

47. Über Steroide und Sexualhormone

217. Mitteilung¹⁾²⁾

Zur Beeinflussung des photochemischen Verhaltens von 20-Ketopregnan-Verbindungen durch Acyloxy-Substituenten an C-21

von H. Wehrli, M. Cereghetti, K. Schaffner und O. Jeger

(4. XII. 59)

In Fortsetzung unserer Untersuchungen über das photochemische Verhalten von 20-Ketopregnan-Verbindungen³⁾ belichteten wir auch 3,3-Äthylendioxy-20-keto-21-acetoxy- Δ^5 -pregnen (I)⁴⁾ mit ultraviolettem Licht in Feinsprit-Lösung. Das anfallende Reaktionsgemisch wurde anschliessend an neutralem Aluminiumoxyd mit Petroläther-Benzol-Gemisch, Äther und Methanol in drei Fraktionen aufgetrennt.

Aus der ersten dieser Fraktionen konnte nach nochmaliger chromatographischer Reinigung ein Produkt der Zusammensetzung $C_{25}H_{38}O_4$ abgetrennt werden, in dessen IR.-Absorptionsspektrum keine für Carbonylfunktionen typische Banden mehr auftreten. Diese Daten legten, zusammen mit dem mikroanalytischen Nachweis einer Äthoxylgruppe, die Vermutung nahe, dass die Bildung des neuen Photoproduktes aus dem Edukt I formell durch Abspaltung des C-21-Acyloxy-Substituenten in Form von Essigsäure und Einbau einer Molekel Äthanol aus dem Lösungsmittel zu erklären ist. Die vierte, nicht charakterisierte Sauerstoff-Funktion muss dabei ebenfalls ätherartig gebunden sein. Die genaue Struktur der neuen Verbindung wurde bei der Behandlung derselben mit wässrig-methanolischer Essigsäure erkannt, nachdem als einzige kristalline Substanz ein Produkt isoliert werden konnte, das in jeder Hinsicht mit dem in seiner 18 \rightarrow 20-cyclo-Halbacetal-Form III vorliegenden 18-Hydroxyprogesteron identisch ist⁵⁾. Diese Reaktion kann nur durch die saure Spaltung eines Photoproduktes der Formel II rationell erklärt werden.

¹⁾ 216. Mitt.: Helv. 43, 354 (1960).

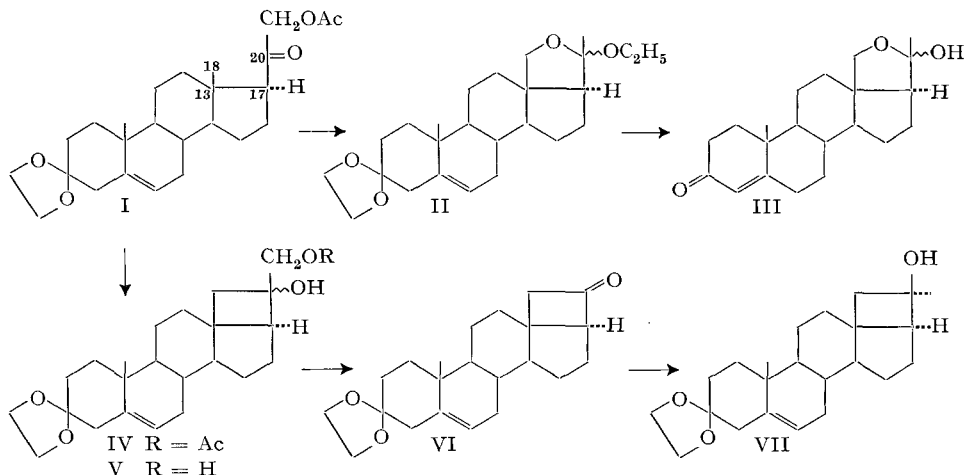
²⁾ Diese Arbeit bildet gleichzeitig die 6. Mitteilung in der Reihe «Photochemische Reaktionen»; 5. Mitt.: Helv. 43, 354 (1960).

³⁾ a) P. BUCHSCHACHER, M. CEREGHETTI, H. WEHRLI, K. SCHAFFNER & O. JEGER, Helv. 42, 2122 (1959); b) M. CEREGHETTI, H. WEHRLI, K. SCHAFFNER & O. JEGER, Helv. 43, 354 (1960).

⁴⁾ R. ANTONUCCI, S. BERNSTEIN, R. LENHARD, K. J. SAX & J. H. WILLIAMS, J. org. Chemistry 17, 1369 (1952).

⁵⁾ Die Darstellung von 18-Hydroxyprogesteron (III) wurde bereits auf drei verschiedenen Wegen von folgenden Arbeitsgruppen beschrieben: F. BUZZETTI, W. WICKI, J. KALVODA & O. JEGER, Helv. 42, 388 (1959); R. PAPPÖ, J. Amer. chem. Soc. 81, 1010 (1959); L. LÄBLER & F. ŠORM, Chemistry & Ind. 1959, 598. – Nach einer Mitteilung von Prof. ŠORM ist das in seinem Laboratorium hergestellte Präparat (Smp. 164–165°, $[\alpha]_D = +157^\circ$) mit demjenigen von BUZZETTI *et al.* (Smp. 159–160°, $[\alpha]_D = +159^\circ$ ($c = 0,91$)) hinsichtlich Misch-Smp. und IR.-Absorptionsspektrum identisch; ebenso stimmt das Präparat der Prager Gruppe mit demjenigen von PAPPÖ überein. Letzteres (Smp. 180–182°, $[\alpha]_D = +150^\circ$ ($c = 0,58$)) wurde schliesslich in unserem Laboratorium mit dem Produkt von BUZZETTI *et al.* verglichen: Beide Substanzen verhielten sich papierchromatographisch in den Lösungsmittel-Systemen BUSH A, B₁, B₃ (I. E. BUSH, Biochem. J. 50, 370 (1952)), Propylenglykol/Toluol und Formamid/Cyclohexan-Benzol-

Die zweite, mit Äther eluierte Fraktion wurde ebenfalls erneut chromatographiert und dabei ein zum Ausgangsmaterial I isomeres Photoprodukt $C_{25}H_{36}O_5$ in kristalliner Form gewonnen. Im IR.-Spektrum dieser Verbindung fehlt die Keton-Absorptionsbande, dafür tritt ausser den Acetatbanden (1738 und 1245 cm^{-1} in Chloroform) bei 3610 cm^{-1} eine Hydroxylybande auf. Dass es sich bei diesem Isomeren, in Analogie

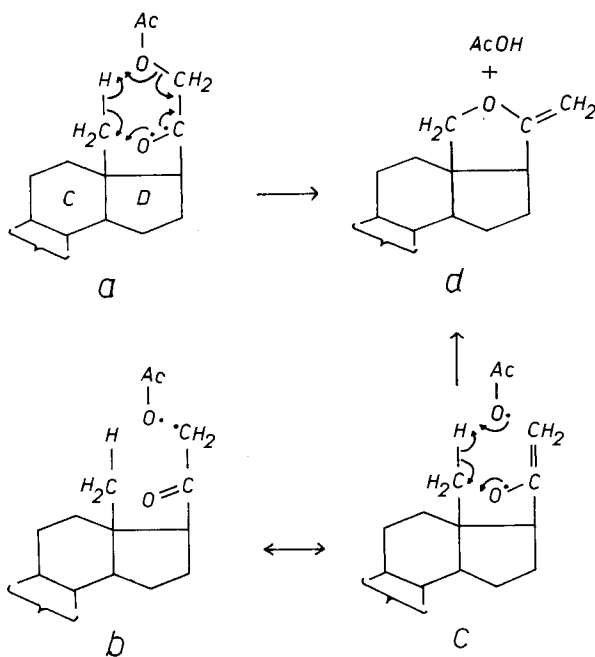


zu den bereits durch photochemischen Ringschluss zwischen C-18 und C-20 von 20-Ketopregnan-Verbindungen dargestellten 20-Hydroxy-18,20-cyclo-pregnanen³⁾, um 3,3-Äthylendioxy-20 ξ -hydroxy-21-acetoxy- Δ^5 -18,20-cyclo-pregnen (IV) handelt, wurde wie folgt bewiesen: Die alkalische Hydrolyse des Photoproduktes führte zur Dihydroxy-Verbindung $C_{23}H_{34}O_4$ (V), die in ihrem IR.-Spektrum keine Carbonylabsorption mehr zeigt. Das Glykol V wurde mit Perjodsäure in Methanol-Pyridin-Lösung zum nor-Keton $C_{22}H_{30}O_3$ (VI) gespalten, dessen IR.-Carbonylbande bei 1780 cm^{-1} in Schwefelkohlenstoff das Vorliegen eines Vierrings bestätigt. Die Umsetzung dieses nor-Ketons VI mit Methylmagnesiumjodid in Äther lieferte schliesslich (20 R)-3,3-Äthylendioxy-20-hydroxy- Δ^5 -18,20-cyclo-pregnen (VII)^{3b)}. Durch diese Verknüpfung wird die postulierte Struktur IV des zu I isomeren Photoproduktes, insbesondere auch die Stereochemie der Kohlenstoffatome 13 und 17, bewiesen.

Die photochemische Umwandlung des 20-Keto-21-acetoxy-pregnans I in die Verbindung II stellt eine neuartige, intramolekulare Reaktion zur direkten Einführung einer Sauerstoff-Funktion in die nicht aktivierte Methylgruppe 18 des Steroidgerüstes dar. Sie tritt gleichzeitig neben der bekannten lichtinduzierten Cyclisation zwischen C-18 und C-20 (vgl. Produkt IV) auf, die zusammen mit Fragmentierungsreaktionen bereits bei der Bestrahlung von 20-Ketopregnanen beobachtet worden

(1:1) (R. B. BURTON, A. ZAFFARONI & E. H. KEUTMANN, J. biol. Chemistry 188, 763 (1951)) völlig gleich. Trotz der unterschiedlichen Schmelzpunkte zeigte die Mischprobe keine Depression. Die IR.-Absorptionsspektren waren im wesentlichen deckungsgleich (s. Fig.) Die Differenz der Smp. der beiden Produkte ist möglicherweise auf eine unterschiedliche Stereochemie an C-20 des in seiner tautomeren 18 \rightarrow 20-cyclo-Halbacetal-Form III vorliegenden 18-Hydroxy-progesterons zurückzuführen. – Wir danken Herrn Prof. ŠORM für die Bekanntgabe seiner Resultate und Herrn Dr. PAPPÒ für die Überlassung einer Substanzprobe.

ist³⁾. Der Acyloxy-Substituent an C-21 gibt offensichtlich den Anlass zu dieser weiteren Reaktionsmöglichkeit der photochemisch angeregten 20-Ketogruppe. Obwohl ohne genaue Kenntnisse der für eine derartige Umwandlung massgebenden Faktoren, einschliesslich der Rolle des Lösungsmittels, verschiedene Mechanismen dafür denkbar sind, erscheinen doch vor allem zwei Radikalvorgänge, die beide zu einem Enoläther des Typus *d* als Zwischenprodukt führen, besonders attraktiv. Der eine Mecha-



nismus ist als simultane, über den Zwischenzustand *a* führende 6-Zentren-Reaktion zu verstehen, welche durch die zu einem phototrop-isomeren Diradikal angeregte Ketogruppe in C-20 ausgelöst wird⁶⁾. Dieser Vorgang erheischt eine Beteiligung des Äthersauerstoffs der 21-Acetatgruppe. Ein alternativer Weg setzt als erstes eine photolytische Spaltung des Eduktes in ein Acetat-Radikal und das Radikal *b* voraus, welches ebenfalls in der mesomeren Form eines Enol-Radikals (Partialformel *c*) mit der Methylgruppe 18 unter Ausstossung eines Wasserstoffatoms zum Enoläther *d* reagieren könnte. Der letzte Schritt zur Ausbildung der Verbindung II erfordert somit lediglich noch die photochemische Anlagerung von Äthanol an die 20,21-Doppelbindung, wie dies an analogen aliphatischen Beispielen wiederholt beobachtet worden ist⁷⁾.

Der CIBA AKTIENGESellschaft in Basel danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

⁶⁾ Vgl. dazu P. BUCHSCHACHER *et al.*^{3a)} und die dort angeführten Literaturstellen betreffs ähnlicher Sechsring-Mechanismen für photolytische Fragmentierungsreaktionen.

⁷⁾ W. H. URRY, F. W. STACEY, O. O. JUVELAND & C. H. McDONNELL, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 250 (1953); W. H. URRY, F. W. STACEY, E. S. HUYSER & O. O. JUVELAND, *ibid.* 76, 450 (1954).

Experimenteller Teil⁸⁾

Als Lichtquelle diente ein Quecksilber-Hochdruckbrenner⁹⁾. Die Lampe war zentral in einem aus Quarz gefertigten Belichtungsgefäß angeordnet und wurde mit Wasser gekühlt. Die Belichtungen erfolgten bei Zimmertemperatur unter Stickstoffatmosphäre.

Belichtung von 3,3-Äthylendioxy-20-keto-21-acetoxy- Δ^5 -pregnen (I). 1,3 g der Verbindung I wurden in 1,1 l Feinsprit gelöst und 4 Std. belichtet. Das nach dem Eindampfen der Lösung im Vakuum erhaltene Reaktionsgemisch wurde an neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) in 3 ölige Eluate mit Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch (540 mg), Äther (456 mg) und Methanol (150 mg) aufgetrennt. Die Petroläther-Benzol-Gemisch-Fractionen wurden nochmals an einer 30-fachen Menge Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol-(9:1)-Gemisch wurden dabei 259 mg eines Produktes eluiert, das nach dreimaliger Kristallisation aus Äther-Methanol Kristalle vom Smp. 187–188° lieferte. $[\alpha]_D = +1^\circ$ ($c = 0,45$).

$C_{25}H_{38}O_4$	Ber. C 74,59	H 9,52	OC_2H_5 11,19%
	Gef. „ 74,36	„ 9,63	„ 19,72% ¹⁰⁾

Das IR.-Absorptionsspektrum ist oberhalb von 3020 und zwischen 2800 und 1470 cm^{-1} (Chloroform) leer. Es liegt 3,3-Äthylendioxy-18,20-oxido-20 ξ -äthoxy- Δ^5 -pregnen (II) vor.

Die Äther-Fractionen wurden ebenfalls ein zweites Mal an neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert; dabei wurde mit Benzol und Benzol-Äther-(9:1)-Gemisch ein Eluat von 207 mg erhalten, das nach dreimaliger Kristallisation aus Aceton-Hexan Kristalle vom Smp. 195–196° lieferte. $[\alpha]_D = -7^\circ$ ($c = 0,22$).

$C_{25}H_{36}O_5$	Ber. C 72,08	H 8,71%	Gef. C 72,15	H 8,85%
-------------------	--------------	---------	--------------	---------

IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 3610, 1738 und 1245 cm^{-1} (Chloroform). Es handelt sich um 3,3-Äthylendioxy-20 ξ -hydroxy-21-acetoxy- Δ^5 -18,20-cyclo-pregnen (IV).

Saure Hydrolyse von 3,3-Äthylendioxy-18,20-oxido-20 ξ -äthoxy- Δ^5 -pregnen (II). 78 mg des Photoproduktes II wurden in 3 ml Eisessig, 2,5 ml Methanol und 0,5 ml Wasser gelöst, dann 2 Std. auf 60° erwärmt und anschliessend über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und das beim Eindampfen der getrockneten Ätherlösung anfallende Öl (75 mg) an neutralem Aluminiumoxyd chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol-Gemischen wurden nur ölige Gemische erhalten, während mit Äther 18 mg Kristalle eluiert wurden, die nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton-Hexan bei 178–180° schmolzen. $[\alpha]_D = +159^\circ$ ($c = 0,85$). Die Misch-Smp. mit den beiden 18-Hydroxy-progesteron-Präparaten (III) von BUZZETTI *et al.* und PAPPO⁵⁾ zeigte keine Depression. Die Identität der drei Präparate wurde auch durch den Vergleich der IR.-Absorptionsspektren bestätigt (s. Fig.).

$C_{21}H_{30}O_3$	Ber. C 76,32	H 9,15%	Gef. C 76,19	H 8,92%
-------------------	--------------	---------	--------------	---------

3,3-Äthylendioxy-20 ξ ,21-dihydroxy- Δ^5 -18,20-cyclo-pregnen (V). 200 mg der Verbindung IV wurden in 20 ml methanolischer Kaliumcarbonat-Lösung über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann wurde die Reaktionslösung in Äther aufgenommen und mit Wasser neutral gewaschen. Es resultierten 167 mg Kristalle, die nach dreimaligem Kristallisieren aus Methylchlorid-Hexan bei 232–233° schmolzen. $[\alpha]_D = -21^\circ$ ($c = 0,94$). IR.-Absorptionsspektrum: Bande bei 3410 cm^{-1} (Nujol).

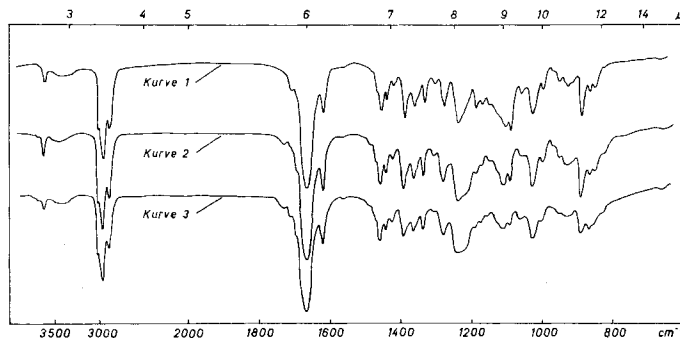
$C_{23}H_{34}O_4$	Ber. C 73,76	H 9,15%	Gef. C 73,92	H 9,17%
-------------------	--------------	---------	--------------	---------

⁸⁾ Die Smp. sind nicht korrigiert und wurden in einer im Hochvakuum zugeschmolzenen Kapillare bestimmt. Die spezifischen Drehungen sind in Chloroform-Lösung in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen worden. Die Analysenpräparate wurden im Hochvakuum je nach Smp. 48 Std. bei Zimmertemperatur oder bei 80–100° getrocknet.

⁹⁾ Biosolbrenner A, Nr. 10/27, 250 Watt (PHILIPS).

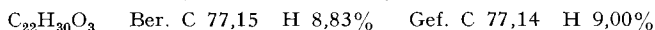
¹⁰⁾ Um das Verhalten der 3,3-Äthylendioxy-Gruppe bei der mikroanalytischen ZEISEL-Bestimmung zu untersuchen, wurde 3,3-Äthylendioxy-20-keto- Δ^5 -pregnen einer solchen Analyse unterworfen und dabei ein Äthoxyl-Wert von 8,41% (Ber. 12,10%) gefunden. Subtrahiert man diesen Wert von dem bei II erhaltenen, ergibt sich für 3,3-Äthylendioxy-18,20-oxido-20 ξ -äthoxy- Δ^5 -pregnen (II) ein Äthoxyl-Gehalt von 11,31%.

3,3-Äthylendioxy-20-keto- Δ^5 -18,20-cyclo-21-nor-pregnen (VI). 60 mg des Glycols V wurden in 8 ml Methanol und 2 ml Pyridin mit einer Lösung von 320 mg Perjodsäure in 1,5 ml Wasser versetzt und 35 Min. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde darauf mit Äther extrahiert. Die mit verd. Natronlauge und Wasser gewaschene und getrocknete Ätherlösung lieferte nach dem Eindampfen 55 mg Kristalle, die nach dreimaligem Kristallisieren aus



IR.-Absorptionsspektren von 18-Hydroxyprogesteron (III) in Chloroform
 Kurve 1: Präparat von BUZZETTI *et al.*⁵⁾ Kurve 2: Präparat von R. PAPPO⁵⁾
 Kurve 3: Präparat dieser Arbeit

Äther-Hexan einen Smp. von 163–164° aufwiesen. $[\alpha]_D = +57^\circ$ ($c = 0,78$). IR.-Absorptionsspektrum: Bande bei 1780 cm^{-1} (Schwefelkohlenstoff).



Umsetzung des Nor-Ketons VI mit Methylmagnesiumjodid. 60 mg der Verbindung VI wurden in 15 ml Äther gelöst und einer siedenden ätherischen Methylmagnesiumjodid-Lösung (hergestellt aus 70 mg Magnesium und 0,4 ml Methyljodid) zuge tropft. Nach einstündigem Erhitzen auf Rückflusstemperatur wurde die erkaltete Lösung in Äther aufgenommen und mit Wasser neutral gewaschen. Beim Eindampfen der getrockneten Ätherlösung resultierten 60 mg Rohprodukt, das an neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert wurde. Mit Petroläther-Benzol-(4:1)- und (1:1)-Gemischen wurden insgesamt 37 mg Kristalle isoliert, die, aus Äther-Hexan umkristallisiert, bei 199–201° schmolzen. Nach Mischprobe und Vergleich der IR.-Absorptionsspektren war das Präparat identisch mit (20R)-3,3-Äthylendioxy-20-hydroxy- Δ^5 -18,20-cyclo-pregnen (VII)^{3b)}.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung, Leitung Herr W. MANSER, ausgeführt. Die IR.-Absorptionsspektren wurden von Frl. V. KLOPFSTEIN und Herrn R. DOHNER mit einem PERKIN-ELMER-Spektrophotometer, Mod. 21, aufgenommen.

SUMMARY

Irradiation of 3,3-ethylenedioxy-20-keto-21-acetoxy- Δ^5 -pregnene (I) in ethanolic solution leads to the formation of 3,3-ethylenedioxy-18,20-oxido-20 ξ -ethoxy- Δ^5 -pregnene (II) and 3,3-ethylenedioxy-20 ξ -hydroxy-21-acetoxy- Δ^5 -18,20-cyclo-pregnene (IV).

Organisch-chemisches Laboratorium
 der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich