

118. Photochemische Reaktionen

13. Mitteilung¹⁾

Zur photochemischen Umlagerung von 3-Oxo-4,5-oxido-Steroiden in 10(5→4)-abeo-Steroide

(Vorläufige Mitteilung)

von C. Lehmann, K. Schaffner und O. Jeger

(20. III. 62)

Bei der Bestrahlung von gesättigten und β,γ -ungesättigten α -Keto-epoxiden mit ultraviolettem Licht stiessen wir auf eine neuartige, photochemisch induzierte Reaktion, die unter 1,2-Umlagerung des Kohlenstoffgerüsts und Öffnung des Oxidrings zu β -Dicarbonyl-Verbindungen führt. So gelang es z. B., nach dieser Methode aus den diastereomeren 3-Oxo-4,5-oxido-Steroiden I und II bzw. III²⁾ und IV²⁾, ungeachtet der relativen Konfiguration des Oxidrings, die 10(5 → 4)-abeo-Steroide V bzw. VII³⁾ zu gewinnen.

Zur Herstellung der Δ^1 -ungesättigten Epoxide wurde O-Acetyl-1-dehydro-testosteron⁴⁾ mit Benzopersäure in Chloroform-Lösung bei Zimmertemperatur behandelt. Nach längerer Reaktionsdauer konnten neben unverändertem Ausgangsmaterial als einzige kristalline Produkte das 4 β ,5-Oxid I und das 4 α ,5-Oxid II isoliert werden. Die Konfigurationszuteilung der beiden neuen Epoxide folgt aus der Hydrierung derselben mit Palladiumkohle-Katalysator in Benzol-Lösung zu den bekannten gesättigten Verbindungen III bzw. IV²⁾.

Sowohl das ungesättigte 4 β ,5-Oxid I (in Dioxan- und Äthanol-Lösung) wie dessen Diastereomeres II (in Dioxan-Lösung) wurden mit weitgehend monochromatischem Licht der Wellenlänge 254 m μ bestrahlt (vgl. Tabelle). Nachdem dabei die Ausgangsstoffe I und II, nach allerdings sehr unterschiedlichen Reaktionszeiten, vollständig verschwunden waren, konnte in hoher Ausbeute ein neues kristallines Isomeres (V) gefasst werden. Hydrolyse von V in gesättigter methanolischer Kaliumcarbonat-Lösung ergab das 17-Hydroxy-Derivat VI, und Behandlung von V mit Acetanhydrid-Pyridin-Gemisch führte zu einer O, O'-Diacetyl-Verbindung C₂₃H₃₀O₅. Durch Hydrierung des Photoproduktes V in Benzol mit Palladiumkohle-Katalysator erhielt man die Dihydro-Verbindung VII. Letztere liess sich ebenfalls hydrolysieren (zum 17-Hydroxy-Derivat VIII), sowie zu einem Diacetat C₂₃H₃₂O₅ acetylieren.

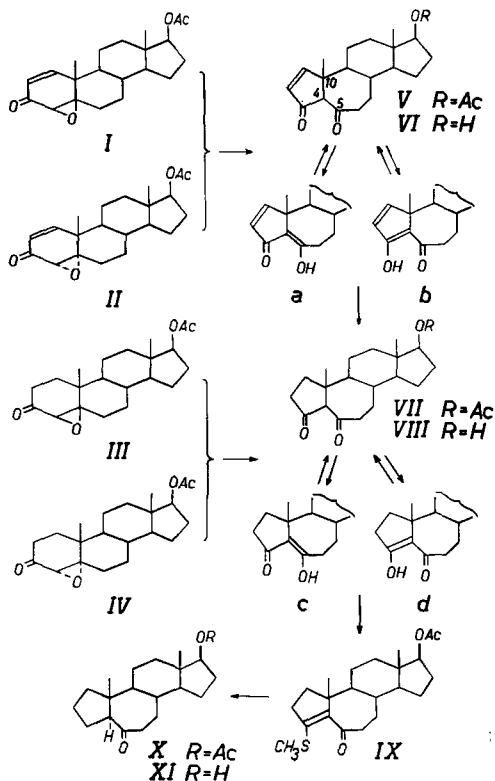
¹⁾ 12. Mitt.: *Helv.* 45, 385 (1962).

²⁾ B. CAMERINO, B. PATELLI & A. VERCELLONE, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 3540 (1956).

³⁾ Steroidverbindungen dieses Gerüsttyps sind kürzlich von Y. MAZUR & M. NUSSIM, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 3911 (1961), aus 4 α -Tosyloxy-5 α -hydroxy-Derivaten hergestellt worden, welche durch Solvolyse in 5-Oxo-10(5→4)-abeo-Steroide umgelagert wurden. Vgl. auch Beispiele der entsprechenden 19-Nor-Gerüstvariante, die durch Kondensation von 3,5,10-Trioxo-5,10-seco-Verbindungen zu 3,5-Dioxo-10(5→4)-abeo-19-nor-Steroiden erhalten wurden, bei L. VELLUZ, G. MULLER, J. MATHIEU & A. POITTEVIN, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* 252, 4084 (1961), und G. MULLER & J. MARTEL, *ibid.* 254, 1103 (1962).

⁴⁾ H. H. INHOFFEN, G. ZÜHLSDORFF & HUANG-MINLON, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 73, 451 (1940).

Andererseits konnte VII auch nach Bestrahlung der Testosteron-oxide III und IV unter den zur photochemischen Umwandlung der ungesättigten Oxide I und II angewandten Reaktionsbedingungen in kristalliner Form gewonnen werden (vgl. Tab.). Zudem gelang es in einem weiteren Versuch, die langsam ablaufende Isomerisierung im Fall des 4 β ,5-Oxids III dadurch wesentlich zu beschleunigen, dass anstelle des monochromatischen Lichts (254 m μ) das volle UV.-Spektrum eines Quecksilber-Hochdruckbrenners verwendet wurde.



Die Strukturen der beiden praktisch vollständig enolisierten Photoprodukte V ($\rightarrow a + b$) und VII ($\rightarrow c + d$) und ihrer Derivate liessen sich aus ihren spektroskopischen Daten herleiten und durch folgende Experimente beweisen. Das β -Dicarbonyl-System wurde charakterisiert durch den stark positiven Ferrichlorid-Test der Verbindungen V, VI, VII und VIII sowie durch die Bildung kristalliner Kupferkomplexe aus V ($\rightarrow C_{42}H_{54}O_8Cu$) und aus VII ($\rightarrow C_{42}H_{58}O_8Cu$). Die Umsetzung von VIII mit Hydrazin ergab ferner ein kristallines Pyrazolderivat ($C_{19}H_{28}ON_2$). Drastische Behandlung mit Alkali spaltete VIII zu einer Ketosäure, die in Form ihres öligen Methylesters [$\nu = 1730$ (Ester), 1695 cm^{-1} (Siebenringketon)] gefasst wurde. Letzterer lieferte ein kristallines 2,4-Dinitrophenylhydrazon $C_{26}H_{36}O_7N_4$. Die Struktur der Photoprodukte V und VII, und insbesondere die Konfiguration des Kohlenstoffatoms 10 wurden dadurch bewiesen, dass aus VII der Thioläther IX hergestellt

und dieser mittels RANEY-Nickel reduktiv zum gesättigten Acetoxy-keton X entschweifelt wurde. Letzteres ergab bei der Hydrolyse das kürzlich von MAZUR & NUSSIM³⁾ beschriebene Hydroxy-keton XI.

UV.-Bestrahlungsversuche mit den 3-Oxo-4,5-oxido-Steroiden I-IV

Ausgangsstoff	Lösungsmittel	Molare Konzentration	Lichtquelle	Bestrahlungsdauer	Produkte
I	Dioxan	0,029	a)	40 Std.	kein I ^{c)} 80% V ^{d)} ca. 95% V ^{e)}
I	C ₂ H ₅ OH	0,010	a)	8 Std.	kein I ^{c)} ca. 74% V ^{e)}
II	Dioxan	0,011	a)	2 Std.	kein II ^{c)} 34% V ^{d)} ca. 60% V ^{e)}
III	Dioxan	0,029	a)	54 Std.	III ^{c)} ca. 25% VII ^{e)}
III	Dioxan	0,013	b)	2 Std.	kein III ^{c)} ca. 45% VII ^{e)}
III	C ₂ H ₅ OH	0,010	a)	64 Std.	III ^{c)} ca. 68% VII ^{e)}
IV	Dioxan	0,029	a)	10 Std.	IV ^{c)} ca. 28% VII ^{e)}

a) Niederdruckbrenner NK 6/20, QUARZLAMPEN GMBH., Hanau (weitgehend monochromatisches Licht von 254 m μ).
 b) Hochdruckbrenner Q 81, QUARZLAMPEN GMBH., Hanau (volles UV.-Spektrum).
 c) Geprüft im Dünnschichtchromatogramm.
 d) In reiner kristalliner Form isoliert.
 e) Berechnet auf Grund des UV.-Spektrums des Rohproduktes.

Zurzeit werden die Anwendungsmöglichkeiten der photochemisch induzierten Isomerisierung von Keto-epoxiden sowie Umwandlungen anderer Epoxide unter den gleichen Reaktionsbedingungen untersucht.

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

Physikalische Eigenschaften der Produkte: Die NMR.-Spektren wurden von Frl. Dr. D. MEUCHE und Herrn A. WALSER in CDCl₃-Lösung auf einem VARIAN-Spektrographen, Mod. A-60, bei 60 Megahertz und einer Feldänderungsgeschwindigkeit von 1 Hz/s gemessen. Die Lage der Signale ist in δ -Werten (ppm) mit internem Tetramethylsilan ($\delta = 0$) als Bezugssignal angegeben. Abkürzungen für die Signale: *s* (Singlett), *d* (Doublett), *b* (breites, nicht strukturiertes Signal); die durch elektronische Integration ermittelte auf- bzw. abgerundete Protonenzahl wird in Klammern angefügt.

Die nicht korrigierten Smp. wurden in einer evakuierten Kapillare im Ölbad bestimmt. Die spez. Drehungen wurden in Chloroform-Lösung im 1-dm-Rohr gemessen. Die pK_{MCS}-Bestimmungen und die Molekulargewichtsbestimmung wurden unter Herrn PD Dr. W. SIMON, und die Analysen im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung W. MANSER) ausgeführt.

3-Oxo-4 β ,5-oxido-17 β -acetoxy- Δ^1 -androgen (I). Smp. 144–145° [α]_D = +250° (*c* = 1,02). UV.-Spektrum (C₂H₅OH): λ_{max} = 232 m μ (log ϵ = 3,96). IR.-Spektrum (CHCl₃): ν = 1725, 1680, 1623, 1255 cm⁻¹. NMR.-Spektrum (16%): δ = 0,85/s (3) CH₃-18; 1,33/s (3) CH₃-19; 2,03/s (3) 17-OCOCH₃; 3,21/d/J = 2 Hz (1) CH-4⁵); 4,60/b (1) CH-17; 5,83/2d/J = 2, 11 Hz (1) CH-2⁵); 6,54/d/J = 11 Hz (1) CH-1.

C₂₁H₂₈O₄ Ber. C 73,22 H 8,19% Gef. C 72,94 H 8,00%

3-Oxo-4 α ,5-oxido-17 β -acetoxy- Δ^1 -androgen (II). Smp. 139–141°. [α]_D = -104° (*c* = 1,0). UV.-Spektrum (C₂H₅OH): λ_{max} = 227,5 m μ (log ϵ = 4,02). IR.-Spektrum (CHCl₃): ν = 1722, 1677, 1612, 1256 cm⁻¹. NMR.-Spektrum (7%): δ = 0,87/s (3) CH₃-18; 1,20/s (3) CH₃-19; 2,06/s (3) 17-OCOCH₃; 3,31/d/J = 2 Hz (1) CH-4⁵); ca. 4,65/b (1) CH-17; 5,82/2d/J = 2, 10,75 Hz (1) CH-2⁵); 6,75/d/J = 10,75 Hz (1) CH-1.

C₂₁H₂₈O₄ Ber. C 73,22 H 8,19% Gef. C 73,18 H 8,16%

3-Oxo-4 β ,5-oxido-17 β -acetoxy-androstan (III) [Hydrierungsprodukt von I]. Smp. 153–155°. [α]_D = +131° (*c* = 1,85). UV.-Spektrum (C₂H₅OH): Endabsorption bei 210 m μ (log ϵ = 3,36). IR.-Spektrum (CHCl₃): ν = 1725, ca. 1705 (Schulter), 1260 cm⁻¹. Lit.²⁾: Smp. 155–157°, [α]_D = +130° (CHCl₃).

3-Oxo-4 α ,5-oxido-17 β -acetoxy-androstan (IV) [Hydrierungsprodukt von II]. Smp. 164–165°. [α]_D = -68° (*c* = 0,64). UV.-Spektrum (C₂H₅OH): Endabsorption bei 210 m μ (log ϵ = 3,49). IR.-Spektrum (CHCl₃): ν = 1715, ca. 1700 (Schulter), 1268 cm⁻¹. Lit.²⁾: Smp. 172–173°, [α]_D = -62° (CHCl₃).

3,5-Dioxo-17 β -acetoxy- Δ^1 -10(5 \rightarrow 4)-abeo-androgen (V). Smp. 171–172°. [α]_D = +98° (*c* = 0,65). UV.-Spektrum (C₂H₅OH): λ_{max} = 239, 311 m μ (log ϵ = 3,96; 3,87). IR.-Spektrum: ν = 1730, 1670, 1618, 1260 cm⁻¹ (CHCl₃); ν = 1730, 1658, 1609, 1258 cm⁻¹ (Nujol). NMR.-Spektrum (13%): δ = 0,85/s (3) CH₃-18; 1,26/s (3) CH₃-19; 2,03/s (3) 17-OCOCH₃; 4,57/b (1) CH-17; 6,20/d/J = 6 Hz (1) CH-2; 7,34/d/J = 6 Hz (1) CH-1; ca. 12–13/sehr flach (1) enolisches OH.

C₂₁H₂₈O₄ Ber. C 73,22 H 8,19% Gef. 73,23 H 8,15%

3,5-Dioxo-17 β -hydroxy- Δ^1 -10(5 \rightarrow 4)-abeo-androgen (VI). Smp. 155–156°. [α]_D = +107° (*c* = 1,0). UV.-Spektrum: λ_{max} = 240, 311 m μ (log ϵ = 3,91, 3,82; C₂H₅OH); λ_{max} = 224, 231, 249, 344 m μ (log ϵ = 3,95; 3,91; 3,69; 3,93; 0,01N NaOH/C₂H₅OH). IR.-Spektrum (Nujol): ν = 3560, 1671, 1614 cm⁻¹. pK_{MCS} ca. 11,5 (keine Stufe).

C₁₉H₂₆O₃ Ber. C 75,46 H 8,67% Gef. C 75,31 H 8,79%

O,O-Diacetyl-Derivat von VI. Smp. 120–121°. [α]_D = +103° (*c* = 0,91). UV.-Spektrum (C₂H₅OH): λ_{max} = 248 m μ (log ϵ = 3,94). IR.-Spektrum (CHCl₃): ν = 1755, 1722, 1703, 1649, 1595, 1255, 1165 cm⁻¹. NMR.-Spektrum (10%): δ = 0,86/s (3) CH₃-18; 1,34/s (3) CH₃-19; 2,03/s (3) 17-OCOCH₃; 2,26/s (3) enol.-OCOCH₃; 4,57/b (1) CH-17; 6,12/d/J = 6 Hz (1) CH-2; 7,50/d/J = 6 Hz (1) CH-1.

C₂₃H₃₀O₅ Ber. C 71,48 H 7,82% Gef. C 71,55 H 7,90%

3,5-Dioxo-17 β -acetoxy-10(5 \rightarrow 4)-abeo-androstan (VII). Smp. 154–156°. [α]_D = +47° (*c* = 0,72). UV.-Spektrum (C₂H₅OH): λ_{max} = 291 m μ (log ϵ = 3,96). IR.-Spektrum (CHCl₃): ν = 1721, 1641, 1608, 1255 cm⁻¹. NMR.-Spektrum (9%): δ = 0,85/s (3) CH₃-18; 1,14/s (3) CH₃-19; 2,05/s (3) 17-OCOCH₃; 4,60/b (1) CH-17; ca. 13,45/b (1) enolisches OH.

C₂₁H₃₀O₄ Ber. C 72,80 H 8,73% Gef. C 72,52 H 8,46%

3,5-Dioxo-17 β -hydroxy-10(5 \rightarrow 4)-abeo-androstan (VIII). Smp. 136–138°, [α]_D = +57° (*c* = 0,71). UV.-Spektrum: λ_{max} = 291 m μ (log ϵ = 4,01; C₂H₅OH); λ_{max} = 313 m μ (log ϵ = 4,08;

⁵⁾ Die «long-range» Kopplung der Protonen an C-2 und C-4 von 2 Hz in den ungesättigten Ketoepoxiden I und II besitzt eine Parallele in einer ähnlichen Kopplung der α - und α' -Protonen in gekreuzt konjugierten, in *p*-Stellung asymmetrisch substituierten Cyclohexadienon-Verbindungen (unveröffentlichte Ergebnisse unseres Laboratoriums). Das Auftreten solcher Kopplungen der α - und α' - bzw. β - und β' -Protonen an solchen Cyclohexadienonen wurde auch von Herrn Dr. W. von PHILIPSBORN, Universität Zürich, beobachtet, dem wir für diese Privatmitteilung bestens danken.

0,01 N NaOH/C₂H₅OH). IR.-Spektrum (CHCl₃): $\nu = 3605, 1640, 1605 \text{ cm}^{-1}$. pK_{MCS}^* ca. 11,5 (keine Stufe).

C₁₉H₂₈O₃ Ber. C 74,96 H 9,27% Gef. C 74,94 H 9,23%

O,O-Diacetyl-Derivat von VIII. Smp. 147–149°. $[\alpha]_{\text{D}} = -10^\circ$ ($c = 1,0$). UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max}} = 254 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,87$). IR.-Spektrum (CHCl₃): $\nu = 1745, 1720, 1638, 1255, 1160 \text{ cm}^{-1}$. NMR.-Spektrum (14%): $\delta = 0,86/s$ (3) CH₃-18; 1,23/s (3) CH₃-19; 2,05/s (3) 17-OCOCH₃; 2,21/s (3) *enol*.-OCOCH₃; 4,62/b (1) CH-17.

C₂₃H₃₂O₅ Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 70,77 H 8,16%

Kupferkomplex von V. Zers. bei 300–310°. UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max}} = 246, 332 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,31; 4,14$). IR.-Spektrum (CHCl₃): $\nu = 1721, 1595, 1565, 1498, 1260 \text{ cm}^{-1}$.

C₄₂H₅₄O₈Cu Ber. C 67,22 H 7,25 Cu 8,47% Gef. C 67,31 H 7,28 Cu 8,66%

Kupferkomplex von VII. Zers. bei 300–310°. UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max}} = 259, 310 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,95; 4,33$). IR.-Spektrum (CHCl₃): $\nu = 1720, 1578, 1475, 1260 \text{ cm}^{-1}$.

C₄₂H₅₈O₈Cu Ber. C 66,86 H 7,75 Cu 8,42% Gef. C 66,78 H 7,72 Cu 8,46%

Pyrazolderivat von VIII. Smp. 152–155°. $[\alpha]_{\text{D}} = +57^\circ$ ($c = 0,52$). UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max}} = 227 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,74$). IR.-Spektrum (CHCl₃): $\nu = 3630, 3460, 1635$ (schwach) cm^{-1} . NMR.-Spektrum (8%): $\delta = 0,81/s$ (3) CH-18; 1,12/s (3) CH-19; ca. 3,6/b (1) CH-17; ca. 5,9/b (2) 17-OH + NH; 3,46/s (1) Methanol-Verunreinigung. $\text{pK}_{\text{MCS}}^* = \text{ca. } 3,25$ (keine Stufe). Molekulargewicht: Ber. 311,11 Gef. 348.

C₁₉H₂₈ON₂, 1/3 CH₃OH Ber. C 74,65 H 9,50 N 9,01% Gef. C 74,69 H 9,54 N 8,91%

Spaltsäure-methylester aus VIII. Ölig. IR.-Spektrum (CHCl₃): $\nu = 3680, 1730, 1695 \text{ cm}^{-1}$. – 2,4-Dinitrophenylhydrazon: Smp. 196–198°.

C₂₈H₃₆O₇N₄ Ber. C 60,45 H 7,02% Gef. C 60,35 H 7,09%

Thioläther IX. Smp. 166–167°. $[\alpha]_{\text{D}} = +124^\circ$ ($c = 0,67$). UV.-Spektrum (C₂H₅OH): $\lambda_{\text{max}} = 319 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,02$). IR.-Spektrum (CHCl₃): $\nu = 1720, 1624, 1255 \text{ cm}^{-1}$.

C₂₂H₃₂O₃S Ber. C 70,18 H 8,57% Gef. C 70,04 H 8,69%

5-Oxo-17 β -acetoxy-4 α -10(5 \rightarrow 4)-abeo-androstan (X). Smp. 114–115°. $[\alpha]_{\text{D}} = +115^\circ$ ($c = 0,67$). IR.-Spektrum (CHCl₃): $\nu = 1723, 1692, 1255 \text{ cm}^{-1}$.

C₂₁H₃₂O₃ Ber. C 75,86 H 9,70% Gef. 75,57 H 9,50%

5-Oxo-17 β -hydroxy-4 α -10(5 \rightarrow 4)-abeo-androstan (XI). Smp. 160–161°. $[\alpha]_{\text{D}} = +141^\circ$ ($c = 0,61$). IR.-Spektrum (CHCl₃): $\nu = 3630, 1690 \text{ cm}^{-1}$. Die Verbindung wurde mittels Mischprobe und Vergleich der IR-Spektren mit dem von MAZUR & NUSSIM hergestellten Hydroxy-keton XI (Lit.: Smp. 162–163°, $[\alpha]_{\text{D}} = +155^\circ$)⁶⁾ identifiziert.

C₁₉H₃₀O₂ Ber. C 78,57 H 10,41% Gef. C 78,55 H 10,47%

SUMMARY

The photochemical isomerisation of saturated and Δ^1 -unsaturated 3-oxo-4,5-oxido steroids to 3,5-dioxo-10(5 \rightarrow 4)-abeo compounds is described.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

⁶⁾ Vgl. Y. MAZUR & M. NUSSIM, *loc. cit.*³⁾. Herrn Dr. Y. MAZUR, The WEIZMAN Institute of Science, Rehovoth, Israel, danken wir für die Überlassung einer Substanzprobe von XI zu Vergleichszwecken.