

GERHARD QUINKERT, ALBRECHT MOSCHEL und GERHARD BUHR

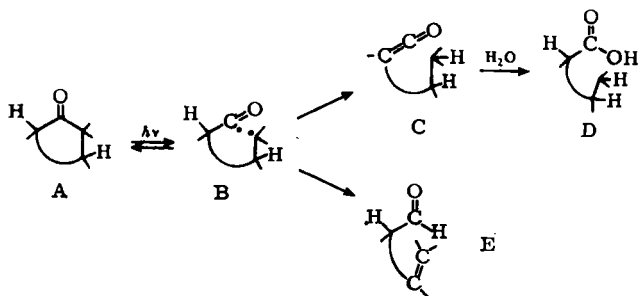
Lichtinduzierte Reaktionen, III¹⁾Ringspannung als Ursache behinderter Photo-Isomerisierung von Cyclanonen²⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Braunschweig

(Eingegangen am 21. Dezember 1964)

Die UV-Bestrahlung wasserhaltiger Lösungen der Steroidketone I bzw. III liefert über eine Keten-Zwischenstufe stereoselektiv nur eine der C-13 epimeren, ringgeöffneten Carbonsäuren (II). Die in Gegenwart von Cyclohexylamin vorgenommene Belichtung führt beim Campher (IV) zu einer untergeordneten, beim Homocampher (XI) zu einer nennenswerten Amidbildung. Die photolytische Säurebildung vollzieht sich beim Homo-Steroidketon XVII in erhöhtem Ausmaß und führt zum entsprechenden C-13-Epimerenpaar. Diese Beobachtungen lassen sich durch unterschiedliche Ringspannung in den Übergangszuständen der intramolekularen H-Übertragung deuten. — Eine Methode zur Darstellung größerer Mengen von XI wird beschrieben.

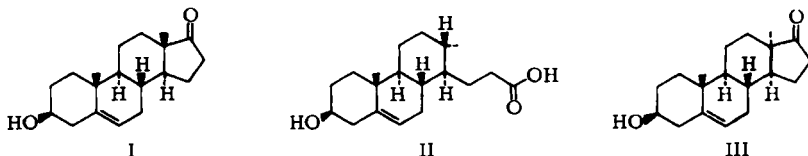
Nichtkonjugierte Ketone absorbieren im Gebiet von 290 m μ UV-Licht mit sehr geringer Extinktion. Wie frühere Arbeiten^{1,5)} zeigten, treten bei der Photolyse in wasserhaltigen Lösungen u. a. Carbonsäuren (D) auf. Es handelt sich um Folgeprodukte zunächst gebildeter Keten (C)^{1,6)}, die mit den cyclischen Ausgangsketonen (A) isomer sind. Ebenso wie die Bil-



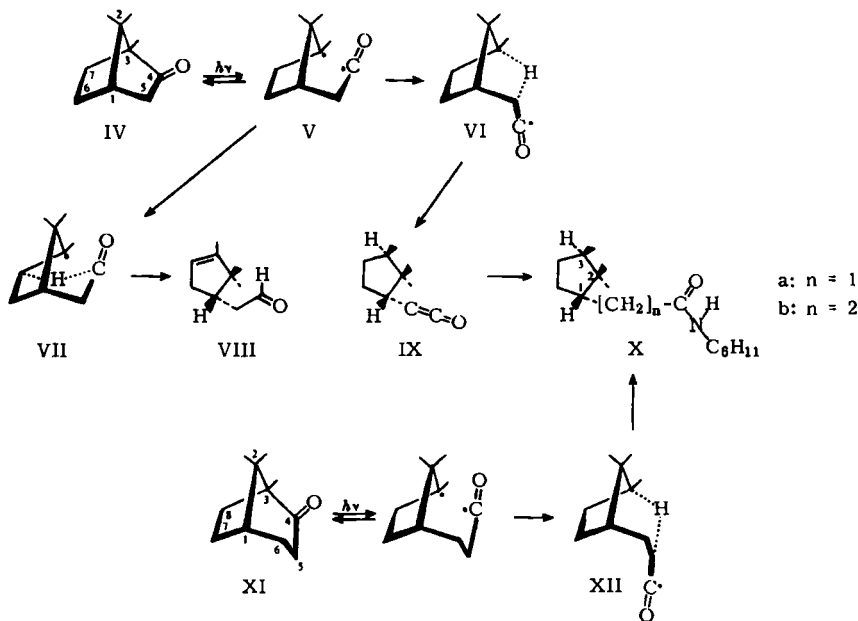
- 1) II. Mittel.: G. QUINKERT, E. BLANKE und F. HOMBURG, Chem. Ber. 97, 1799 [1964]; G. QUINKERT, B. WEGEMUND und E. BLANKE, Tetrahedron Letters [London] 6, 22 [1962].
- 2) Ein Teil der Ergebnisse wurde anlässlich der Dechema-Jahrestagung am 14. Juni 1962 in Frankfurt/Main vorgetragen (l. c.³⁾); über die Rolle lichtinduzierter Isomerisierungen im Rahmen der Photochemie nichtkonjugierter Ketone wurde auf dem I. Internationalen Symposium für Organische Photochemie, am 21. Juli 1964 in Strasbourg, berichtet (l. c.⁴⁾).
- 3) Dechema Monogr. 49, 239 [1964].
- 4) Pure appl. Chem. 9, 607 [1964].
- 5) G. QUINKERT, B. WEGEMUND, F. HOMBURG und G. CIMBOLLEK, Chem. Ber. 97, 958 [1964]; dort weitere Literaturstellen.
- 6) C. D. GUTSCHE und C. W. ARMBRUSTER, Tetrahedron Letters [London] 26, 1297 [1962].

dung der strukturisomeren ungesättigten Aldehyde (E) läßt sich das Entstehen der Ketone durch Disproportionierung des hypothetischen Alkyl/Acyl-Biradikals (B) interpretieren^{1,4,7}.

Die bislang mitgeteilten Experimente zur lichtinduzierten Säure(-derivat)-Bildung aus Isoprenoid-ketonen, denen protonenhaltige Nucleophile zugesetzt worden waren^{1,5}, hat zwei Fragen unbeantwortet gelassen: 1. Was ist die Ursache für die ausschließliche Bildung der Carbonsäure II mit α -konfigurierter Methylgruppe an C-13, die aus den am gleichen Zentrum epimeren 17-Keto-steroiden I und III erhältlich ist⁵? 2. Warum bleibt die Säure(-derivat)-Bildung beim Campher (IV) nahezu aus¹?



Nach den Erfahrungen⁵ an Cyclanonen tritt bei IV Ringöffnung zwischen der Carbonylgruppe und dem höhersubstituierten Brückenkopfatom C-3 ein, wobei das hypothetische Biradikal V gebildet wird. Durch intramolekulare H-Übertragung von C-5 nach C-3 — VI zeigt den cyclischen Übergangszustand⁸ — entsteht das Keten IX und aus diesem das Säurederivat Xa. Die schon lange bekannte photochemische



⁷) G. QUINKERT, *Angew. Chem.* 77, 229 [1965]; *Angew. Chem. internat. Edit.* 4, 211 [1965].

⁸) Der experimentelle Nachweis für die intramolekulare Natur der lichtinduzierten Keten-Bildung ist mit Hilfe eines deuterierten Ketons erbracht worden^{4,5}.

Umwandlung von IV in VIII^{9,10}) kann analog von V aus über den 6-gliedrigen Übergangszustand VII gedeutet werden.

Für intermolekulare H-Übertragungen gilt als idealisiertes Strukturmodell des betreffenden Übergangszustandes die kollineare Anordnung der reaktiven Zentren¹¹). In einem cyclischen Übergangszustand wird in Abhängigkeit von der jeweiligen Ringgröße ein mehr oder weniger deutliches Abweichen von dieser Anordnung, bedingt durch die Tendenz zur minimalen Gesamttringspannung¹²), eintreten. Erfahrungsgemäß sind in der Reihe der in ihrer Ringgröße differierenden Übergangszustände die 6-gliedrigen begünstigt, die eine 1.5-H-Verschiebung bewirken¹³). Die Bildung des Aldehyds VIII über den 6-gliedrigen Übergangszustand VII verläuft mit guter Ausbeute⁹), während das Säureamid Xa über den gespannteren 5-gliedrigen Übergangszustand VI höchstens zu 1% erhältlich ist. Die Belichtung einer ätherischen, mit Cyclohexylamin versetzten Lösung von Homocampher (XI) liefert das Amid Xb mit höherer Ausbeute (17%). Ganz entsprechend wächst der Säureanteil bei der Photolyse beim Übergang von I zum höheren Homologen, dem D-Homandrostren-(5)-ol-(3 β)-on-(17a) (XVII), von 28% auf 42% an.

Die Disproportionierung eines Alkyl/Acyl-Biradikals ist ein Spezialfall der durch photolytische Homolyse eingeleiteten intramolekularen H-Übertragungsreaktionen, die in jüngster Zeit Bedeutung erlangt haben. Hierher gehören die Nitrit- und Hypochlorit-Photolyse¹⁴), die Hypojodit-Photolyse¹⁵) und die Photo-Cycloeliminierung nichtkonjugierter Ketone¹⁶), die einen 6-gliedrigen Übergangszustand fordern; die Hofmann/Löffler/Freytag-Reaktion¹⁷) entspricht den Photo-Isomerisierungen der Cyclanone insofern, als ein 6-gliedriger cyclischer Übergangszustand nicht unbedingt notwendig, wenn auch optimal ist.

Die im Übergangszustand der Kettenproduktion vorherrschende Gesamttringspannung bestimmt nicht nur das relative Ausmaß der Säure(-derivat)-Bildung, sondern auch die Konfiguration des Reaktionsprodukts; sofern am Zielort der H-Übertragung ein zusätzliches Asymmetriezentrum entsteht.

Die Konstitution der aus IV bzw. aus XI erhältlichen Säurederivate Xa bzw. Xb ergibt sich aus Analogiegründen¹⁸) und entspricht der homolytischen Ringöffnung der Cyclanone zum stabilsten Alkyl/Acyl-Biradikal. Mit der Konstitution ist im vorliegenden Fall aus geometrischen Gründen zugleich auch die Konfiguration fest-

⁹) G. CIAMICIAN und P. SILBER, Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 1340 [1910].

¹⁰) R. SRINIVASAN, J. Amer. chem. Soc. **81**, 2604 [1959].

¹¹) D. J. WILSON und H. S. JOHNSTON, J. Amer. chem. Soc. **79**, 29 [1957]; H. S. JOHNSTON in Advances in Chemical Physics, Vol. III, S. 131, Herausg. I. PRIGONI, Interscience Publ., New York 1961.

¹²) Darunter sei im Sinne von H. C. BROWN, J. chem. Soc. [London] **1956**, 1248, die Summe der Baeyer-, Pitzer- und van der Waals-Spannung verstanden.

¹³) C. A. GROB und H. KAMMUELLER, Helv. chim. Acta **40**, 2139 [1957].

¹⁴) M. AKHTAR in Advances in Photochemistry, Vol. 2, S. 263, Herausg. W. A. NOYES JR., G. S. HAMMOND und J. N. PITTS JR., Interscience Publ., New York 1964.

¹⁵) K. HEUSLER und J. KALVODA, Angew. Chem. **76**, 518 [1964]; Angew. Chem. internat Edit. **3**, 525 [1964].

¹⁶) O. JEGER und K. SCHAFFNER, Chem. Weekbl. **30**, 389 [1964].

¹⁷) E. J. COREY und W. R. HERTLER, J. Amer. chem. Soc. **82**, 1657 [1960].

¹⁸) Wie bereits für das aus IV erhaltene Cyclohexylamid diskutiert (l. c.¹) Fußnote²¹), wird dem aus XI zugänglichen Säureamid die Struktur eines 3-[2.2.3-Trimethyl-cyclopentyl]-propionsäure-cyclohexylamids (Xb) zugeschrieben. Die in Xb verwendete Bezifferung entspricht derjenigen des Ausgangsketons.

gelegt. Wie in den Ausgangsketonen, so muß sich auch in den cyclischen Übergangszuständen VI bzw. XII die vorhandene Brücke zwangsläufig auf ein und derselben Molekelseite befinden; d. h. die Übertragung des H-Atoms nach C-3 erfolgt in einer solchen Weise, daß im Keten — und damit auch im Säureamid — die beiden H-Atome an C-1 und C-3 bei Xa bzw. bei Xb zueinander *trans*-orientiert sind.

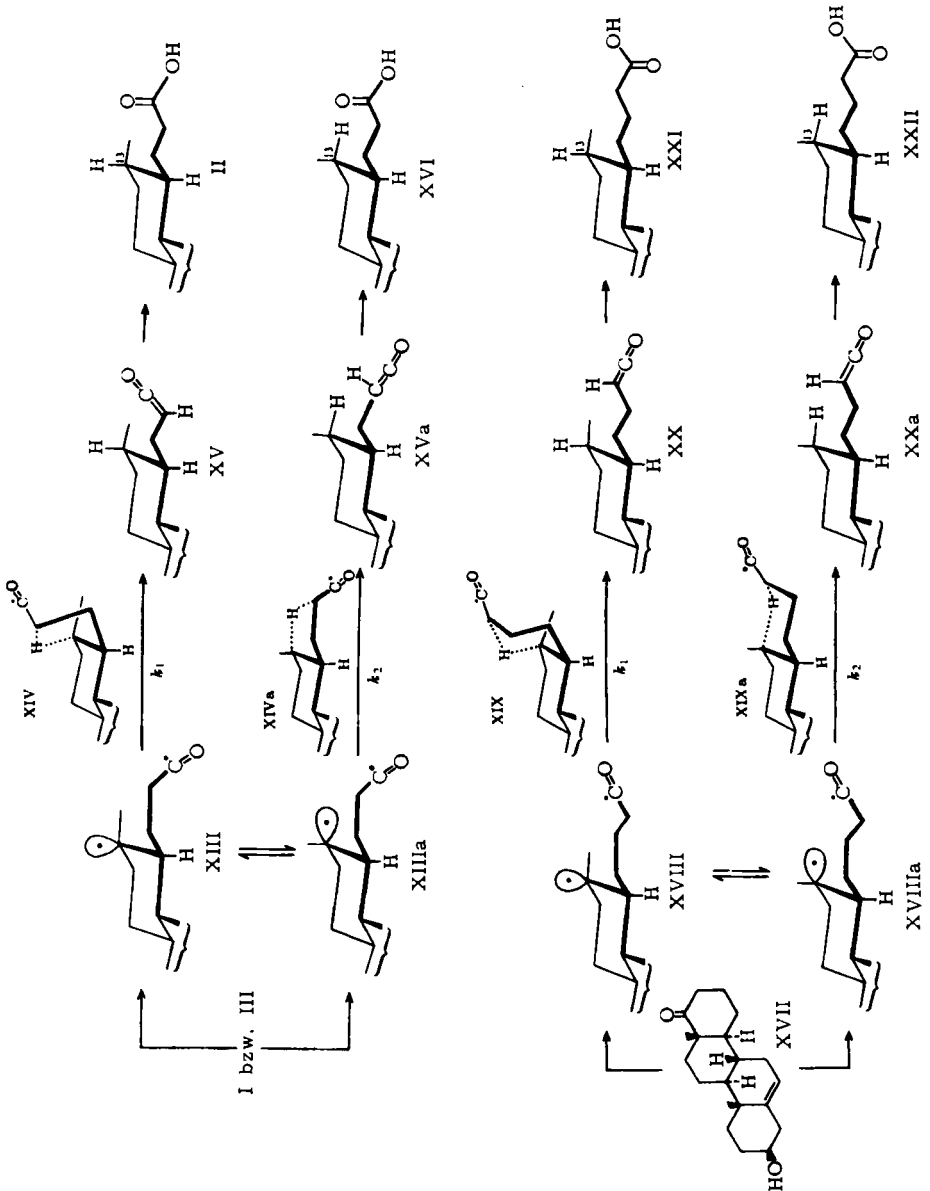
Für die aus den Steroidketonen I und XVII zu erwartenden Carbonsäuren ist die Frage nach der Konfiguration an C-13 a priori offen. Wie bereits berichtet⁵⁾, liefert die in wäßriger Lösung vorgenommene Bestrahlung des 5-Ringketons I die primäre Carbonsäure II mit α -konfigurierter Methylgruppe am fraglichen Zentrum, während das Epimere XVI nicht entsteht¹⁹⁾. Andererseits führt die Belichtung von XVII zu einem Gemisch der beiden epimeren Carbonsäuren XXI und XXII im Verhältnis von ca. 5 : 1. Ihre Trennung gelingt durch Chromatographie; ihre Natur als primäre Carbonsäuren geht aus ihren chemischen und spektroskopischen Eigenschaften hervor (s. Versuchsteil). Die Struktur der hauptsächlich entstehenden Verbindung XXI, insbesondere ihre Konfiguration an C-13, ergibt sich durch Identität mit dem aus II gewonnenen Produkt der Kettenverlängerung um eine CH₂-Gruppe.

Die Diskussion des stereochemischen Geschehens bei der lichtinduzierten Ketenbildung beginnt mit der Feststellung, daß die Umwandlung der C-13-Epimeren I und III in die einzig isolierte Carbonsäure II mit höchster Stereoselektivität²⁰⁾ erfolgt, während das Homologe XXI — weniger stereoselektiv — neben XXII aus XVII entsteht. Betrachtet man das Biradikal B als Produkt des primären photochemischen Prozesses und als Edukt der Disproportionierung zu C bzw. zu E, so hat man zu berücksichtigen, daß es in zwei verschiedenen C-13-Epimeren auftreten kann (XIII \rightleftharpoons XIIIa sowie XVIII \rightleftharpoons XVIIIa). Da XIII bzw. XVIII wegen der äquatorial orientierten Methylgruppe an C-13 thermodynamisch stabiler sind als XIIIa bzw. XVIIIa, kann die Gleichgewichtslage verantwortlich sein für die bevorzugte Bildung der Carbonsäuren II bzw. XXI mit ebenfalls äquatorial angeordneter Methylgruppe. Der beträchtliche Unterschied in der Stereoselektivität dieser Umsetzungen zeigt jedoch an, daß nur die Berücksichtigung der thermodynamischen Stabilitätsunterschiede zwischen den Biradikal-Epimeren die Stereochemie der Photoisomerisierung der Cyclanone zu den offenkettigen Ketenen nicht erklären kann; denn die Gleichgewichtslage von XIII \rightleftharpoons XIIIa sowie von XVIII \rightleftharpoons XVIIIa sollte im wesentlichen übereinstimmen und von der Länge der Seitenkette an C-14 unabhängig sein.

19) Durch sorgfältige Dünnschichtchromatographie wird ein künstliches Gemisch (1 : 1) aus II (5.6-dihydro)⁵⁾ und XVI (5.6-dihydro)⁵⁾ unter Bedingungen (s. Versuchsteil) aufgetrennt, die zu einer eindeutigen Unterscheidung zwischen XXI und XXII führen. Dagegen erweist sich das bei der UV-Bestrahlung aus I wie aus I (5.6-dihydro) gewonnene saure Rohprodukt unter den gleichen Bedingungen als einheitlich.

20) Die Umsetzung der Epimeren I und III zu ein und derselben Carbonsäure II ist definitionsgemäß²¹⁾ stereoselektiv und nicht stereospezifisch. Bei maximaler Stereoselektivität würde ausschließlich II völlig auf Kosten von XVI entstehen. Die experimentelle Untersuchung¹⁹⁾ des aus I bzw. aus III erhältlichen sauren Bestrahlungsprodukts erlaubt natürlich nur die Aussage, daß bis zu den Grenzen der verwendeten Analysenmethode XVI nicht nachgewiesen werden konnte.

21) H. E. ZIMMERMANN, L. SINGER und B. S. THYAGARAJAN, J. Amer. chem. Soc. **81**, 180 [1959].

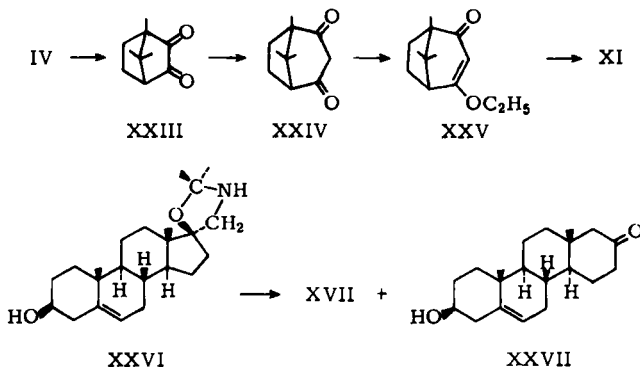


Ein weiterer, die Konfiguration der Reaktionsprodukte kontrollierender Faktor liegt in den kinetischen Unterschieden – mit anderen Worten in den Ringspannungsdifferenzen – zwischen den miteinander konkurrierenden H-Übertragungsreaktionen (k_1 und k_2 in den oben stehenden Formeln).

Da bei der Bestrahlung von I bzw. von III die Carbonsäure II mit höchster Stereoselektivität und mit relativ niedriger Ausbeute gebildet wird, das höhere Homologe XVII mit gesteigerter Ausbeute und herabgesetzter Stereoselektivität in ein Gemisch aus XXI und XXII übergeht, kann gefolgert werden, daß: 1. die Übergangszustände XIV und XIX mit *cis*-verknüpftem C/D'-Ringsystem²²⁾ weniger gespannt sind als die Übergangszustände XIVa und XIXa der konkurrierenden H-Übertragungen; 2. die Spannungsdifferenz zwischen den 5-gliedrigen epimeren Übergangszuständen XIV und XIVa größer ist als zwischen den 6-gliedrigen Übergangszuständen XIX und XIXa.

Man gelangt so zu einem Verständnis der auffällig unterschiedlichen Stereoselektivität der Säurebildung, wenn man in den Geschwindigkeiten der Konkurrenzreaktionen die Ringspannungen der betreffenden Übergangszustände ausgedrückt sieht. Inwieweit daneben die Gleichgewichtslage zwischen den Biradikal-Epimeren von Bedeutung ist, läßt sich nicht entscheiden.

Die bislang bekannten Photo-Isomerisierungsprodukte von Steroidketonen festigen die Hypothese von der minimalen Ringspannung im Übergangszustand als Kontrollfaktor für die relative Bedeutung der Wege zu Ketenen und Aldehyden²³⁾. Weitere Untersuchungen an Cyclanonen bisher nicht verwendeter Ringgröße sollen die Modellvorstellungen intramolekularer H-Übertragungen präzisieren.



Die bestrahlten 6-Ring-Ketone XI und XVII sind bekannte Verbindungen. Ihre Darstellung in größeren Mengen erfolgte durch Ringerweiterung der verfügbaren

22) Der Ring D' im Übergangszustand weist dieselbe Ringgliederzahl auf wie der Ring D im zugehörigen Ausgangsketon; nur ist D' nicht mehr carbocyclisch, sondern enthält das wandernde H-Atom an Stelle eines C-Atoms.

23) Die Bildung des 13.14- und nicht des 13.18-ungesättigten 13.17-Seco-aldehyds aus 17-Keto-steroiden²⁴⁾ sowie des 13.14-ungesättigten 12.13-Seco-aldehyds an Stelle des 13.18-ungesättigten Isomeren aus einem 12-Keto-steroid²⁵⁾ stimmen mit der entwickelten Hypothese von der minimalen Gesamtringspannung im betreffenden cyclischen Übergangszustand überein. Ein weiteres überzeugendes Beispiel ist unlängst in der Photo-Isomerisierung eines C-Nor-11-keto-steroids ausschließlich zum 13.14-ungesättigten 11.13-Seco-aldehyd und nicht zum strukturell ebenfalls denkbaren 11.13-Seco-keten erbracht worden^{26, 27)}.

24) G. QUINKERT und H.-G. HEINE, *Tetrahedron Letters* [London] **24**, 1659 [1963].

25) P. BLADON, W. MCMEEKIN und I. A. WILLIAMS, *J. chem. Soc.* [London] **1963**, 5727.

26) J. IRIARTE, K. SCHAFFNER und O. JEGER, *Helv. chim. Acta* **47**, 1255 [1964].

27) Wir danken Herrn Prof. Dr. O. JEGER, Zürich, für die Überlassung des Manuskripts vor der Drucklegung.

niederen Homologen IV und I. Zur Umwandlung von IV in XI wurde „Campherchinon“ (XXIII)²⁸⁾ nach der „in situ-Methode“²⁹⁾ mit Diazomethan zu XXIV homologisiert³⁰⁾ und letzteres in den Äthyläther XXV³²⁾ übergeführt. Durch Reduktion von XXV mit Lithium/Äthylendiamin und katalytische Hydrierung des Rohprodukts an Raney-Nickel ist XI besser als zuvor beschrieben³¹⁾ zugänglich. Zur Darstellung von XVII — neben XXVII — aus I wurde der von HEUSSER et al.³³⁾ benutzte Weg von XXVI aus begangen. Über vergleichende Untersuchungen unterschiedlicher Methoden zur Ringerweiterung von 17-Keto-steroiden werden wir gesondert berichten³⁴⁾.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT sowie dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE danken wir für die großzügige Unterstützung. Den FARBWERKEN HOECHST AG sowie der SCHERING AG verdanken wir die Isoprenoid-Grundsubstanzen, Herrn Prof. Dr. G. BÜCHI die angezeigte authentische Vergleichsprobe. — Den Herren Dr. J. THESING und Dr. K. BRÜCKNER der Firma E. MERCK AG sind wir für die detaillierte Information zur Ausführung der präparativen Schichtchromatographie sehr verbunden. — Die NMR-Spektren wurden freundlicherweise von Herrn Dr. E. RITTER, die Werte des Zirkulardichroismus (ZD) von Herrn Dipl.-Chem. K. SCHULZE gemessen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Bezüglich der Bestrahlungsapparaturen und Aufarbeitung der Bestrahlungsansätze, siehe I. Mittel.⁵⁾

Die präparative Dünnschichtchromatographie (DSC) erfolgte im wesentlichen nach H. HALPAAP³⁵⁾ unter Verwendung der Kieselgel-Sorten HF₂₅₄ und HF₂₅₄ + 366 der Firma E. Merck AG, Darmstadt. Das Sichtbarmachen der Substanzzonen geschah mit Hilfe der Fluoreszenzlampe „Fluotest“ der Quarzlampengesellschaft mbH, Hanau. Häufig ist allerdings eine Vorbehandlung der entwickelten Platten durch Besprühen mit einer 0.2-proz. methanol. Lösung von 2'.7'-Dichlor-fluorescein zweckmäßig. Der zugesetzte Farbstoff wird von Lösungsmittelgemischen, wie z. B. Chloroform + 8 % Aceton, noch nicht eluiert.

Ketonbestrahlungen

*Bestrahlung von Homocampher (XI)*³⁶⁾: Eine Lösung von 16.6 g XI in 250 ccm absol. Äther und 15 ccm Cyclohexylamin wurde 4 Tage nach Methode b)⁵⁾ bestrahlt. Die Reaktionslösung wurde mit 250 ccm Äther verdünnt, mit 2 n HCl sowie mit gesätt. wäbr. Natriumchloridlösung gewaschen. Die vereinigten Waschlösungen wurden mit Äther extrahiert. Nach der üblichen Aufarbeitung blieb ein dickflüssiges Öl zurück (19.6 g), das IR-Banden bei 3300,

28) H. RUPE und A. TOMMASI DI VIGNANO, *Helv. chim. Acta* **20**, 1081 [1937].

29) C. D. GUTSCHE, *Org. Reactions* **8**, 364 [1954].

30) Bei der unmittelbaren Einwirkung von Diazomethan auf XXIII³¹⁾ erfolgt außer der Ringerweiterung Methylierung von XXIV, das natürlich weitgehend enolisiert vorliegt. Wird Diazomethan in einer methanolischen Natriumcarbonatlösung aus *N*-Nitroso-*N*-methylurethan erzeugt, so unterbleibt die Verätherung nahezu, da XXIV als gelöstes Na-Salz vorliegt (s. Versuchsteil). Im Gegensatz zu der irreversiblen Verätherung von XXIV mit Diazomethan, die zu den beiden möglichen Enoläthern führt, liefert die unter Bedingungen der Gleichgewichtseinstellung vorgenommene Verätherung von XXIV (mit Äthanol/H⁺)³²⁾ nur den gewünschten Enoläther XXV.

31) H. RUPE und C. FREY, *Helv. chim. Acta* **27**, 627 [1944].

32) H. FAVRE und R. MARINIER, *Canad. J. Chem.* **35**, 278 [1957].

33) H. HEUSSER, P. HERZIG, A. FÜRST und PL. A. PLATTNER, *Helv. chim. Acta* **33**, 1093 [1950].

34) G. QUINKERT, G. BUHR und F. VON DER HAAR, in Vorbereitung

35) *Chemie-Ing.-Techn.* **35**, 488 [1963].

36) Von Herrn Dipl.-Chemiker E. BLANKE ausgeführt.

2700, 1715, 1640 und 1540/cm aufwies. Die Chromatographie der Benzol-Lösung an Kieselgel (320 g) ergab viele Fraktionen, die IR-spektroskopisch untersucht wurden. Benzol/Chloroform (1 : 5) eluierte ein Produkt (6.2 g) mit starken Banden bei 3300 und 1640/cm. Durch nochmalige Chromatographie und nachfolgende Kugelrohrdestillation wurden 4.2 g erhalten, die nach Umkristallisieren aus Äther bei 50–55° schmolzen.

$C_{17}H_{31}NO$ (265.4) Ber. C 76.92 H 11.77 N 5.28 Gef. C 77.28 H 11.56 N 5.24

Im Vergleich zum analog dargestellten Säureamid aus IV¹⁾ (Ausbeute an Xa nicht höher als 1%) liegt die Ausbeute des aus XI gewonnenen Säureamids Xb¹⁸⁾ bei mindestens 17%.

Bestrahlung von D-Homo-androsten-(5)-ol-(3 β)-on-(17a) (XVII)

a) **Bestrahlung von I bzw. XVII zur Ermittlung der maximalen Ausbeute an kristalliner Rohsäure:** Jeweils 500 mg I bzw. XVII wurden in 150 ccm Äthanol nach Methode d)⁵⁾ bestrahlt. Das Reaktionsprodukt wurde 45 Min. mit 40 ccm 5-proz. methanol. KOH unter Rückfluß gekocht und wie üblich aufgearbeitet. Die Abhängigkeit der Ausbeute an kristalliner Rohsäure von der Bestrahlungsdauer ist nachfolgend zusammengestellt.

Bestrahlungsdauer	Säure II	Säuren XXI und XXII
1.5 Stdn. ^{a)}	94 mg (18%) ^{a)}	
3	143 (27%) ^{a)}	
6	153 (29%)	249 mg ^{a)} (47%)
8	165 (31%)	

a) Durchschnittswert einer Reihe von Ansätzen.

Die aus XVII erhaltene kristalline Rohsäure wurde im Gegensatz zu dem aus I erzielten Produkt durch achtmaliges Entwickeln der DSC (Laufmittel: Toluol/Eisessig/Wasser = 5 : 3 : 2, obere Phase) als ein Gemisch zweier Säuren erkannt; das Hauptprodukt XXI war die langsamere laufende Säure.

b) **13.17a-Seco-13a-methyl-D-homo-androsten-(5)-ol-(3 β)-säure-(17a) (XXI) und 13.17a-Seco-13 β -methyl-D-homo-androsten-(5)-ol-(3 β)-säure-(17a) (XXII):** Eine Lösung von 1460 mg XVII in 360 ccm absol. Äthanol wurde 6.5 Stdn. nach Methode d)⁵⁾ bestrahlt. Nach Abziehen des Lösungsmittels kochte man den öligen Rückstand mit 80 ccm einer 5-proz. methanol. KOH 45 Min. unter Rückfluß. Es wurden wie üblich neutrale und saure Produkte getrennt. Im Neutralanteil (900 mg) zeigte die DSC höchstens Spuren an Ausgangsverbindung XVII. 650 mg kristalline Rohsäure (42% d. Th.) fielen an, die mit den in gleicher Weise aus zwei anderen Ansätzen (mit Ausbeuten von 43 sowie 41%) erzielten sauren Produkten (1420 mg) vereinigt wurden. Die Chromatographie an Kieselgel (150 g; 24 Stdn. bei 140° aktiviert) mit Chloroform + 2.5% Aceton ergab, nach einem geringen öligen Vorlauf (125 mg), acht kristalline Fraktionen (1462 mg), die mit Ausnahme der zweiten Fraktion (146 mg reine Säure XXII), ein Gemisch aus XXI und XXII enthielten. Chloroform + Aceton (4%) eluierten als neunte Fraktion reine Säure XXI (131 mg), und durch Erhöhung des Acetongehaltes (auf 10%) wurde ein geringer Nachlauf (43 mg) erhalten.

Fraktion 2 wurde aus Chloroform umkristallisiert und ergab XXII (83 mg), das nach 4 Stdn. Trocknen i. Hochvak. bei 203–205° schmolz; spezif. Drehung ($c = 0.88$ in Äthanol):

λ	364	405	436	546	578	589 μ .
α	-306	-233	-195	-115	-101	-97°

$C_{20}H_{32}O_3$ (320.5) Ber. C 74.96 H 10.06 O 14.98 Gef. C 74.70 H 9.95 O 15.26

75 mg der reinen Säure XXII wurden in 25 ccm Methanol gelöst und mit einem Überschuß äther. Diazomethan-Lösung versetzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels und Umkristalli-

sieren aus Äther/Petroläther erhielt man ein Produkt vom Schmp. 81–82°; ν_{\max} (in KBr): 3400 (OH), 1730/cm (Estercarbonyl); τ (CHCl₃-Lösung mit D₂O geschüttelt): 4.67 (das Vinylproton an C-6), 6.33 (OCH₃), 9.03 (CH₃-Gruppe an C-10), Dublett bei 9.13 und 9.23 ppm (CH₃-Gruppe an C-13).

47 mg dieses Esters wurden mit 1.5 ccm 0.5 *n* methanol. KOH 45 Min. unter Rückfluß erwärmt. Man erhielt eine kristalline Säure (42 mg) vom Schmp. 203–205°; der Misch-Schmp. mit ursprünglicher Säure XXII ergab keine Depression.

Fraktion 9 wurde aus Äther umkristallisiert; das erhaltene Produkt (62 mg) zeigte nach 4 Stdn. Trocknen i. Hochvak. den Schmp. 167–169°; der Misch-Schmp. mit authent. XXI (s. S. 2751) zeigte keine Depression. Die IR-Spektren der Vergleichspräparate waren deckungsgleich und im „Fingerprint-Gebiet“ deutlich vom IR-Spektrum von XXII unterschieden. Durch DSC (achtmaliges Entwickeln mit dem Laufmittel: Eisessig/Toluol/Wasser = 5 : 5 : 1, obere Phase) konnten die beiden Vergleichsproben voneinander nicht, von XXII dagegen getrennt werden; spezif. Drehung ($c = 0.98$ in Äthanol):

λ	364	405	436	546	578	589 m μ
α	–220	–167	–139	–81	–71	–68°

C₂₀H₃₂O₃ (320.5) Ber. C 74.96 H 10.06 O 14.98 Gef. C 74.44 H 9.98 O 15.28

Der durch Einwirkung von Diazomethan auf XXI dargestellte Methylester zeigte folgende NMR-Daten (CDCl₃): 4.67 (das Vinylproton an C-6), 6.35 (OCH₃), Singulett bei 9.04 (CH₃ an C-10), Dublett³⁷⁾ bei 9.04 und 9.09 ppm (CH₃ an C-13).

c) *Quantitative Gehaltsermittlung von XXI und XXII in der aus XVII gewonnenen Rohsäure:* Wie unter b) beschrieben, wurden 1.5 g XVII bestrahlt. Das vom Lösungsmittel befreite Rohprodukt wurde in 5 ccm Chloroform aufgenommen und durch präparative DSC getrennt (Platte: 100 × 20 cm; Kieselgel: HF₂₅₄ + 366 der Firma Merck, 2 mm). Man entwickelte mit dem Gemisch Cyclohexan/Essigester (3 : 1) und machte die verschiedenen Zonen durch Besprühen mit 2'.7'-Dichlor-fluorescein sichtbar. Der in der Mitte der Platte befindliche breite Streifen sowie zu beiden Seiten sich erstreckende, ca. 5 mm breite Randzonen wurden voneinander getrennt abgeschabt. Die schneller laufende Nebenfraktion ergab nach Ausziehen mit Methylenchlorid/Aceton (8%) 54 mg, während 645 mg aus der langsamer laufenden Nebenfraktion erhalten wurden. Die Hauptfraktion wurde mit 600 ccm Chloroform + Aceton (6%) eluiert. Das isolierte Neutralprodukt (ca. 800 mg) wurde einer Alkalihydrolyse unterworfen [s. unter b)]. Nach Abtrennen eines Neutralprodukts (166 mg) erhielt man kristallisiertes Säuregemisch (554 mg = 35%), das sich bei einmaligem Entwickeln in der DSC (Laufmittel: Toluol/Eisessig/Wasser = 5 : 5 : 1, obere Phase) nicht trennte. Nach Trocknen i. Hochvak. wurde das Säuregemisch fein zermahlen und seine spezif. Drehung ($c = 1.20$ in Äthanol) gemessen:

λ	364	405	436	546	578	589 m μ
α	–233	–178	–148	–87	–77	–73°

Unter Berücksichtigung der Werte der spezif. Drehung von XXI und XXII (s. o.) errechnet sich als Mittel über die verschiedenen Wellenlängen-Beträge ein Gehalt an XXII im Gemisch der Bestrahlungssäuren XXI und XXII von 18%.

d) *Authent. Säure XXI:* 4.15 g II wurden mit *Diazomethan* verestert. Das ölige Rohprodukt (ν_{\max} 1735/cm) wurde in 84 ccm wasserfreiem Chloroform und 76 ccm frisch dest. (über KOH) Dihydropyran gelöst, mit einigen Tropfen *Phosphoroxychlorid* versetzt und

³⁷⁾ In Übereinstimmung mit dem niederen Homologen II (Methylester) und im Gegensatz zu XXII (Methylester) läßt sich die Dublettstruktur der CH₃-Gruppe an C-13 mit Sicherheit erst bei höherer Auflösung (HA 100) erkennen.

2 Stdn. bei 45° und 1 Stde. bei Raumtemp. stehengelassen. Sodann wurde unter Rühren in wäbr. Natriumhydrogencarbonatlösung eingetragen und, wie auch im folgenden, unter Ausschluß von sauren Bedingungen aufgearbeitet. Das Rohprodukt [5.2 g; ν_{\max} 1735 (Ester), 1030/cm (Äther)] löste man in 300 ccm absol. Äther und versetzte unter Rühren mit 67.8 ccm einer 0.37 *m* äther. *Lithiumalanat*-Lösung. Nach 6 Stdn. Rückflußkochen wurde mit gesätt. wäbr. Ammoniumchloridlösung zersetzt und wie üblich, allerdings unter Vermeidung von sauren Bedingungen, weiter aufgearbeitet. Das ölige Produkt [4.4 g; ν_{\max} 3330 (OH), 1030/cm (Äther)] wurde in 25 ccm wasserfreiem Pyridin gelöst und bei 0° tropfenweise unter Rühren mit 2.46 ccm *Methansulfonsäurechlorid* behandelt³⁸⁾. Das Reaktionsprodukt wurde in 400 ccm Wasser eingerührt und wie üblich aufgearbeitet.

Das ölige Produkt [4.03 g; ν_{\max} 1350 und 1178 (Sulfonsäureester), 1030/cm (Äther)] wurde in 65 ccm Dimethylformamid mit 2.92 g *Kaliumcyanid* und 0.3 g Kaliumjodid 40 Stdn. bei 75–80° gerührt. Anschließend wurde das Gemisch innerhalb einer halben Stde. in 1.2 l Wasser eingerührt und die trübe wäbr. Lösung abgegossen. Es wurde ein Öl erhalten [2.92 g; ν_{\max} 2230 (–CN), 1030/cm (Äther)], das in 200 ccm Äthanol mit 3.75 ccm konz. Salzsäure 15 Min. bei 60° gehalten wurde. Das ölige Reaktionsprodukt (2.34 g) zeigte IR-Banden bei 3400 (sehr stark), 2230 (sehr schwach), 1680 und 1540/cm (schwach).

Durch Chromatographie an Kieselgel (115 g) eluierte Benzol eine Fraktion (230 mg; farbloses Öl), die keine Absorption in 3 μ -Gebiet, dagegen schwache Absorption bei 2230/cm zeigte. Benzol/Chloroform (1 : 1) eluierte ein Produkt (110 mg) mit Absorption bei 3400 (OH), 2230 (–CN) und 1680/cm (Amidcarbonyl). Chloroform eluierte 1.6 g Nitril als Hauptfraktion [ν_{\max} 3400 (OH), 2230 (–CN)]; mit Aceton wurde eine weitere Fraktion [(376 mg); 3400 (OH), 1680 und 1540/cm (Amidcarbonyl)] gewonnen.

Vom DSC-einheitlichen Nitril wurden 800 mg mit 80 ccm 20-proz. methanol. Kaliumhydroxydlösung 7 Stdn. unter Rückfluß gekocht (Ammoniakentwicklung beendet). Nach der üblichen Aufarbeitung verblieben 800 mg kristallines Rohprodukt, das an Kieselgel (40 g) chromatographiert wurde. Nachdem ein geringer Vorlauf mit Chloroform entfernt worden war, eluierte Chloroform + 3% Aceton 605 mg eines farblosen Kristallisats vom Schmp. 166–168°; nach Umlösen aus Aceton lag der Schmp. bei 167.5–168.5°; [α]₅₈₉: –69.6° (*c* = 0.713 in Äthanol).

$C_{20}H_{32}O_3$ (320.5) Ber. C 74.96 H 10.06 O 14.98 Gef. C 74.63 H 9.92 O 15.25

Ketondarstellungen

Darstellung von DL-Homocampher (XI)³⁹⁾

a) *1.8.8-Trimethyl-bicyclo[3.2.1]octandion-(2.4)* (XXIV): Im 1-l-Dreihalskolben wurde eine Lösung von 80 g reinem *Campherchinon* (XXIII)²⁸⁾ in 400 ccm wasserfreiem Methanol mit 26 g gepulv. wasserfreiem Natriumcarbonat versetzt. Mit einer Geschwindigkeit von 3 Tropfen/Min. wurden 350 ccm *N-Nitroso-N-methyl-urethan* eingerührt; durch äußere Kühlung wurde die Temp. unter 25° gehalten. Nach 20 Stdn. zeigte eine angesäuerte Probe keine Absorption mehr oberhalb von 400 μ (λ_{\max} 465 μ ; ϵ = 35 für XXIII); bei 260 μ war dagegen ein neues Maximum aufgetreten, das mit wenig methanol. KOH nach 281 μ verschoben wurde.

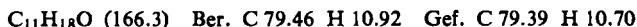
³⁸⁾ Die Kettenverlängerung erfolgte in Anlehnung an H. MUXFELDT, W. ROGALSKI und K. STRIEGLER, Chem. Ber. 95, 2581 [1962].

³⁹⁾ Das zur Darstellung größerer Mengen an XI geeignete Verfahren wurde unter Mithilfe der Herren cand. chem. W. W. WIERSDORFF und E. FROMMER entwickelt.

Die Reaktionslösung wurde i. Vak. eingeengt, mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Nach Ansäuern der wäßr. Phase mit halbkonz. Salzsäure wurde mit Äther ausgezogen und wie üblich weiter aufgearbeitet: 35.5 g mit Schmp. 223–224° (in zugeschmolzener Kapillare, umkristallisiert aus Cyclohexan); λ_{\max} 257 m μ , $\epsilon = 11450$ (1-proz. perchlorsaure Lösung); λ_{\max} 281 m μ , $\epsilon = 19900$ (1-proz. kaliumhydroxydhaltige Lösung).

Die bei der Aufarbeitung zuerst anfallende äther. Phase hinterließ 76 g braunrotes Öl, das nach Vak.-Destillation und 4 Stdn. Rückflußkochen mit überschüss. 10-proz. Salzsäure weitere 34 g vom Schmp. 219–221° (in zugeschmolzener Kapillare) ergab; damit erhöht sich die Ausbeute an XXIV auf 81%.

b) *DL-1.8.8-Trimethyl-bicyclo[3.2.1]octanon-(2) (XI)*: In einem 2-l-Dreihalskolben, der mit einem Rührer und einem gegen Feuchtigkeitszutritt abgeschlossenen Dimroth-Kühler versehen war, wurden 50 g *1.8.8-Trimethyl-bicyclo[3.2.1]octen-(3)-ol-(4)-on-(2)-äthyläther (XXV)* (dargestellt aus XXIV³²⁾) in 400 ccm wasserfreiem Äthylendiamin in 30 Min. mit 12 g Lithium in Schnitzeln versetzt. Die Farbe der Lösung änderte sich über Gelb und Braun nach intensiv Blau, und die Temp. stieg auf 50° an. Nach 90 Min. Rühren wurden der grünen Reaktionslösung weitere 4.5 g Lithium zugegeben. Proben, die in gesätt. wäßr. Ammoniumchloridlösung eingetragen und mit Äther extrahiert wurden, zeigten ein UV-Maximum bei 231 m μ ; die Extinktion nahm nach 6-stdg. Reaktion einen Maximalwert an. Sodann wurde bei Außenkühlung eine gesätt. wäßr. Ammoniumchloridlösung langsam eingerührt und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt (34 g) hydrierten wir in 50 ccm Äthanol mit Raney-Nickel (50 g feucht). Nach 20 Min. war die Reaktion beendet und das erhaltene Produkt (33.5 g) absorbierte nicht mehr bei 231 m μ . Durch zweimalige Sublimation (160–165° Badtemp., 18 Torr) fiel ein farbloses Produkt (27.2 g, 66%) an mit Schmp. 189–193° (in zugeschmolzener Kapillare); λ_{\max} 283–286 m μ , $\epsilon = 29$; ν_{\max} 1715/cm (6-Ringketon). Das Produkt war gas- und dünn-schichtchromatographisch einheitlich.



Darstellung von D-Homo-androsten-(5)-ol-(3 β)-on-(17a) (XVII): 251 mg in der DSC einheitliches Oxazolidin XXVI (Schmp. 200–202°; $[\alpha]_{589}^c = -97^\circ$; Lit.³³⁾; Schmp. 189–190°; $[\alpha]_{589}^c = -98^\circ$ ($c = 0.954$)) wurden in 3 ccm Eisessig und 30 ccm Wasser gelöst und unter Eiskühlung mit 1 g Natriumnitrit in 5 ccm Wasser versetzt und unter Luftabschluß 15 Stdn. gerührt. Das ausgefallene Produkt wurde mit Wasser gewaschen, in 150 ccm Äther aufgenommen, mit gesätt. Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung extrahiert und getrocknet. Bei Entfernen des Äthers hinterblieben 228 mg Kristalle, die auf Grund der Mitverwendung von authent. XVII⁴⁰⁾ und D-Homo-androsten-(5)-ol-(3 β)-on-(17) (XXVII)³⁴⁾ in der DSC (Cyclohexan/Essigester (1 : 1)) im wesentlichen aus XVII und XXVII bestanden.

Das Rohprodukt wurde mit Acetanhydrid (1 ccm)/Pyridin (2 ccm) bei Raumtemp. acetyliert. (228 mg) und in 1.5 ccm Chloroform auf eine präparative DSC-Platte (20 × 20 cm, 2 mm Kieselgel Merck HF₂₅₄ + 366) aufgetragen. Nach dreimaliger Entwicklung mit Cyclohexan/Essigester (83 : 17) wurde mit 2',7'-Dichlor-fluorescein (0.2-proz. in Methanol) besprüht und die beiden intensivsten hellgelben Zonen auf orangefarbenem Untergrund abge-schabt und mit Chloroform + 5% Aceton eluiert. Aus der schneller wandernden Zone isolierte man 152 mg (63%) in der DSC einheitliches XVII (3-Acetat). Die langsamer wandernde Zone ergab 23.5 mg (10%) XXVII (3-Acetat), das bei der Untersuchung in der DSC (Cyclohexan/Essigester (7 : 3)) durch Spuren zweier vorlaufender Produkte verunreinigt war. Das Mengenverhältnis der Rohprodukte betrug laut mehrfacher Bestimmung im Mittel XVII:XXVII = 6.3 : 1.

⁴⁰⁾ Herrn Prof. Dr. G. BÜCHER, Cambridge, U.S.A., danken wir für die Überlassung einer authent. Vergleichsprobe.

Das aus zwei Ansätzen erhaltene *XVII* (*3-Acetat*) (290 mg) wurde mit überschüss. 5-proz. methanol. KOH bei Raumtemp. hydrolysiert. Man erhielt 175 mg, die nach Umlösen aus Aceton bei 182.5–187° schmolzen; der Misch-Schmp. mit authent. *XVII*⁽⁴⁰⁾ lag bei 182–187°; ZD in Dioxan: ($c = 4.85$) (340–260 m μ) $[\Theta]_{335} = 0$, $[\Theta]_{311} = -850$, $[\Theta]_{299.5} = -1325$, $[\Theta]_{292} = -1350$ (–Max.), $[\Theta]_{261} = -250$.

Das aus zwei Ansätzen erhaltene *XXVII* (*3-Acetat*) (40 mg) ergab nach analoger Behandlung 15 mg, die nach Umkristallisieren aus Aceton den Schmp. 245–249° zeigten; der Misch-Schmp. mit authent. *XXVII*⁽³⁴⁾ lag bei 247–249°; ZD in Dioxan: ($c = 2.32$) (340–245 m μ) $[\Theta]_{332.5} = 0$, $[\Theta]_{313} = -3000$, $[\Theta]_{301.5} = -5580$, $[\Theta]_{293.5} = -5900$ (–Max.), $[\Theta]_{286} = -5000$, $[\Theta]_{248.5} = -250$. [580/64]