

30. Photochemische Reaktionen

19. Mitteilung¹⁾

Die UV.-Bestrahlung von 3-Oxo-10 β -hydroxy-17 β -acetoxy- $\Delta^{1,4}$ -östradien

von C. Ganter, R. Warszawski, H. Wehrli, K. Schaffner und O. Jeger

(7. XII. 62)

In einer früheren Mitteilung²⁾ hatten wir den photochemischen Zerfall von 3-Oxo-10 β ,17 β -diacetoxy- $\Delta^{1,4}$ -östradien (**1**)³⁾ zu 17-O-Acetyl-östradiol (**3**; ca. 38%)⁴⁾ bei der Bestrahlung in Dioxanlösung mit praktisch monochromatischem Licht der Wellenlänge 2537 Å beschrieben. Anschliessend an diese Arbeit wurde auch das durch partielle Hydrolyse von **1** zugängliche 10 β -Hydroxy-Derivat **2**³⁾ unter den gleichen Reaktionsbedingungen bestrahlt. Aus dem dabei anfallenden Gemisch konnten chromatographisch zwei kristalline Produkte abgetrennt werden. Nebst dem hier in kleinerem Ausmass (ca. 8%) isolierbaren 17-O-Acetyl-östradiol (**3**) wurde zusätzlich in ca. 27-proz. Ausbeute ein Isomeres des Ausgangsproduktes [**4**; $\nu_{max} = 1730\text{--}1700$ (breit), 1640 (Schulter), 1580, 1250 cm^{-1} ; $\lambda_{max} = 216, 242 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,00, 3,79$ ⁵⁾] isoliert⁶⁾.

Das NMR.-Spektrum dieses neuen Photoproduktes ist insbesondere dadurch gekennzeichnet, dass deutlich zwei Doublett-Paare auftreten, deren Kopplungskonstanten für die Protonen eines in γ -Stellung dialkylierten α,β -ungesättigten Cyclopentenons charakteristisch sind. So können die Doublett-Signale bei $\delta = 1,83$ und 3,48 ($J = 19 \text{ Hz}$) einer der Carbonylgruppe benachbarten Methylengruppe und diejenigen bei $\delta = 6,10$ und 7,88 ($J = 6 \text{ Hz}$) den α - bzw. β -ständigen Vinylprotonen zugeordnet werden. Das Photoprodukt **4** bildete ein Mono-2,4-dinitrophenylhydrazon. Ferner ergab die katalytische Hydrierung von **4** ein gesättigtes Acetoxy-diketon **5**, das alkalisch zum 17 β -Hydroxy-Derivat **6** hydrolysiert wurde. Das IR.-Spektrum dieses Hydroxy-diketons weist für fünf- und sechsgliedrige Ringketone typische Banden bei 1742 und 1705 cm^{-1} auf. Diese Befunde gaben Anlass zur Vermutung, dass dem Photoisomeren von **2** die Struktur **4** zukomme. Der Beweis für die Richtigkeit dieser Strukturformel ergab sich schliesslich durch die Verknüpfung von **4** mit dem bereits bekannten ungesättigten Hydroxy-keton **7**). Zu diesem Zweck wurde **7**

¹⁾ 18. Mitt.: Helv. 46, 307 (1963).

²⁾ R. WARSZAWSKI, K. SCHAFFNER & O. JEGER, Helv. 43, 500 (1960).

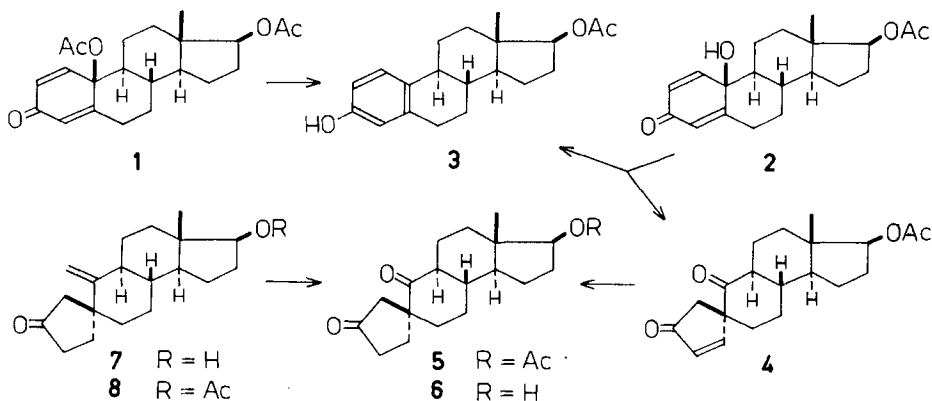
³⁾ E. HECKER, Chem. Ber. 92, 1386 (1959); zur Konfiguration von C-10 vgl. ²⁾.

⁴⁾ K. MIESCHER & C. SCHOLZ, Helv. 20, 263 (1937).

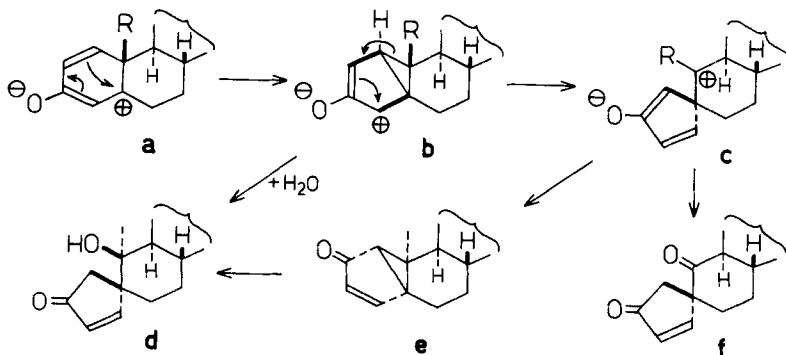
⁵⁾ Das ungewöhnliche UV.-Spektrum von **4** dürfte auf eine teilweise Überlappung der π -Orbitale der Doppelbindung und der gesättigten Ketogruppe zurückzuführen sein. Für ähnliche Fälle vgl. z.B. P. WIELAND, K. HEUSLER, H. UEBERWASSER & A. WETTSTEIN, Helv. 41, 74 (1958), sowie ⁶⁾ und die dort zitierten Literaturstellen.

⁶⁾ Analoge Resultate bei der UV.-Bestrahlung von 3-Oxo-10 β -hydroxy- $\Delta^{1,4}$ -Steroiden wurden auch von Dr. A. M. GOLD, Columbia University, New York, erzielt, dem wir für diese Privatmitteilung bestens danken.

zum O-Acetyl-Derivat **8** acetyliert und dieses ozonisiert. Das dabei entstandene Produkt war mit dem Acetoxy-diketeton **5** identisch.



Die lichtinduzierte Isomerisierung des *p*-Chinol-Derivates **2** in Dioxanlösung stellt eine bemerkenswerte Ergänzung der Resultate dar, die bei der UV.-Bestrahlung von O-Acetyl-1-dehydrotestosteron erhalten worden sind. Letzteres wird in Dioxanlösung bei der Einstrahlung von Licht der Wellenlänge 2537 Å vorwiegend (ca. 62%) zu Keton **A₃** (vgl. **e**) isomerisiert⁸⁾. Die Verbindung **2** hingegen erfährt unter den gleichen Reaktionsbedingungen eine Umlagerung in das Isomere eines spirocyclischen Strukturtypus (vgl. **f**). Die Ausbildung des gleichen spirocyclischen Strukturtypus ist auch bei der UV.-Bestrahlung von O-Acetyl-1-dehydrotestosteron in essigsaurer Lösung sowie bei der säurekatalysierten Dunkelreaktion von Keton **A₃** beobachtet worden (vgl. **d**)⁷⁾. Anlässlich der Besprechung⁷⁾ der möglichen Mechanismen der lichtinduzierten Reaktion von O-Acetyl-1-dehydrotestosteron in essigsaurer Lösung wurde eine Variante zur Diskussion gestellt, die nach dem Schema **a** → **b** → **d** (R = CH₃) abläuft, in welchem das Zwitterion **b** (R = CH₃) strukturell einer postulierten kationischen Zwischenstufe des säurekatalysierten Übergangs **e** → **d** entspricht. Zur mechanistischen Deutung der photochemischen Bildung von Keton **A₃** (vgl. **e**) aus O-Acetyl-1-dehydrotestosteron in Abwesenheit eines polaren Lösungsmittel wurde gleichzeitig das Schema **a** → **b** (R = CH₃) um die Zwischenstufe **c** (R = CH₃) erweitert. Der Versuch ist nun naheliegend, diese Hypothese über die photochemische Umformung des Dienon-Chromophors von O-Acetyl-1-dehydrotestosteron auch auf die lichtkatalysierte Isomerisierung von **2** zu **4** zu über-



⁷⁾ C. GANTER, E. C. UTZINGER, K. SCHAFFNER, D. ARIGONI & O. JEGER, *Helv.* **45**, 2403 (1962).

⁸⁾ H. DUTLER, C. GANTER, H. RYF, E. C. UTZINGER, K. WEINBERG, K. SCHAFFNER, D. ARIGONI & O. JEGER, *Helv.* **45**, 2346 (1962).

tragen ($\mathbf{a} \rightarrow \mathbf{b} \rightarrow \mathbf{c}$; $R = OH$), wobei sich die Bildung des Diketons **4** (vgl. **f**) zwanglos durch die Stabilisierung der zwitterionischen Zwischenstufe **c** ($R = OH$) mit kationischem Carbinol-Kohlenstoffatom erklären lässt.

Zur Ausführung dieser Arbeit standen uns Mittel des SCHWEIZ. NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG (Projekt Nr. 2266) zur Verfügung.

Experimenteller Teil

Die NMR.-Spektren wurden in $CDCl_3$ -Lösung mit einem VARIAN-Spektrographen, Modell A-60, bei 60 Megahertz und einer Feldänderungsgeschwindigkeit von 1 Hz/s aufgenommen. Die Lage der Signale ist in δ -Werten (ppm) angegeben, bezogen auf internes Tetramethylsilan ($\delta = 0$). Zur Charakterisierung der Signale werden folgende Abkürzungen verwendet: *s* (Singlett), *d* (Doublett), *b* (breites, nicht strukturiertes Signal); die in Klammern angefügten Zahlen betreffen die durch elektronische Integration ermittelte, auf- bzw. abgerundete Protonenzahl. Die UV.-Spektren wurden in C_2H_5OH und die IR.-Spektren, falls nicht anders erwähnt, in $CHCl_3$ gemessen.

Die Smp. sind nicht korrigiert und wurden in evakuierten Kapillaren im Ölbad bestimmt. Die spez. Drehungen wurden im 1-dm-Rohr in $CHCl_3$ gemessen, falls nicht anders erwähnt. Wenn nicht näher beschrieben, wurde wie folgt aufgearbeitet: Aufnahme des Reaktionsgemisches in Äther, Waschen der organischen Phase mit Wasser bis zum Neutralpunkt und Eindampfen der über wasserfreiem Na_2SO_4 getrockneten Ätherlösung im Rotationsverdampfer. Für die Chromatogramme wurde neutrales Al_2O_3 (Akt. III) verwendet.

UV.-Bestrahlung von 3-Oxo-10 β -hydroxy-17 β -acetoxy- $\Delta^{1,4}$ -östradien (2)⁸. Eine Lösung von 1,2 g Substanz in 100 ml Dioxan wurde 12 Std. mit einem eingetauchten Hg-Niederdruckbrenner NK 6/20 (QUARZLAMPEN GMBH, Hanau) bei Zimmertemperatur bestrahlt. Nach dem Eindampfen der Lösung im Vakuum wurde der ölige Rückstand an 42 g Al_2O_3 chromatographiert. Mit Benzol und Benzol-Äther-(9:1)-Gemisch erhielt man 320 mg kristallines 3,10-Dioxo-17 β -acetoxy- $\Delta^{1,4}$ -10 \rightarrow 5)-abeo-19-nor-5 α -androgen (**4**); Smp. 163–164° nach zweimaliger Kristallisation aus Methylchlorid-Petroläther. $[\alpha]_D = -147^\circ$ ($c = 1,0$). UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 216, 242 m\mu$ ($\log \epsilon = 4,00, 3,79$). IR.-Spektrum: $\nu_{max} = 1730$ –1700 (breit), 1640 (Schulter), 1580, 1250 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (15%): $\delta = 0,83/s$ (3) CH_3 -18; 2,07/s (3) 17- $OCOCH_3$; 1,83 + 3,48/2*d*/J = 19 Hz (1+1) CH_2 -4; ca. 4,65/*b* (1) CH-17; 6,10/*d*/J = 6 Hz (1) CH-2; 7,88/*d*/J = 6 Hz (1) CH-1.

$C_{20}H_{26}O_4$ Ber. C 72,70 H 7,93% Gef. C 72,60 H 7,73%

Aus den späteren Benzol-Äther-(9:1)-Fraktionen wurden 97 mg Kristalle isoliert, die nach Umlösen aus Methanol-Wasser bei 207–208° schmolzen und mittels Mischprobe und Vergleich der UV.- und IR.-Spektren als 17-O-Acetyl-östradiol (**3**)⁴ identifiziert wurden.

Mono-2,4-dinitrophenylhydrazon von 4. Nach dreimaligem Umlösen aus Methylchlorid-Methanol erhielt man rote Kristalle vom Smp. 162–163°. UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 222, 259, 380 m\mu$ $\log \epsilon = 4,17; 4,16; 4,45$. IR.-Spektrum: $\nu_{max} = 3300, 1730$ –1700 (breit), 1620, 1595, 1510, 1250 cm^{-1} .

$C_{26}H_{30}O_7N_4$ Ber. C 61,17 H 5,92% Gef. C 61,13 H 6,03%

3-Oxo-17 β -acetoxy- $\Delta^{10,19}$ -1(10 \rightarrow 5)-abeo-5 α -androgen (8). 68 mg 3-Oxo-17 β -hydroxy- $\Delta^{10,19}$ -1(10 \rightarrow 5)-abeo-5 α -androgen (**7**)⁷ wurden in je 0,7 ml Acetanhydrid und Pyridin 6 Std. bei Zimmertemperatur acetyliert. Nach Zugabe von 1 ml Methanol wurde die Reaktionslösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Benzollösung durch Al_2O_3 filtriert. Man erhielt 78 mg Kristalle, die nach dreimaligem Umlösen aus Aceton-Hexan bei 126° schmolzen (49 mg). $[\alpha]_D = -112^\circ$ ($c = 0,78$). IR.-Spektrum: $\nu_{max} = 1738$ –1720 (breit), 1638, 1262, 903 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (10%): $\delta = 0,82/s$ (3) CH_3 -18; 2,06/s (3) 17- $OCOCH_3$; 2,63/*d*/J = 18 Hz (1) CH(H)-4; ca. 4,65/*b* (1) CH-17; 4,63 + 4,77/2*s* (1+1) CH_2 -19.

$C_{21}H_{30}O_3$ Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 76,34 H 9,18%

3,10-Dioxo-17 β -acetoxy-1(10 \rightarrow 5)-abeo-19-nor-5 α -androgen (5). – a) Aus 3,10-Dioxo-17 β -acetoxy- $\Delta^{1,4}$ -1(10 \rightarrow 5)-abeo-19-nor-5 α -androgen (**4**). 90 mg Substanz wurden in 10 ml Äthanol mit 100 mg Pd-Kohle hydriert. H_2 -Aufnahme: 0,94 Mol nach 1 Std. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde im Vakuum eingedampft und in Chloroformlösung durch Al_2O_3 filtriert. Man erhielt quantitativ Kristalle, die nach dreifachem Umlösen aus Methylchlorid-Petroläther bei 172–173° schmolzen. $[\alpha]_D = +17^\circ$ ($c = 0,78$). IR.-Spektrum: $\nu_{max} = 1739$ –1706 (breit), 1257 cm^{-1} . NMR.-

Spektrum (10%): $\delta = 0,79/s$ (3) CH_3 -18; $1,79 + 3,04/2d/J = 18$ Hz (1+1) CH_2 -4; $2,03/s$ (3) 17-OCOCH_3 ; ca. $4,65/b$ (1) CH -17.

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4$ Ber. C 72,26 H 8,49% Gef. C 72,28 H 8,51%

b) Aus 3-Oxo-17 β -acetoxy- $\Delta^{10,19}$ -7(10 \rightarrow 5)-abeo-5 α -androsten (8). 100 mg Substanz wurden in 20 ml Essigester 15 Min. bei -75° ozonisiert. Die tiefblaue Lösung liess man auf Zimmertemperatur erwärmen und dampfte sie im Vakuum auf $1/2$ Vol. ein. Nach Zugabe von 20 ml Wasser wurde das Gemisch $1\frac{1}{2}$ Std. auf Siedetemperatur erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 96 mg Rohprodukt, das in Benzollösung durch Al_2O_3 filtriert wurde. Nach zweimaliger Kristallisation des anfallenden Präparates aus Aceton-Hexan betrug der Smp. $172\text{--}172,5^\circ$. Nach Misch-Smp., Vergleich der IR.-Spektren und Dünnschichtchromatogramm auf Kieselgel G «MERCK» [Fließmittel: Aceton-Hexan-(1:4)] handelte es sich um die unter a) erhaltene Verbindung 5.

3,10-Dioxo-17 β -hydroxy-7(10 \rightarrow 5)-abeo-19-nor-5 α -androstan (6). 1-stdg. Behandlung von 91 mg der Verbindung 5 in 5 ml siedender 5-proz. methanolischer KOH-Lösung lieferte 82 mg Kristalle; Smp. $225\text{--}227^\circ$ nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton-Petroläther. $[\alpha]_D^{25} = +24^\circ$ ($c = 0,54$). IR.-Spektrum: $\nu_{\text{max}} = 3630, 1742, 1705$ cm^{-1} .

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3$ Ber. C 74,44 H 9,03% Gef. C 74,68 H 9,23%

Die Analysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung W. MANSER) ausgeführt. Frl. Dr. D. MEUCHE und die Herren A. WALSER und CHR. CHYLEWSKI besorgten die Aufnahme der NMR.-Spektren, Herr R. DOHNER die Aufnahme der IR.-Spektren.

SUMMARY

The irradiation of 3-oxo-10 β -hydroxy-17 β -acetoxy- $\Delta^{1,4}$ -estradiene (2) in dioxane solution with predominantly monochromatic light (2537 Å) yields a mixture of 17-O-acetyl-estradiol (3) and the diketone 4. The latter is structurally related to products previously obtained by irradiation of O-acetyl-1-dehydro-testosterone.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

31. Lokalisierung der HO-Gruppe im Discretin

von Franz Bernoulli, Horst Linde und Kuno Meyer

(7. XII. 62)

Vor kurzem isolierte SCHMUTZ¹⁾ aus der Rinde von *Xylopija discreta* (L. FIL.) SPRAGUE et HUTCHINS., einem Baum aus der Familie der *Anonaceen*, der im nördlichen Teil von Südamerika beheimatet ist, die 5 Alkaloide Xylopin, Xylopinin, Discretin, Discretinin und Discretamin. Xylopin gehört zum Aporphin-Typus, die andern 4 Alkaloide sind der Tetrahydroprotoberberin-Reihe zuzurechnen.

Discretin besitzt die Summenformel $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}$, enthält 3 Methoxylgruppen und 1 phenolische HO-Gruppe und gab bei der Methylierung (–)-Norcoralydin (I)¹⁾, womit seine Struktur – mit Ausnahme der Stellung des phenolischen Hydroxyls – festgelegt war. Die Aufklärung dieses restlichen strukturellen Details ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

¹⁾ J. SCHMUTZ, Helv. 42, 335 (1959).