknet. Nach vierfacher Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther betrug der Smp. 192–193° (465 mg). $[\alpha]_{\text{D}} = +55^\circ$ ($c = 1,03$). IR.: $\nu_{\text{max}} = 3620, 1729, 1705 \text{ cm}^{-1}$. NMR.: s. Tab. S. 1261.

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3$ Ber. C 75,43 H 9,50% Gef. C 75,40 H 9,30%

b) Aus *3 β -Hydroxy-11-oxo-20-äthylendioxy-C-nor-5 α -pregnan (21)*. Eine Lösung von 200 mg **21** wurde 1 Std. bei Siedetemp. mit 150 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 5 ml H_2O behandelt. H_2O -Zugabe nach dem Erkalten fällt Kristalle aus (163 mg), Smp. 191–192° nach zweimaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther. $[\alpha]_{\text{D}} = +53^\circ$ ($c = 2,09$). Nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum handelte es sich um das *Hydroxy-diketon 18*.

Alkalische Hydrolyse von 3 β -Acetoxy-11,20-dioxo-C-nor-5 α -pregnan (17). 1,8 g **17** wurden 1 Std. in 100 ml siedender 1-proz. KOH-Lösung hydrolysiert. Das amorphe Rohgemisch (1,63 g) wurde an der 30fachen Menge neutralem Al_2O_3 (Akt. II) chromatographiert. Mit Äther wurden nebst öligen Fraktionen kristalline Anteile eluiert, die nach Umlösen aus Äther sowie Äther-Petroläther bei 150–151° schmolzen (110 mg). $[\alpha]_{\text{D}} = -64^\circ$ ($c = 0,97$). IR.: $\nu_{\text{max}} = 3620, 1725, 1703 \text{ cm}^{-1}$. NMR.: ausser den in der Tabelle aufgeführten Methylsignalen treten auch zusätzlich solche einer zweiten Verbindung bei $\delta = 0,72/s \text{ CH}_3$ -18 und $-19, 2,38/s \text{ CH}_3$ -21, auf. Auf Grund der Integration aller Methylsignale dürfte ein Gemisch aus ca. 22% *Hydroxy-diketon 18* und ca. 78% *17 α -Epimeres 19* vorliegen.

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3$ Ber. C 75,43 H 9,50% Gef. C 75,75 H 9,72%

3,11,20-Trioxo-C-nor-5 α -pregnan (22). 300 mg **18** wurden in 50 ml Aceton bei 0–5° tropfenweise bis zum Farbumschlag mit einer 8N-Lösung von CrO_3 in 8N H_2SO_4 versetzt. Das Reaktionsgemisch verdünnte man darauf mit Wasser und filtrierte den Niederschlag ab. Smp. nach viermaliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther: 215–216° (187 mg). $[\alpha]_{\text{D}} = +84^\circ$ ($c = 3,44$ in CHCl_3); $+82^\circ$ ($c = 1,33$ in $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$ -(1:4)). IR.: $\nu_{\text{max}} = 1727, 1704 \text{ cm}^{-1}$. NMR.: s. Tab.

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3$ Ber. C 75,91 H 8,92% Ber. C 75,76 H 8,67%

3,20-Di-äthylendioxy-11-oxo-C-nor-5 α -pregnan (5). 1,51 g **22** wurden zusammen mit 200 mg *p*-Toluolsulfonsäure und 40 ml Äthylenglykol 20 Std. in 400 ml Benzol im Wasserabscheider gekocht. Die kalte Lösung wurde darauf in ges. NaHCO_3 -Lösung gegossen und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde dreimal aus Äther-Petroläther umkristallisiert: Smp. 214–216° (985 mg). $[\alpha]_{\text{D}} = +19^\circ$ ($c = 0,66$ in $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$ -(1:4)). Circular dichroismus: $[\Theta]_{318}^{20} = -5544$ ($c = 0,25$ in Dioxan⁹⁾). IR.: $\nu_{\text{max}} = 1625 \text{ cm}^{-1}$. NMR.: s. Tab.

$\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_5$ Ber. C 71,25 H 8,97% Gef. C 71,29 H 8,84%

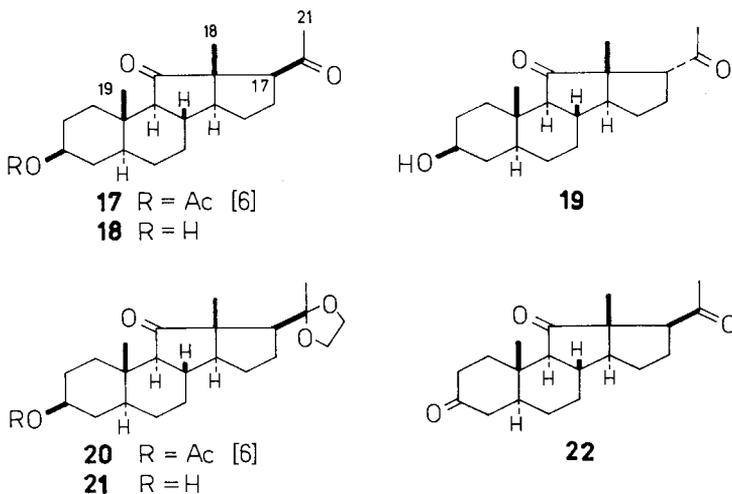
⁹⁾ Die Messung des Circular dichroismus von **5** verdanken wir Herrn Dr. G. SNATZKE, Organisch-chemisches Institut der Universität Bonn. Vgl. dazu [21].

200 mg **5** in 60 ml Aceton wurden mit einer Lösung von 200 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 10 ml H₂O versetzt und das Gemisch $\frac{1}{2}$ Std. zum Sieden erhitzt. Das Volumen wurde darauf im Vakuum auf die Hälfte reduziert und das Rohprodukt durch Zugabe von wässriger NaCl-Lösung ausgefällt (112 mg). Smp. nach dreimaliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther: 214–215° (65 mg). $[\alpha]_D = +84^\circ$ ($c = 1,71$). Nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum lag das *Triketon* **22** vor.

NMR.-Signale der Verbindungen **5**, **17**, **18**, **19**, **20** und **22**

Verbindung	Singlette (3H) [δ -Werte]:		
	CH ₃ -18	CH ₃ -19	CH ₃ -21
3 β -Acetoxy-11,20-dioxo-C-nor-5 α -pregnan (17)	0,72	0,94	2,36
3 β -Hydroxy-11,20-dioxo-C-nor-5 α -pregnan (18)	0,72	0,93	2,37
3 β -Hydroxy-11,20-dioxo-C-nor-5 α ,17 α -pregnan (19) (78% im Gemisch mit 22% 18)	0,92	0,92	2,16
3,11,20-Trioxo-C-nor-5 α -pregnan (22)	0,76	1,00	2,38
3,20-Di-äthylendioxy-11-oxo-C-nor-5 α -pregnan (5)	0,90/0,93		1,48
3 β -Acetoxy-11-oxo-20-äthylendioxy-C-nor-5 α -pregnan (20)	0,90/0,95		1,48

Die Strukturformeln **5** und **22** wurden in der Literatur [6] bereits Präparaten zugeschrieben, deren physikalische Daten [für **5**: Smp. 185–187°, $[\alpha]_D = -50^\circ$ (CH₃OH); für **22**: Smp. 206,5–207,5°, $[\alpha]_D = +109^\circ$ (CH₃OH)] nicht mit den oben aufgeführten Werten übereinstimmen. Die in dieser Arbeit getroffene Strukturzuteilung für die von uns hergestellten Verbindungen stützt sich auf die Analyse der Methylsignale in den NMR.-Spektren der Verbindungen **5**, **17**–**20** und **22**. Die säurekatalysierten Hydrolysen der bekannten Verbindungen **17** [6] (mit HCl) und **21** [6] (mit

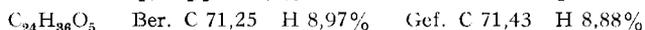


p-Toluolsulfonsäure) lieferten in guter Ausbeute dasselbe Hydroxy-diketon (**18**), welches zu einem Triketon (**22**) oxydiert und anschliessend in ein Diketaldervivat (**5**) umgewandelt wurde. Durch Entketalisierung des Diketals **5** mit wässriger *p*-Toluolsulfonsäure-Lösung wurde wieder das Triketon **22** regeneriert. Der Vergleich der Methylsignale von **18** und **22** mit denjenigen der bekannten Verbindung **17** [6] einerseits, und der Methylsignale von **5** mit denjenigen von **20** [6] andererseits (s. Tab.), bestätigt die getroffene Strukturzuteilung, insbesondere bezüglich der Konfiguration des Asymmetriezentrums C-17. Die alkalische Hydrolyse des Acetoxy-diketons **17** führte zu einem amorphen Gemisch, aus welchem in kleiner Ausbeute Kristalle abgetrennt werden konnten, die auf Grund der NMR.-Analyse zu ca. 22% aus dem Hydroxy-diketon **18** und zu ca.

78% aus einem Isomeren zusammengesetzt waren. Auf Grund der NMR.-Signale des Gemisches dürfte es sich bei der letzteren Komponente – erwartungsgemäss [vgl. 7] – um das an C-17 epimere Hydroxy-diketon **19** handeln.

B. UV.-Bestrahlungen

a) *Präparative Bestrahlung von 3,20-Di-äthylendioxy-11-oxo-C-nor-5 α -pregnan (5)*. Eine Lösung von 750 mg **5** in 250 ml an K_2CO_3 gesättigtem Äthanol wurde $1/2$ Std. unter Stickstoffatmosphäre bei Zimmertemp. mit einem Hg-Hochdruckbrenner Q 81 (QUARZLAMPEN GmbH., Hanau) bestrahlt. Die Reaktionslösung wurde mit einem Magnetrührer durchmischt. Die Lichtquelle war zentral im zylindrischen Reaktionsgefäss angeordnet und von einem wassergekühlten Quarzfinger umschlossen. Anschliessend an die Bestrahlung wurde die Reaktionslösung im Rotationsverdampfer konzentriert und aufgearbeitet. Bei der Chromatographie des Rohproduktes an der 50fachen Menge basischem Al_2O_3 (Akt. II) wurden mit Benzol 635 mg kristalliner *Aldehyd 6* eluiert, der dünnschichtchromatographisch rein war. Smp. nach zweimaliger Kristallisation aus Methylchlorid-Petroläther: 122,5–123,5°. $[\alpha]_D = +7^\circ$ ($c = 1,25$). IR.: $\nu_{max} = 2720, 1715\text{ cm}^{-1}$. NMR.: $\delta = 1,10$ und $1,14/2s$ CH_3 -19 – 21, $1,73/$ undeutlich strukturiertes $t/J \sim 2$ Hz CH_3 -18, 3,89 und $3,93/2s$ 3- und 20- $O_2(CH_2)_2$, $9,48/d/J = 5$ Hz CH-11. Massenspektrum: $M^+ = 404$.



b) *Vergleichende Bestrahlungsversuche mit 5 in Benzol, t-Butanol, O-deuteriertem t-Butanol (98% D), Diäthyläther und an K_2CO_3 ges. Äthanol*. 0,0025 M Lösungen von **5** wurden in Reagensgläsern aus Quarz von 1,0 cm innerem Durchmesser bestrahlt in einem Abstand von 5,0 cm vom Hochdruckbrenner Q 81, der in einem wassergekühlten Quarzfinger montiert war. Die Durchmischung der Lösungen besorgte ein feiner Stickstoffstrom aus Kapillaren, die bis auf den Boden der Reagensgläser reichten. Zur Verfolgung des Reaktionsverlaufs wurden minütlich Proben entnommen und im Dünnschichtchromatogramm [Fließmittel: Aceton-Hexan-(3:1)] entwickelt. In allen Versuchen war das Ausgangsmaterial (**5**) nach 5 Min. quantitativ zum *Aldehyd 6* umgesetzt.

Nach dem Versuch mit O-deuteriertem *t*-Butanol wurde die Lösung im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand schmolz bei 122–123° und wurde mittels IR.-Spektrum und Misch-Smp. als **6** identifiziert. Das Massenspektrum dieser Probe war mit demjenigen von **6** deckungsgleich.

c) *Bestrahlungsversuch mit 5 in Benzol im Sauerstoffstrom*. Eine 0,0026 M Lösung von **5** in Benzol wurde wie unter b) im Sauerstoffstrom bestrahlt. Der im Dünnschichtchromatogramm verfolgte Reaktionsverlauf unterschied sich von den Versuchen unter b) nur dadurch, dass gleichzeitig mit **6** mehrere neue Komponenten gebildet wurden, die als Flecke von sehr geringer Intensität und wesentlich kürzerer Laufstrecke sichtbar waren.

d) *Präparative Bestrahlung von 3 β -Acetoxy-17-oxo- Δ^5 -androgen (7)*. Eine Lösung von 1,0 g **7** und 3,0 g Cyclohexylamin in 500 ml abs. Äther wurde 3 Std. in der unter a) beschriebenen Versuchsanordnung (mit zusätzlich durch die Lösung perlendem Stickstoffstrom) bestrahlt. Die Reaktionslösung wurde darauf im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an 100 g Kieselgel «MERCK» (Korngrösse $< 0,08$ mm) mit Benzol-Essigester-(4:1)-Gemisch chromatographiert. Man erhielt so in reiner Form 209 mg kristallines *Säureamid 10* [12], Smp. 139–140° nach einmaligem Umlösen aus Aceton-Hexan. $[\alpha]_D = -72^\circ$ ($c = 0,45$ in $CHCl_3$). IR.: $\nu_{max} = 3550, 1720, 1657, 1255\text{ cm}^{-1}$. Literaturwerte [12]: Smp. 138–140°, $[\alpha]_D = -72^\circ$ (in C_2H_5OH).

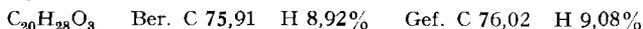
Die restlichen Fraktionen enthielten auf Grund des Dünnschichtchromatogramms nebst unverändertem *Ausgangsmaterial (7)* noch mehrere Komponenten. Durch wiederholtes Chromatographieren im gleichen System konnten wenig 13 α -*Keton 8* [15] (Smp. 140–141°; Vergleich mit authentischem Material anhand von Mischprobe und IR.) sowie 270 mg des *ungesättigten Aldehyds 9* [16] isoliert werden. Die Verbindung **9** schmolz bei 91° nach Kristallisation aus Aceton-Hexan. $[\alpha]_D = -199^\circ$ ($c = 0,41$ in $CHCl_3$). IR.: $\nu_{max} = 2720, 1720, 1255\text{ cm}^{-1}$. NMR.: $\delta = 0,98/s$ CH_3 -19, $1,65/$ breites s CH_3 -18, ca. $4,65/b/CH^{-3}$, ca. $5,4/b$ CH-6, $9,87/$ undeutlich strukturiertes $t/J \sim 2$ Hz CH-17. Literaturwerte [16]: Smp. 89–91°, $[\alpha]_D = -208^\circ$ (in C_2H_5OH).

e) *Vergleichende Bestrahlungsversuche mit 5 und 7*. Je 130 ml ätherische Lösungen, die 0,0025 M an **5** bzw. **7** und 0,088 M an Cyclohexylamin waren, wurden in der unter a) beschriebenen Versuchsanordnung bestrahlt. Zur Überprüfung des Reaktionsverlaufs wurden periodisch Proben ent-

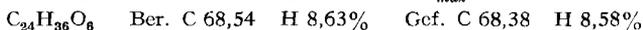
nommen und dünnschichtchromatographisch [Fließmittel: Aceton-Hexan-(3:1)] entwickelt. Die Verbindung **5** war nach 15 Min. vollständig in den *Aldehyd 6* umgewandelt, während die Verbindung **7** erst nach 1,5 Std. ganz umgesetzt war. Im Dünnschichtchromatogramm des Reaktionsgemisches aus **7** waren u. a. die Flecke der *Produkte 8, 9* und **10** sichtbar.

C. Umwandlungen des Aldehyds **6** und seiner Folgeprodukte

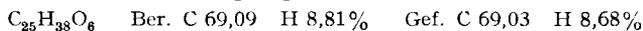
Aldehydo-diketon 11. Zu einer Lösung von 160 mg **6** in 20 ml Aceton wurden 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 5 ml H₂O gegeben und das Gemisch 1 Std. zum Sieden erhitzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 90 mg Kristalle (Smp. 126–133°), die nach dreimaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther bei 136–137° schmolzen (32 mg). $[\alpha]_D = -128^\circ$ ($c = 1,82$). IR.: $\nu_{max} = 2720, 1700-1720$ (breit) cm⁻¹. NMR.: $\delta = 1,30/s$ CH₃-19, 1,68/undeutlich strukturiertes $t/f \sim 2$ Hz CH₃-18, 2,08/s CH₃-21, 9,57/d/ $J_{11,9} = 5$ Hz CH-11.



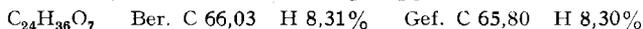
Carbonsäure 12. Zu einer Lösung von 400 mg **6** in 40 ml Aceton wurde unter Rühren bei Zimmertemp. 300 mg KMnO₄ in 3 ml H₂O zuge tropft. Nach 3stdg. Stehen wurde das Reaktionsgemisch in Äther aufgenommen und nacheinander mit 2N KOH-Lösung und H₂O gewaschen. Der in der ätherischen Phase enthaltene ölige Neutralteil (29 mg) wurde verworfen. Der alkalische Auszug wurde mit Äther überschichtet, nach Zugabe von Eis unter Rühren rasch mit eiskalter 2N H₂SO₄ angesäuert und aufgearbeitet. Man erhielt 366 mg Kristalle (Smp. 223–227°), die nach viermaligem Umlösen aus Äther-Hexan bei 232–233° schmolzen (240 mg). $[\alpha]_D = +25^\circ$ ($c = 0,76$). $pK_{MC}^* = 8,20$; Äquiv.-Gew.: Ber. 420, gef. 421. IR.: $\nu_{max} = \text{ca. } 2500-3500$ (breit), 1699 cm⁻¹.



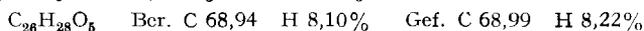
Methylester 13. In eine Lösung von 260 mg **12** in 15 ml Aceton wurde CH₂N₂ destilliert. Nach 2stdg. Stehen bei Zimmertemp. wurde die Lösung eingedampft und der Rückstand in Benzol durch basisches Al₂O₃ (Akt. II) filtriert. Man erhielt 219 mg Kristalle, Smp. 117–118° nach viermaligem Umlösen aus Aceton-Hexan. $[\alpha]_D = +18^\circ$ ($c = 0,54$). IR.: $\nu_{max} = 1724$ cm⁻¹. NMR.: $\delta = 1,05$ und $1,16/2s$ CH₃-19 und -21, 1,69/undeutlich strukturiertes $t/f \sim 2$ Hz CH₃-18, 3,53/s 11-OCH₃, 3,92 und 3,95/2s 3- und 20-O₂(CH₂)₂.



Hydroxy- γ -lacton 14. 365 mg Methylester **13** und 250 mg OsO₄ wurden in je 40 ml abs. Äther und Pyridin 17 Tage bei Zimmertemp. stehengelassen, Nach 3 und 9 Tagen wurden noch je 100 mg OsO₄ zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde darauf im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 35 ml Benzol und 70 ml Äthanol aufgenommen und zusammen mit 3,4 g Mannit und 80 ml 2N NaOH 4½ Std. auf Siedetemperatur erhitzt. Das Gemisch wurde dann auf Eis gegossen, mit 80 ml 2N H₂SO₄ angesäuert und aufgearbeitet. Durch Chromatographie des angefallenen Rohproduktes (297 mg) an basischem Al₂O₃ (Akt. II) wurden 112 mg *Ausgangsmaterial (13)* [Elution mit Petroläther-Benzol-(1:1)] und 195 mg kristallines *Hydroxy- γ -lacton 14* [Elution mit Benzol-Äther-(4:1)] erhalten, Smp. 227–228° nach dreimaliger Kristallisation aus Aceton-Hexan (57 mg). $[\alpha]_D = +54^\circ$ ($c = 0,67$). IR.: $\nu_{max} = 3580, 1764$ cm⁻¹. NMR.: $\delta = 0,97, 1,15/2s$ CH₃-18 und -19, 1,38/s CH₃-21, 3,92/s 3- und 20-O₂(CH₂)₂.



Verbindung 15. – a) 57 mg **14** wurden in 3 ml Essigsäure, 0,4 ml H₂O und 0,3 ml Methanol 2 Std. bei 50° hydrolysiert. Es resultierten 46 mg Kristalle, Smp. 216–217° nach zweimaligem Umlösen aus Aceton-Hexan (33 mg). $[\alpha]_D = +168^\circ$ ($c = 0,54$). IR.: $\nu_{max} = 3570, 1770, 1705$ cm⁻¹. NMR.: $\delta = 1,00/s$ CH₃-18, 1,18/s CH₃-19, 2,31/s CH₃-21.



b) Hydrolyse von 72 mg **14** in 3 ml Essigsäure und 0,4 ml Methanol während 2 Std. bei 85° lieferte 58 mg eines kristallinen Gemisches, Smp. 181–183° nach Umlösen aus Aceton-Hexan. $[\alpha]_D = +113^\circ$ ($c = 0,34$). IR.: $\nu_{max} = 3580, 1760-70$ (breit), 1705 cm⁻¹. Im NMR.-Spektrum sind ausser den für **15** unter a) aufgeführten Methylsignalen noch solche bei $\delta = 1,13$ und $1,15/2s$ CH₃-18 und -19, 2,22/s CH₃-21, sichtbar. Auf Grund der Integrationswerte der einzelnen NMR.-Signale und der nachstehend beschriebenen Überführung des Gemisches in das Anhydro-Produkt **16** dürfte es sich um eine ca. 1:1-Mischung von **15** und der an C-17 epimeren Verbindung handeln.

Anhydro-Produkt 16. – a) 85 mg **15** wurden 4 Std. mit 6 ml 0,01 N äthanolischer KOH-Lösung in der Siedehitze behandelt. Anschliessend tropfte man zur siedenden Lösung langsam verd. H_2SO_4 zu. Das erkaltete Gemisch wurde in Äther aufgenommen und mit wässriger $NaHCO_3$ -Lösung und H_2O gewaschen. Es resultierten 71 mg Kristalle, die dünnschichtchromatographisch [Fließmittel: Aceton-Hexan-(3:1)] einheitlich waren und nach zweimaligem Umlösen aus Aceton-Hexan bei 171° schmolzen (45 mg). $[\alpha]_D = +25^\circ$ ($c = 0,34$). IR.: $\nu_{max} = 1765, 1705, 1682, 1660, 1621\text{ cm}^{-1}$. UV.: $\lambda_{max} = 246\text{ m}\mu$, $\epsilon = 10720$ (in C_2H_5OH). NMR.: $\delta = 1,16/s\text{ CH}_3-19, 2,03/\text{undeutlich strukturiertes } t/J \sim 2\text{ Hz CH}_3-18, 2,31/s\text{ CH}_3-21$.

$C_{20}H_{26}O_4$ Ber. C 72,70 H 7,93% Gef. C 72,57 H 7,75%

b) Das oben beschriebene Gemisch aus **15** und dessen 17-Epimeren (Smp. $181-183^\circ$) liess sich nach der unter a) verwendeten Methode mit analoger Ausbeute in das *Anhydro-Produkt 16* überführen.

Die Analysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung W. MANSER) ausgeführt. Frau A. VON WARTBURG verdanken wir die Aufnahme der NMR.-Spektren und Herrn R. DONNER die Aufnahme der IR.-Spektren.

SUMMARY

In contrast to the light-induced formation of 11,19-*t*-cyclobutanol derivatives from 11-oxo-pregnanes, the saturated 11-oxo-C-nor-pregnane **5** is converted rapidly and quantitatively into the unsaturated aldehyde **6** upon ultraviolet irradiation in solution. The isomerization is independent of the nature of the solvent and is largely unaffected by the presence of molecular oxygen.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 27. Mitt.: J. Amer. chem. Soc. *86*, 2073 (1964).
- [2] M. S. HELLER, H. WEHRLI, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *Helv. 45*, 1261 (1962).
- [3] J. IRIARTE, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *Helv. 46*, 1599 (1963).
- [4] H. WEHRLI, M. S. HELLER, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *Helv. 44*, 2162 (1961).
- [5] D. H. WILLIAMS & C. DJERASSI, *Steroids 3*, 259 (1964).
- [6] M. RAJIĆ, TH. RÜLL & G. OURISSON, *Bull. Soc. chim. France 1961*, 1213.
- [7] R. H. VAN DEN BOSCH, M. S. DE WINTER, S. A. SZPILFOGEL, H. HERMANN, P. WITZ & G. OURISSON, *Bull. Soc. chim. France 1963*, 1090; J. WINTER, M. RAJIĆ & G. OURISSON, *ibid.* 1964, im Druck.
- [8] G. CIAMICIAN & P. SILBER, *Ber. deutsch. chem. Ges. 42*, 1510 (1909); *46*, 3077 (1913).
- [9] M. S. KHARASCH, J. KUDERNA & W. NUDENBERG, *J. org. Chemistry 18*, 1225 (1953).
- [10] R. SRINIVASAN, *J. Amer. chem. Soc. 81*, 1546, 2601, 2604, 5541 (1959).
- [11] P. DE MAYO & S. T. REID, *Quart. Rev. 15*, 393 (1961).
- [12] G. QUINKERT, B. WEGEMUND & E. BLANKE, *Tetrahedron Letters 1962*, 221.
- [13] G. QUINKERT, B. WEGEMUND, F. HOMBURG & G. CIMBOLLEK, *Chem. Ber. 97*, 958 (1964); dort weitere Literaturstellen.
- [14] P. BLADON, W. MCMEEKIN & I. A. WILLIAMS, *Proc. chem. Soc. 1962*, 225.
- [15] J. P. L. BOTS, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas 77*, 1010 (1958); vgl. H. WEHRLI & K. SCHAFFNER, *Helv. 45*, 385 (1962) und die dort zitierte Literatur.
- [16] G. QUINKERT & H.-G. HEINE, *Tetrahedron Letters 1963*, 1659.
- [17] A. L. WILLIAMS, E. A. OBERRIGHT & J. W. BROOKS, *J. Amer. chem. Soc. 78*, 1190 (1956).
- [18] P. GRAY & A. WILLIAMS, *Chem. Reviews 59*, 239 (1959).
- [19] P. F. SOMMER, C. PASCUAL, V. P. ARYA & W. SIMON, *Helv. 46*, 1734 (1963); vgl. auch C. PASCUAL & W. SIMON, *Helv. 47*, 683 (1964).
- [20] H. GUTMANN, O. JEGER & L. RUZICKA, *Helv. 34*, 1154 (1951).
- [21] G. SNATZKE & D. BECHER, *Tetrahedron* (im Druck).