

22. Photochemische Reaktionen

40. Mitteilung [1]

O-Acetyl-6,7-methylen- und O-Acetyl-1-dehydro-6,7-methylen-testosterone: Stereochemie und Resultate der UV.-Bestrahlung

von J. Pfister, H. Wehrli und K. Schaffner

(29. XI. 66)

Im Zuge der systematischen Abklärung der Photoisomerisierung von Δ^4 - und $\Delta^{1,4}$ -ungesättigten Ring-A-Steroidketonen¹⁾ schien es uns von Interesse, auch die kürzlich von FRIED und Mitarbeitern [4] aus dem Dienon **1** synthetisierten isomeren 6,7-Methylenketone **2** und **3** sowie deren 1-Dehydroderivate **12** und **13** in die Untersuchungen einzubeziehen. Bei der Herstellung der Verbindungen **2** und **3** nach der erwähnten Vorschrift [4] gelang es, durch fraktionierte Kristallisation des angefallenen Ketongemisches (**2** + **3**), intermediäre Hydrolyse der 17-Acetoxygruppen (\rightarrow **4** + **5**) und anschliessende Reacetylierung erstmals das Keton **3** (Smp. 116–118°; $[\alpha]_D = +133^\circ$) rein abzutrennen. Die reduktive Öffnung der Cyclopropanringe von **2** und **3** ergab, dass die auf Grund von NMR.-Daten vorgenommene Konfigurationszuweisung [4] der beiden Verbindungen unrichtig ist. So lieferte die Behandlung des schon von FRIED [4] rein dargestellten Isomeren **2** (Smp. 176–177°; $[\alpha]_D = -179^\circ$ ²⁾) mit Zink in Eisessig ausschliesslich 3-Oxo-17 β -acetoxy-7 β -methyl- Δ^4 -androst-**6**), welches zur Identifikation auch aus dem bekannten 17-Alkohol **7** [5]³⁾ bereitet wurde. Die analoge Reduktion des isomeren Ketons **3** führte hingegen praktisch quantitativ zum 3-Oxo-17 β -acetoxy-7 α -methyl- Δ^4 -androst-**8**) (zur Identifikation wurde **8** auch durch Acetylierung des bekannten 17-Alkohols **9** [6]³⁾ hergestellt). Die spezifischen Umsetzungen **2** \rightarrow **6** und **3** \rightarrow **8** schliessen ein der Produktenbildung vorgelagertes Gleichgewicht zwischen den beiden Isomeren **2** und **3** aus⁴⁾ und beweisen somit die 6 β ,7 β -Konfiguration von **2** (Smp. 176–177°; $[\alpha]_D = -179^\circ$) und die 6 α ,7 α -Konfiguration von **3** (Smp. 116–118°; $[\alpha]_D = +133^\circ$).

Für die Bestrahlungsversuche mit den einfach ungesättigten Ketonen **2** und **3** wurden je 0,006 M Äthanol- und *t*-Butanol-Lösungen den Emissionsspektren sowohl eines Hg-Hochdruck-^{5a)} (mit Pyrexfilter) als auch eines Hg-Niederdruckbrenners^{5b)} (Äthanollösung) ausgesetzt. Beide Verbindungen (**2** und **3**) erwiesen sich dabei als völlig

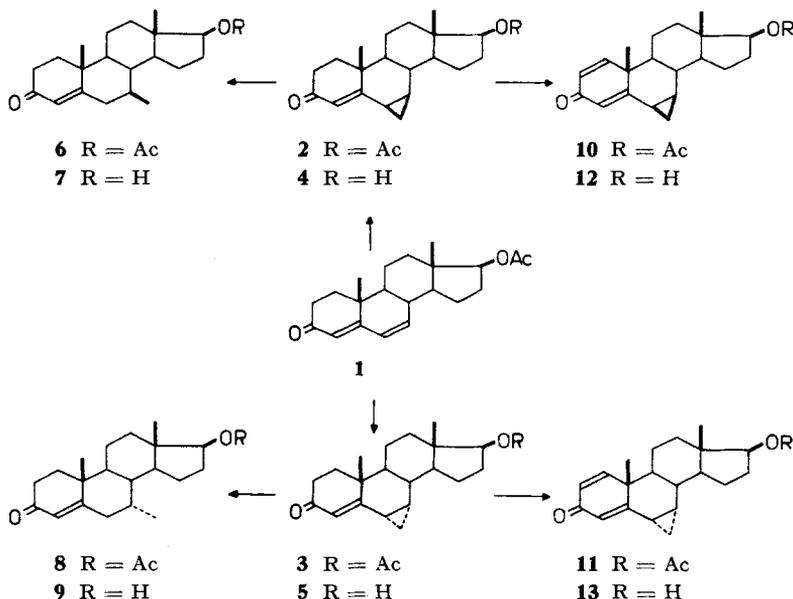
¹⁾ Für eine Literaturzusammenstellung vgl. [2] sowie die neuen Arbeiten [3].

²⁾ Literaturwert von **2** [4]: Smp. 176–177,5°; $[\alpha]_D = -171^\circ$; UV.: $\lambda_{max} = 263$ nm ($\epsilon = 17100$); NMR.: $\delta = 0,83, 1,09, 6,02$.

³⁾ Herrn Dr. G. ANNER, CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, danken wir bestens für die Überlassung von grösseren Mengen Vergleichsmaterialien.

⁴⁾ Z. B. durch eine reversible Spaltung der 6,7-Cyclopropanbindung, die zu einer Epimerisierung der Asymmetriezentren C-6 und C-7 führen könnte. Eine solche Umlagerung ist von FRACHEBOUD [7] an einem analogen Stereoisomerenpaar (9 α ,10 α - und 9 β ,10 β -3-Oxo- Δ^1 -9,19-cyclo-Triterpenderivaten) beobachtet worden. – Wir danken Herrn Prof. D. ARIGONI für die Mitteilung dieser Resultate vor ihrer Veröffentlichung.

⁵⁾ a) Hg-Hochdruckbrenner Q81 (70 Watt); Hauptemission > 300 nm; – b) Hg-Niederdruckbrenner NK6/20 (20 Watt); Hauptemission 253,7 nm; beide QUARZLAMPEN GMBH., Hanau.

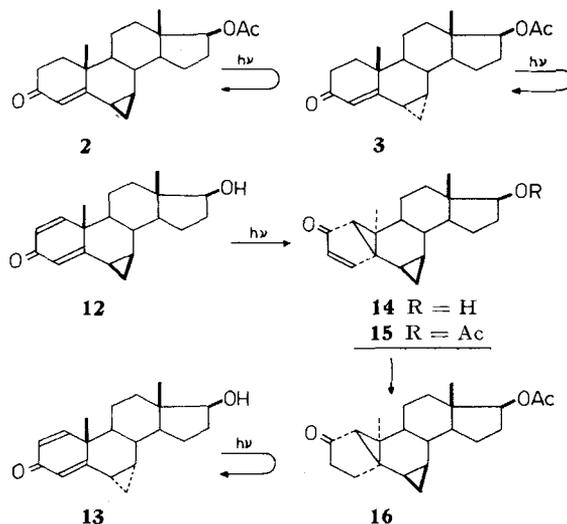


photostabil (Versuchszeiten bis zu 12 Std.). Die UV.-Bestrahlung der gekreuzt konjugierten Dienone **12** und **13**, die aus den entsprechenden einfach ungesättigten Ketonen **2** und **3** durch Dehydrierung (\rightarrow **10** und **11**) mit Dichlor-dicyan-*p*-benzochinon und anschließende alkalische Hydrolyse hergestellt worden waren, erfolgte in Anlehnung an die früher beschriebenen Versuchsbedingungen für 3-Oxo- $\Delta^{1,4}$ -Steroide (vgl. [3 b, c]) in Dioxanlösung unter Verwendung des Hg-Niederdruckbrenners^{5b}). Das 6 β ,7 β -Dienon **12** wurde dabei in jedem Fall glatt zu einem Isomeren (**14**) umgesetzt, das als Acetat (**15**) gefasst wurde. Die dünnschichtanalytische Kontrolle der Versuche zeigte, dass das Produkt **14** ohne nachweisbare Zwischenstufe direkt aus **12** entstand. Bei längerer Bestrahlung wurde **14** schliesslich in ein Gemisch umgewandelt, dessen Spektraldaten auf das Vorliegen von vorwiegend zwei Phenolderivaten schliessen lassen, die bisher nicht rein abgetrennt werden konnten. Das 6 α ,7 α -stereoisomere Dienon **13** wurde hingegen unter denselben Bedingungen selbst bei längeren Bestrahlungszeiten nicht verändert.

Die Behandlung von **15** mit Natriumborhydrid lieferte unter gleichzeitiger Reduktion von Doppelbindung und Ketogruppe ein Tetrahydroderivat, das direkt mit Chrom(VI)-oxid zum gesättigten Keton **16** oxydiert wurde⁶). Die Spektraldaten dieser beiden Verbindungen [**15**: λ_{max} = 218, 283 nm (ϵ = 8100, 2900); ν_{max} = 1720, 1690, 1570, 1250 cm^{-1} . **16**: UV.-Endabsorption bei 205 nm (ϵ = 5800); ν_{max} = 1720, 1700, 1250 cm^{-1}] sind im Einklang mit dem Vorliegen einer Bicyclo[3.1.0]hexen-(3)-on-(2)-Teilstruktur im Photoprodukt. Insbesondere sind auch im NMR.-Spektrum von **15** die für solche Verbindungen charakteristisch strukturierten Signale der beiden Alkenwasserstoffatome sichtbar (vgl. [3b]): CH-3 und CH-4 sind je durch ein Quadruplett bei δ = 5,97 bzw. 7,50 vertreten, die auf Spin-Wechselwirkungen untereinander ($J_{3,4}$ = 5 Hz) und mit dem Cyclopropan-Proton an C-1 ($J_{1,3}$ und $J_{1,4}$ je 1 Hz) zurückgeführt werden können. Die vier Cyclopropan-Wasserstoffatome an C-6, C-6' und C-7 von **15** und **16** sind durch breite, undeutlich

⁶) Die hier beschriebene Überführung von **15** in das gesättigte Dihydroderivat **16** erfolgte in Anlehnung an eine schon früher ausgearbeitete, analog verlaufende Reaktionsfolge mit dem Bicyclohexenon-Derivat **26** (\rightarrow **19**) [8].

strukturierte Signalhaufen im δ -Bereich 0,1–0,9 charakterisiert⁷⁾. Die Strukturzuordnung für das Photoprodukt – d. h. die Erweiterung der spektroskopisch erfassten Strukturelemente zur Formel **15** – wurde aus Analogie zum vielfach belegten Verlauf der Photoisomerisierung von 3-Oxo- $\Delta^{1,4}$ -Steroiden (vgl. z. B. **25** \rightarrow **26**) und anderen gekreuzt konjugierten Dienonen getroffen [2] [3b, c]⁸⁾.



Die bemerkenswerte *Photostabilität der 6,7-Methylen-testosterone 2 und 3* wird noch durch die Tatsache unterstrichen, dass z. B. O-Acetyl-testosteron (**17**) unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen (vgl. [10]: 15stdg. Bestrahlung einer 0,006 M Äthanol-lösung mit der Wellenlänge 253,7 nm) weitgehend umgesetzt wird (\rightarrow **18** \rightarrow Endprodukte). In Abwesenheit eines als Wasserstoffdonator fungierenden Lösungsmittels tritt statt dessen eine Umlagerung zu einem Bicyclo[3.1.0]hexanon-Isomeren (**19**) ein [3a] [10] [11]. Der Einbau eines konjugierten Dreirings in die 6,7-Stellung scheint demnach einen Photostabilisierungseffekt auf die Cyclohexenon-Teilstruktur von **2** und **3** auszuüben, für den einer der zwei nachstehenden Erklärungsversuche gelten dürfte:

1. Der energetisch tiefstliegende elektronische Anregungszustand dieser Ketone, der in noch signifikanter Konzentration ausgebildet wird, ist im Gegensatz zur angeregten Spezies von **17** weder zur bimolekularen Wasserstoffabstraktion noch zu einer Gerüstumlagerung befähigt. Ein möglicher Grund dafür kann darin liegen, dass die Photoanregung mit hohen Quantenausbeuten zu Tripletzuständen von **2** und **3** führt, deren tiefstliegende Niveaus π, π^* -Konfiguration aufweisen⁹⁾. Die Löschung der An-

⁷⁾ Das Signal des Cyclopropan-Wasserstoffatoms an C-1 von **15** dürfte gemäss bereits bekannten Analogfällen [3b] im δ -Bereich um ca. 1,9 erscheinen, wird hier aber von anderen Protonensignalen überdeckt.

⁸⁾ Die einzige Abweichung vom stereospezifisch verlaufenden Schema der Photoisomerisierung von 2,5-Cyclohexadienonen zu Bicyclo[3.1.0]hexen-(3)-on-(2)-Derivaten wurde bisher bei der Umlagerung von O-Acetyl-1-dehydro-B-nor-testosteron (**29**) in das linear konjugierte Dienon **31** angetroffen [9].

⁹⁾ Die photochemisch induzierte Umlagerung in Bicyclo[3.1.0]hexanone-(2) erfolgt aus dem Triplet-Anregungszustand der betreffenden Cyclohexenon-Vorläufer [12]. Im Fall von O-Acetyl-testosteron (**17**) konnte der tiefstliegende Tripletzustand eindeutig als n, π^* -Spezies identifiziert werden; unveröffentlichte Ergebnisse von D. R. KEARNS (University of California, Riverside) & K. SCHAFFNER.

regungsenergie müsste in diesem Fall durch ausschliesslich physikalische Desaktivierungsprozesse erfolgen. Dabei muss berücksichtigt werden, dass im Gegensatz zu O-Acetyltestosteron (**17**)⁹) für das 6,7-Methylenhomologe **2** keine Triplettemission (Phosphoreszenz) und keine Triplettenenergie-Übertragung nachweisbar war (Versuche bei 77°K, im kristallinen Zustand und in 2-Methyltetrahydrofuran-Glas bzw. in Mischschmelze mit Naphtalin).

2. Reversible chemische Desaktivierungsprozesse, die somit keine permanenten Strukturänderungen der Ausgangsketone hervorrufen, dominieren und bestimmen das photochemische Verhalten von **2** und **3**. Diese Alternative kann ungeachtet der Richtigkeit der unter 1. erwogenen Annahme betreffend der Natur der angeregten Spezies zutreffen. Sie ist *a priori* nicht davon abhängig, wieweit der Anregungszustand zur Wasserstoffabstraktion und/oder zu der mit einer 1,10-Fragmentierung verbundenen Bicyclohexanon-Bildung (vgl. **17** → **19**) geeignet ist.

Eine solche photochemische Reaktion, die besonders der erwähnten Cyclohexanon-Bicyclohexanon-Umlagerung überlegen sein dürfte¹⁰), könnte den Ketonen **2** und **3** in der reversiblen Spaltung des Dreirings zur Verfügung stehen. Sowohl die sterische Anordnung des Dreirings zum α,β -ungesättigten Keton (optimale Überlappung der 6,6'-Cyclopropanbindung mit dem π -System der Enongruppierung) als auch die Tatsache, dass sich kein photostationäres Gleichgewicht zwischen den beiden Stereoisomeren (d. h. keine Epimerisierung an C-6 und C-7: **2** \rightleftharpoons **3**) einstellte, würden dabei auf eine intermediäre Öffnung der 6,6'-Bindung hinweisen (z. B. **2** $\xrightleftharpoons{h\nu}$ **20**).

Präzedenzfälle für die lichtinduzierte Spaltung einer γ -ständigen Cyclopropanbindung in α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen sind erst kürzlich bekannt geworden. Die nächstliegende Parallele wird durch die photostationären Gleichgewichte zwischen den Partnern der Verbindungs-paare **21/22** und **23/24** – den diastereoisomeren Photoprodukten von 3-Oxo-17 β -acetoxy- $\Delta^{1,5}$ -androstadien und dessen 10 α -Isomeren [10] [13] – repräsentiert. Die photolytische Epimerisierung der Spirankohlenstoffatome dieser Verbindungen in Dioxanlösung muss auf eine intermediäre Spaltung der 5,6- oder der 5,10-Cyclopropanbindungen zurückgehen [13]¹¹).

*Die lichtinduzierte Umsetzung des 1-Dehydro-6 β ,7 β -methylen-testosterons **12** zu einem Isomeren (**14**) entspricht mindestens in formaler Hinsicht der Erwartung, dass die Umwandlung gemäss dem auf die Photoisomerisierung von Cyclohexadienonen (z. B.*

¹⁰) Die Quantenausbeuten der Cyclohexanon-Bicyclohexanon-Umlagerung sind sehr gering ($\Phi \sim 10^{-3}$) [12a].

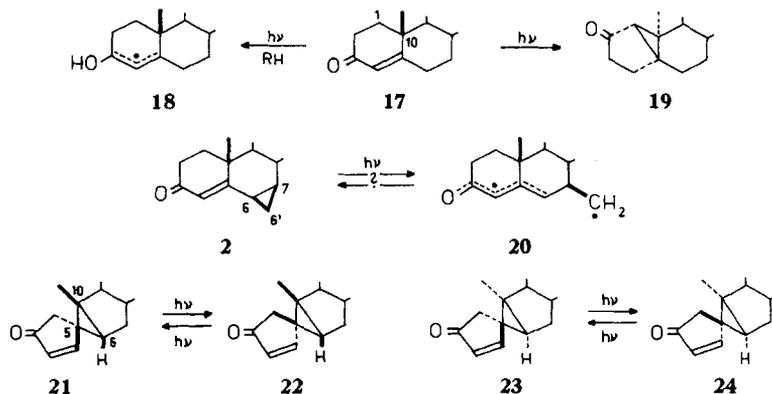
¹¹) Als weitere Beispiele können die photolytischen Fragmentierungs- und Umlagerungs-Reaktionen von Cyclopropyl-acrylsäureester herangezogen werden [14], sowie diverse Dreiring-spaltungen von gesättigten Cyclopropylketonen, die zum Teil ebenfalls reversibel unter Epimerisierung asymmetrisch substituierter Cyclopropan-Kohlenstoffatome verlaufen [2]¹²) [11] [15]¹³) [16]. *Formale* Analogien stellen ferner ganz allgemein die photochemischen Spaltungen von stärkeren γ -ständigen C-C-Bindungen in α,β -ungesättigten Ketonen (vgl. [3a] [10–12] [17] [18b]) sowie die Elimination von elektronegativen α - und doppelbindungshomologen α -Substituenten in gesättigten bzw. ungesättigten Ketonen dar¹⁴).

¹²) Vgl. Ref. [14] in [2].

¹³) Analog zur hier diskutierten Photostabilisierung von **2** und **3** durch eine reversible Dreiring-spaltung (z. B. **2** \rightleftharpoons **20**) wurde bereits von PIRTS *et al.* [15] ein solcher Prozess in Vorschlag gebracht, um die relativ geringe Quantenausbeute der Isomerisierung von Cyclopropylketonen in α,β -ungesättigte Ketone in der Gasphase zu erklären. – Wir danken Herrn Prof. J. N. PIRTS, JR., für die Zustellung des Manuskriptes [15b] vor dessen Veröffentlichung.

¹⁴) Für eine Literaturübersicht vgl. [18].

25 → **26**; vgl. [2] [3b]) allgemein anwendbaren Umlagerungsschema⁸⁾ *via* das 1,5-überbrückte Zwischenprodukt **27** abläuft¹⁵⁾. Obwohl auf Grund von Modellbetrachtungen nur geringfügige Differenzen in der relativen räumlichen Anordnung des Dienon-Chromophors zum konjugierten Dreiring bestehen, geben sie in den beiden Stereoisomeren **12** und **13** Anlass zu deutlich unterschiedlichen UV.-Absorptionsspektren [**12**: $\lambda_{max} = 247, 284 \text{ nm}$ ($\epsilon = 12300, 10900$); **13**: $\lambda_{max} = 247, 275 \text{ nm}$ ($\epsilon = 8650, 5940$)].

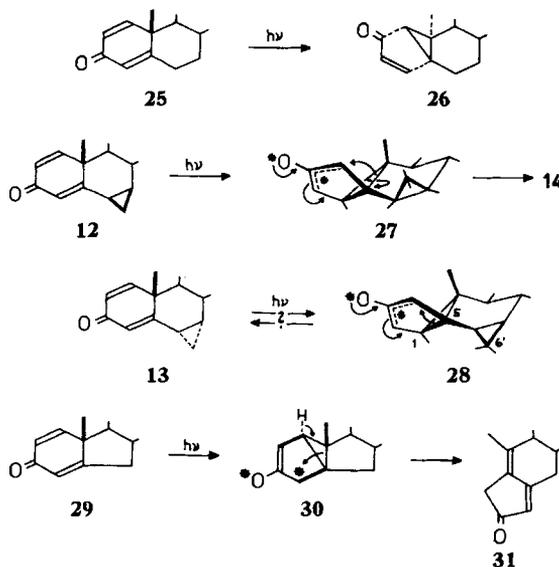


Es ist durchaus möglich, dass damit auch signifikante Unterschiede in der Natur der äquilibrierten Anregungszustände der beiden Dienone verknüpft sind, welche für die Reaktivität von **12** und die *frappante Photostabilität des 6 α ,7 α -Isomeren 13* verantwortlich sind. Andererseits ist es aber auch denkbar, dass die letztere nicht durch eine mangelnde Reaktivität des angeregten Zustandes, sondern durch einen in **13** aus strukturellen Gründen bevorzugten sekundären Dunkelprozess verursacht wird, der die photochemische Primärreaktion des Dienons wieder rückgängig macht. Damit würde eine Parallele zur Situation gezogen, die als Variante 2) für die Rationalisierung der Stabilität von **2** und **3** erörtert wurde. So gilt es zu beachten, dass auch hier die für die einfach ungesättigten Ketone **2** und **3** erwogene reversible Dreiringöffnung (vgl. **2** $\xrightleftharpoons{h\nu}$ **20**) dominiert¹⁶⁾. Ferner könnte **13** ein dem Zwischenprodukt **27** entsprechendes Primärprodukt **28** zwar ausbilden, wobei aber anstelle der 1,2-Verschiebungen der Cyclopropanbildungen wieder der neugebildete Dreiring zwischen C-1 und C-5 gespalten wird unter Rückbildung des Ausgangsdienons **13**. Das unterschiedliche Verhalten der hypothetischen Spezies **28** aus **13** liesse sich mit einer erhöhten Ringspannung infolge der *cis*-Anordnung der vicinalen Dreiringe am Ring B begründen. Eine solche Modifikation des generellen Dienon-Umlagerungsschemas, welche einer sehr leistungsfähigen Photostabilisierung gleichkommen würde¹⁶⁾, besitzt eine gewisse Parallele in der Isomerisierung des B-Nor-dienons **29** (\rightarrow **31**)⁸⁾. Auch diese Abweichung vom allgemeinen Schema ist einer erhöhten Spannung zugeschrieben worden, die das Ringsystem des B-Nor-Zwischenprodukts **30** im Vergleich zur entsprechenden Spezies mit sechsgliedrigem Ring B aufweist [9].

¹⁵⁾ Verschiedene Befunde weisen mit hoher Wahrscheinlichkeit darauf hin, dass die Bicyclohexenon-Ausbildung aus dem n, π^* -Triplettzustand der betreffenden 2,5-Cyclohexadienone erfolgt [19] [20]. Die Quantenausbeute beträgt beispielsweise für Santonin nahezu 1 [19].

¹⁶⁾ Vgl. dazu die photolytische Dreiringsspaltung von 4,4-Äthylencyclohexadienon [21].

Eine experimentelle Abklärung der vielfältigen Problemstellungen, welche die hier beschriebenen Resultate der UV.-Bestrahlung der Ketone **2**, **3**, **12** und **13** aufwarfen, ist zur Zeit in unserem Laboratorium im Gange.



* = \cdot bzw. \ominus/\oplus

Für die Unterstützung dieser Arbeit danken wir dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG (Projekt Nr. 3816) sowie der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel.

Experimenteller Teil

Kristallisationen erfolgten entweder aus CH_2Cl_2 -Petroläther oder aus einem jeweils im Text bezeichneten Lösungsmittel. **Filtrationen** erfolgten in CH_2Cl_2 -Lösung über neutralem Al_2O_3 (Akt. III). Für die **Dünnschichtchromatographie** gelangte Kieselgel G. MERCK zur Anwendung. Nachweis der Substanzflecke: Besprühen der getrockneten Kieselgelschicht mit konz. H_2SO_4 und anschließendes Erhitzen der Platte.

Die **Smp.** sind nicht korrigiert und wurden in offenen Kapillaren im Ölbad bestimmt. Die $[\alpha]_D$ -Werte wurden durch Extrapolation aus den spez. Drehwerten bei 365, 405, 436, 546 und 578 nm bestimmt. Die Konzentrationen (c) sind in Klammern angefügt. Die Messungen erfolgten in CHCl_3 in einem 5-cm-Rohr.

UV.-Spektren: $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ -Lösung; die Lagen der Absorptionsmaxima sind in nm angegeben; die in Klammern angefügten Zahlen betreffen die ϵ -Werte. **IR.-Spektren:** CHCl_3 -Lösung; die Lagen der Absorptionsbanden sind in cm^{-1} -Werten angegeben. Die **NMR.-Spektren** wurden in CDCl_3 -Lösung bei 100 MHz gemessen. Die Signale werden durch die Abkürzungen s (Singlett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quadruplett), m (Multipllett), b (breites, undeutlich strukturiertes Signal), sowie J (Kopplungskonstante in Hz) charakterisiert. Die durch elektronische Integration ermittelte Protonenzahl für die einzelnen Signale stimmt mit den jeweils angefügten Zuordnungen überein.

Herstellung und Charakterisierung der Ausgangsprodukte. – Auftrennung von 2 und 3. Dreimalige Kristallisation von 7 g eines Gemisches der Ketone **2** und **3** lieferte 1,1 g 3-Oxo-17 β -acetoxy-6 β ,7 β -methylene- Δ^4 -androstene (**2**) [4]. Smp. 176–177°. $[\alpha]_D = -179^\circ$ (0,45). IR.: 1725, 1655, 1600, 1250. UV.: 264 (14700). NMR.: 0,83/s CH_3 -18, 1,08/s CH_3 -19, 2,03/s 17-OCOCH $_3$, ca. 4,65/b CH-17, 6,0/s CH-4 2).

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_3$ Ber. C 77,15 H 8,83% Gef. C 77,04 H 8,77%

Die erste Mutterlauge von **2** (2,1 g) chromatographierte man an neutralem Al_2O_3 (Akt. III). Petroläther-Benzol-(1:1) eluierte dabei 1,7 g eines an **3** angereicherten Gemisches von **2** und **3**, das in 50 ml siedender 5-proz. KOH in CH_3OH 1 Std. hydrolysiert wurde. Übliche Aufarbeitung und anschließende Filtration lieferte 1,5 g eines an **5** angereicherten Gemisches der beiden Alkohole **4** und **5**. Durch dreimalige Kristallisation aus CH_3OH konnten daraus 200 mg *Alkohol 5* erhalten werden, die man direkt in 5 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch über Nacht bei Zimmertemp. acetylierte. Nach dem Eindampfen im Vakuum und dreimaliger Kristallisation resultierten 146 mg *3-Oxo-17 β -acetoxy-6 α ,7 α -methylene- Δ^4 -androsen (3)* vom Smp. 116–118°. $[\alpha]_{\text{D}} = +133^\circ$ (0,4). IR.: 1725, 1655, 1600, 1250. UV.: 262 (15200). NMR.: 0,89/s CH_3 -18, 1,16/s CH_3 -19, 2,04/s 17-OCOCH₃, 4,65/b CH-17, 5,94/s CH-4.

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_3$ Ber. C 77,15 H 8,83% Gef. C 77,48 H 9,04%

3-Oxo-17 β -acetoxy-7 β -methyl- Δ^4 -androsen (6). – a) *Aus 2*: 200 mg **2** kochte man mit 1 g Zn-Staub in 10 ml CH_3COOH 1 Std. unter Rückfluss. Dann wurde mit Benzol verdünnt, filtriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Eindampfrückstand durch Al_2O_3 filtriert und die Eluate (155 mg) zweimal umkristallisiert. Smp. 147–148°. $[\alpha]_{\text{D}} = +79^\circ$ (0,44). IR.: 1725, 1660, 1620, 1250. UV.: 244 (15300). NMR.: 0,86/s CH_3 -18, 1,06/d/J = 6 CH_3 -7', 1,20/s CH_3 -19, 2,04/s 17-OCOCH₃, ca. 4,54/b CH-17, 5,69/s CH-4.

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3$ Ber. C 76,70 H 9,36% Gef. C 76,31 H 9,27%

b) *Aus 7* [5]: 170 mg **7** wurden analog zu **5** \rightarrow **3** acetyliert, aufgearbeitet und umkristallisiert. Smp. 146–147°. $[\alpha]_{\text{D}} = +79^\circ$ (0,37). Identifikation mittels Misch-Smp., IR.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm.

3-Oxo-17 β -acetoxy-7 α -methyl- Δ^4 -androsen (8). – a) *Aus 3*: 70 mg **3** wurden analog zu **2** \rightarrow **6** reduziert und aufgearbeitet, wobei 45 mg Kristalle vom Smp. 126° anfielen. $[\alpha]_{\text{D}} = +92^\circ$ (0,69). IR.: 1725, 1660, 1620, 1250. UV.: 244 (14300). NMR.: 0,78/d/J = 7 CH_3 -7', 0,86/s CH_3 -18, 1,21/s CH_3 -19, 2,03/s 17-OCOCH₃, ca. 4,6/b CH-17, 5,71/b_s CH-4.

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3$ Ber. C 76,70 H 9,36% Gef. C 76,70 H 9,40%

b) *Aus 9* [6]: 177 mg **9** wurden analog zu **5** \rightarrow **3** acetyliert. Smp. 127°. $[\alpha]_{\text{D}} = +94^\circ$ (0,42). Identifikation mittels Misch-Smp., IR. und Dünnschichtchromatogramm.

3-Oxo-17 β -hydroxy-6 β ,7 β -methylene- $\Delta^{1,4}$ -androstadien (12). 100 mg **2** kochte man mit 100 mg Dichlor-dicyan-*p*-benzochinon 24 Std. in 15 ml Dioxan. Darauf wurde durch Watte filtriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand über Al_2O_3 filtriert. Es resultierten 80 mg kristallines **10**, die in 20 ml siedender 5-proz. methanolischer KOH 1 Std. hydrolysiert wurden. Übliche Aufarbeitung und dreimalige Kristallisation lieferte 70 mg **12** vom Smp. 202–204°. $[\alpha]_{\text{D}} = -214^\circ$ (0,46). IR.: 3600, 1650, 1610, 1590. UV.: 247 (12300), 284 (10900). NMR.: 0,85/s CH_3 -18, 1,15/s CH_3 -19, ca. 3,7/b CH-17, 6,15/q/J_{1,2} = 10, J_{2,4} = 2 CH-2, 6,28/d/J_{2,4} = 2 CH-4, 6,9/d/J_{1,2} = 10 CH-1.

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2$ Ber. C 80,49 H 8,78% Gef. C 80,42 H 8,70%

3-Oxo-17 β -hydroxy-6 α ,7 α -methylene- $\Delta^{1,4}$ -androstadien (13). 100 mg **3** wurden analog zu **2** \rightarrow **10** \rightarrow **12** dehydriert, hydrolysiert und aufgearbeitet. Smp. 238–240°. $[\alpha]_{\text{D}} = +27^\circ$ (0,5). IR.: 3600, 1650, 1610, 1590. UV.: 247 (8650), 275 (5940). NMR.: 0,85/s CH_3 -18, 1,28/s CH_3 -19, 3,65/m CH-17, 6,12/q/J_{1,2} = 10, J_{2,4} = 2 CH-2, 6,24/d/J_{2,4} = 2 CH-4, 6,94/d/J_{1,2} = 10 CH-1.

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2$ Ber. C 80,49 H 8,78% Gef. C 80,42 H 8,70%

Ein präparativ ergiebigerer Zugang ergab sich durch analoge Dehydrierung des (1:1)-Gemisches von **4** und **5** zum Gemisch der beiden Dienone **12** und **13**, das sich chromatographisch [Kieselgel; Benzol-Essigester-(1:1)] leicht in seine Komponenten auftrennen liess.

UV.-Bestrahlung der Verbindungen 2, 3, 12 und 13. – Die Bestrahlungsversuche wurden bei Zimmertemp. in zylindrischen Gefässen mit Magnetrührung durchgeführt.

1. *3-Oxo-17 β -acetoxy-6 β ,7 β -methylene- Δ^4 -androsen (2)*. – a) *Mit Licht der Wellenlänge 253,7 nm*; externe Anordnung des UV.-Brenners^{5b}). Eine Lösung von 20 mg **2** in 10 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ wurde 12 Std. bestrahlt, darauf im Vakuum eingedampft und filtriert. Es resultierten 18 mg *Ausgangsmaterial*. Identifikation mittels Misch-Smp., IR.-Spektrum, spez. Drehung und Dünnschichtchromatogramm.

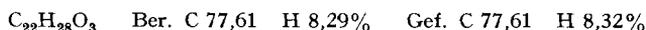
b) *Mit Licht von Wellenlängen > 280 nm*; externe Anordnung des UV.-Brenners^{5a}), Pyrex-filter. Je 20 mg **2** wurden in zwei Versuchen in je 10 ml *t*-Butanol bzw. C₂H₅OH je 12 Std. bestrahlt und wie unter a) aufgearbeitet. Aus beiden Bestrahlungen wurde wiederum nur *Ausgangsmaterial* isoliert. Identifikation wie oben.

2. *3-Oxo-17β-acetoxy-6α,7α-methylen-Δ⁴-androgen (3)*. – a) *Mit Licht der Wellenlänge 253,7 nm*; externe Anordnung des UV.-Brenners^{5b}). 20 mg **3** wurden in 10 ml C₂H₅OH wie **2** bestrahlt und aufgearbeitet. Es resultierte ausschliesslich *Ausgangsmaterial*, das mittels Misch-Smp., IR.-Spektrum, spez. Drehung und Dünnschichtchromatogramm identifiziert wurde.

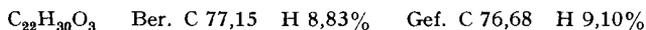
b) *Mit Licht von Wellenlängen > 280 nm*; externe Anordnung des UV.-Brenners^{5a}), Pyrex-filter. Je 20 mg **3** wurden in je 10 ml *t*-Butanol bzw. C₂H₅OH wie **2** bestrahlt und aufgearbeitet. Beide Versuche lieferten wiederum quantitativ *Ausgangsmaterial*. Identifikation wie oben.

3. *3-Oxo-17β-hydroxy-6α,7α-methylen-Δ^{1,4}-androstadien (13)*, *mit Licht der Wellenlänge 253,7 nm*. 20 mg **13** wurden in 20 ml Dioxan 5 Std. bestrahlt. Dann dampfte man im Vakuum ein und filtrierte den Eindampfrückstand. Die Eluate bestanden quantitativ aus *Ausgangsmaterial*. Identifikation mittels Misch-Smp., IR.-Spektrum, spez. Drehung und Dünnschichtchromatogramm.

4. *3-Oxo-17β-hydroxy-6β,7β-methylen-Δ^{1,4}-androstadien (12)*, *mit Licht der Wellenlänge 253,7 nm*. 300 mg **12** bestrahlte man 3 Std. in 170 ml Dioxan (zentral angeordneter UV.-Brenner^{5b})). Dann dampfte man im Vakuum ein und chromatographierte den Rückstand in Benzol-Essigester-(1:1) an Kieselgel. Dabei wurden zuerst 80 mg eines amorphen Gemisches von zwei *Phenolen* (IR.- und NMR.-Analyse) eluiert, das noch nicht näher untersucht worden ist. Spätere Fraktionen enthielten 103 mg öliges *Photoprodukt 14*, das in 5 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch über Nacht bei Zimmertemp. acetyliert wurde. Dabei resultierten nach dem Eindampfen der Reaktionsmischung im Vakuum, Filtration und zwei Kristallisationen 80 mg *2-Oxo-6β,7β-methylen-17β-acetoxy-Δ³-1α,5β-cyclo-10α-androgen (15)*. Smp. 154–155°. $[\alpha]_D = -207^\circ$ (0,79). IR.: 1720, 1690, 1570, 1250. UV.: 218 (8100), 283 (2900). NMR.: 0,83/s CH₃-18, 1,25/s CH₃-19, 2,10/s 17-OCOCH₃, ca. 4,6/b CH-17, 5,97/q/J_{3,4} = 5, J_{1,3} = 1 CH-3, 7,50/q/J_{3,4} = 5, J_{1,4} = 1 CH-4.



2-Oxo-6β,7β-methylen-17β-acetoxy-1α,5β-cyclo-10α-androstan (16). 60 mg **15** versetzte man in 10 ml CH₃OH bei Zimmertemp. mit 100 mg NaBH₄ in 3 ml H₂O und rührte die Lösung während 30 Min. Dann arbeitete man auf, löste das rohe Reduktionsprodukt in wenig Pyridin und gab diese Lösung zu einer Aufschlammung von 100 mg CrO₃ in 5 ml Pyridin. Nach 12 Std. filtrierte man und dampfte das Filtrat im Vakuum ein. Der Eindampfrückstand wurde darauf über Al₂O₃ filtriert und die Eluate dreimal kristallisiert (43 mg). Smp. 158–160°. $[\alpha]_D = -310^\circ$ (0,28). IR.: 1720, 1700, 1255. UV.: 205 (5800). NMR.: 0,76/s CH₃-18, 1,14/s CH₃-19, 2,02/s 17-OCOCH₃, ca. 4,63/m CH-17.



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

SUMMARY

The stereochemistry of the isomeric 6,7-methylene steroids **2** and **3** was established by reduction to the known 7-methyl compounds **6** and **8**, respectively. These results revise previous steric assignments based on n. m. r. data [4].

Irradiation of ethanolic solutions of the ketones **2** and **3**, both in the $n \rightarrow \pi^*$ and $\pi \rightarrow \pi^*$ absorption bands, effected no overall chemical change. This failure to react is in contrast to the known photoreactivity of the parent ketone lacking a cyclopropyl ring, *i. e.* O-acetyl-testosterone (**17**). A similar stability towards ultraviolet irradiation was exhibited by the dienone **13**, whereas the stereoisomeric dienone **12** rearranged readily to the photoproduct **14** when subjected to the same irradiation conditions

(dioxane solution, light of wavelength 253,7 nm). This photoconversion is in accordance with a mechanistic scheme quite generally applicable to 2,5-cyclohexadienone isomerizations.

Possible factors which could be effective in the photostabilization of the ketones **2**, **3**, and **13**, are considered, but definite discussion awaits results of further experimentation.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 39. Mitt.: *Helv.* **50**, 0000 (1967).
 - [2] K. SCHAFFNER, *Adv. Photochemistry* **4**, 81 (1966) [Ed.: W. A. NOYES, JR., G. S. HAMMOND & J. N. PITTS, JR., Interscience Publishers, New York].
 - [3] a) B. A. SHOULDERS, W. W. KWIE, W. KLYNE & P. D. GARDNER, *Tetrahedron* **21**, 2973 (1965); - b) J. FREI, C. GANTER, D. KÄGI, K. KOCSIS, M. MILJKOVIĆ, A. SIEWINSKI, R. WENGER, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *Helv.* **49**, 1049 (1966); - c) Lj. LORENC, M. MILJKOVIĆ, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *ibid.* **49**, 1183 (1966).
 - [4] N. H. DYSON, J. A. EDWARDS & J. H. FRIED, *Tetrahedron Letters* **1966**, 1841.
 - [5] J. A. ZDERIC, H. CARPIO & H. J. RINGOLD, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 432 (1959).
 - [6] C. DJERASSI, O. HALPERN, V. HALPERN & B. RINIKER, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 4001 (1958).
 - [7] M. FRACHEBOUD, *Diss. ETH, Zürich* 1966.
 - [8] M. CEREGHETTI, *Diss. ETH, Zürich* 1962.
 - [9] G. BOZZATO, H. P. THRONDSSEN, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 2073 (1964).
 - [10] B. NANN, D. GRAVEL, R. SCHORTA, H. WEHRLI, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *Helv.* **46**, 2473 (1963).
 - [11] O. L. CHAPMAN, T. A. RETTIG, A. A. GRISWOLD, A. I. DUTTON & P. FITTON, *Tetrahedron Letters* **1963**, 2049.
 - [12] a) H. E. ZIMMERMAN, R. G. LEWIS, J. J. McCULLOUGH, A. PADWA, S. W. STALEY & M. SEMMELHACK, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 159, 1965 (1966); - b) O. L. CHAPMAN, J. B. SIEJA & W. J. WELSTEAD, JR., *ibid.* **88**, 161 (1966).
 - [13] B. NANN, H. WEHRLI, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *Helv.* **48**, 1680 (1965).
 - [14] M. J. JORGENSEN & C. H. HEATHCOCK, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 5264 (1965).
 - [15] a) J. N. PITTS, JR. & I. NORMAN, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 4815 (1954); - b) L. D. HESS & J. N. PITTS, JR., *ibid.*, im Druck.
 - [16] H. E. ZIMMERMAN & J. W. WILSON, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 4036 (1964).
 - [17] J. J. HURST & G. H. WHITHAM, *J. chem. Soc.* **1960**, 2864; G. BOZZATO, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *Chimia* **20**, 114 (1966); T. MATSUURA & K. OGURA, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 2602 (1966); H. E. ZIMMERMAN & D. J. SAM, *ibid.* **88**, 4114, 4905 (1966); E. BAGGIOLINI, E. G. HERZOG, S. IWASAKI, R. SCHORTA & K. SCHAFFNER, *Helv.* **50**, im Druck (1967).
 - [18] a) G. HÜPPI, G. EGGART, S. IWASAKI, H. WEHRLI, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *Helv.* **49**, 1986 (1966); b) H. WEHRLI, C. LEHMANN, P. KELLER, J. J. BONET, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *ibid.* **49**, 2218 (1966).
 - [19] M. H. FISCH & J. H. RICHARDS, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 3029 (1963).
 - [20] H. E. ZIMMERMAN, *Pure appl. Chemistry* **9**, 493 (1964); H. E. ZIMMERMAN, R. C. HAHN, H. MORRISON & M. C. WANI, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 1138 (1965).
 - [21] D. I. SCHUSTER & C. J. POLOWCZYK, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 4502 (1964).
-