

69. Photochemische Reaktionen

26. Mitteilung [1]¹⁾

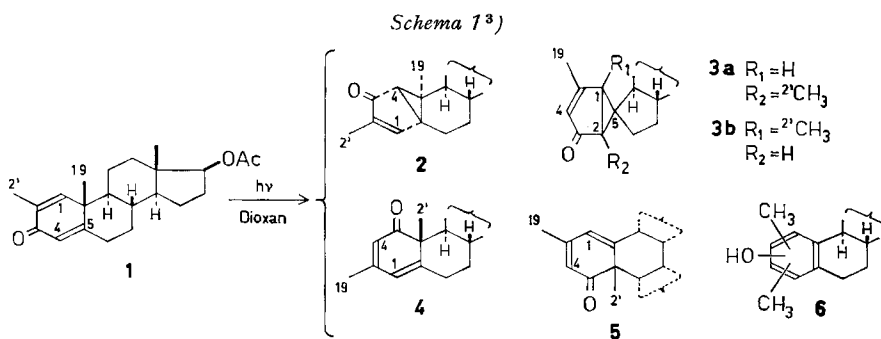
Zur UV.-Bestrahlung von O-Acetyl-1-dehydro-2-methyl-testosteron

(Vorläufige Mitteilung)

von C. Ganter [2], F. Greuter, D. Kägi, K. Schaffner und O. Jeger

(31. I. 64)

In den Rahmen unserer Untersuchungen, die den Einfluss von Substituenten am chromophoren System von gekreuzt konjugierten Ring-A-Dienonen der Steroidreihe auf deren photochemische Umsetzungen betreffen, wurde auch O-Acetyl-1-dehydro-2-methyl-testosteron (**1**) [3] einbezogen [4]. Die 1½stündige Bestrahlung einer 1-proz. Dioxanlösung dieser Verbindung bei Zimmertemperatur mit dem vollen Licht eines Quecksilber-Hochdruckbrenners²⁾ lieferte ein komplexes Produktengemisch, aus welchem bisher nebst 11% Ausgangsmaterial 4 ketonische und 1 phenolisches Isomeres isoliert werden konnten (vgl. Schema 1):



1. Keton **2** [Ausbeute 4%; $\lambda_{max} = 269$ (Schulter), 238 m μ , $\log \epsilon = 3,40, 3,73$; $\nu_{max} = 1724, 1686, 1632, 1609, 1260$ cm⁻¹; $\delta = 1,15/s$ CH₃-19, 1,71/d/J_{1,2'} = 1,3 Hz CH₃-2', 1,89/breites s CH-4, 6,86/b CH-1³⁾].

Die Konstitution von **2** konnte durch folgende Partialsynthese des aus **2** zugänglichen 17-Desacetyl-dihydroproduktes **8** bewiesen werden (Schema 2). Das aus dem Keton **10** [5] bereitete 2-Äthoxalylderivat wurde mit Methyljodid in Gegenwart von Kaliumcarbonat methyliert. Durch basenkatalysierte Spaltung des resultierenden 2-Methyl-2-äthoxalyl-ketons erhält man den Keto-alkohol **8**, der auch aus dem Photoisomeren **2** durch katalytische Hydrierung (\rightarrow **7**) und anschließende alkalische Hydrolyse zugänglich war. Acetylierung von **8** führte zum Keto-acetat **9**, das mit **7** nicht identisch ist. Modellbetrachtungen lassen die katalytische Wasserstoffanlagerung von der konvexen (β -)Seite an das Bicyclo[3.1.0]hexen-System von **2** und unter alkalischen Bedingungen eine Isomerisierung der Methylgruppe 2' von der α - (**7**) zur β -ständigen Lage (**8**) erwarten.

¹⁾ Die Ziffern in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, Seite 631.

²⁾ Biosol A, PHILIPS, 250 Watt.

³⁾ Die Numerierung der Kohlenstoffatome in den Formeln **2-5** nimmt auf die Identität der betreffenden Atome mit denjenigen des Ausgangsdienons **1** Bezug, wie sie aus den im Reaktionsschema 3 postulierten Umlagerungen hervorgeht.

2. *Keton 3* [Ausbeute 14%; $\lambda_{max} = 271, 242 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,54, 3,67$; $\nu_{max} = 1727, 1693$ (Schulter), $1681, 1613, 1262 \text{ cm}^{-1}$; $\delta = 1,47/s \text{ CH}_3\text{-2}'$, $2,03/s \text{ 17-OCOCH}_3$, $2,09/d/J_{4,19} \sim 1 \text{ Hz CH}_3\text{-19}$, $5,39/b \text{ CH-4}$].

Die katalytische Hydrierung von **3** führte zum gesättigten Dihydroprodukt **11** [$\lambda_{max} = 220 \text{ m}\mu$ $\log \epsilon = 3,67$; $\nu_{max} = 1705\text{--}1725$ (breit), 1257 cm^{-1} ; $\delta = 1,17/d/J = 6,5 \text{ Hz CH}_3\text{-19}$, $1,35/s \text{ CH}_3\text{-2}'$]. Die spektroskopischen Daten der Verbindungen **3** und **11** sind mit dem für das Photoketon vorgeschlagenen Umbellulon-ähnlichen Ringsystem (vgl. **3**) gut vereinbar⁴). Die zum Ketoncarbonyl β -ständige Lage der olefinisch gebundenen Methylgruppe 19 von **3** wird zudem bestätigt durch das Fehlen des betreffenden Methylsignals im NMR.-Spektrum des gelben 19-Benzalderivates **12** [$\lambda_{max} = 325, 234 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,29, 4,14$; $\nu_{max} = 1725, 1676, 1621, 1582, 1561, 1258 \text{ cm}^{-1}$; $\delta = 1,55/s \text{ CH}_3\text{-2}'$, $2,45/s \text{ Cyclopropylproton}$, $5,61/s \text{ CH-4}$, $7,09/s \text{ Ph-CH=CH}$], das aus **3** durch basenkatalysierte Umsetzung mit Benzaldehyd und anschliessende Nachacetylierung erhalten wurde. Das NMR.-Spektrum von **12** spricht zugunsten der spirocyclischen Ringverknüpfung, indem hier das einem Cyclopropylproton zuzuordnende Signal auftritt. Im NMR.-Spektrum von **3** dürfte die chemische Verschiebung dieses Protons in den Bereich von $\delta = \text{ca. } 2,0\text{--}2,1$ (Integration: 7 H!) fallen und das Signal von denjenigen der Methylprotonen an C-19 und der Acetylgruppe verdeckt sein. Die Lage des Signals der Methylgruppe 2' in den NMR.-Spektren von **3**, **11** und **12** ist mit ihrer Haftstelle am Cyclopropanring vereinbar, doch gestatten die vorliegenden Daten noch keine Entscheidung zugunsten einer der möglichen Varianten **3a** und **3b**. Ebenso ist noch die Konfiguration der Asymmetriezentren C-1, -2 und -5 unbestimmt.

3. *Keton 4* [Ausbeute 8%; $\lambda_{max} = 322 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,77$; $\nu_{max} = 1725, 1660, 1626, 1580, 1258 \text{ cm}^{-1}$; $\delta = 1,25/s \text{ CH}_3\text{-2}'$, $2,00/d/J_{4,19} \sim 1 \text{ Hz CH}_3\text{-19}$, ca. $5,82/b \text{ CH-1}$ und -4].

4 liess sich katalytisch zum gesättigten Tetrahydroderivat **13** [$\nu_{max} = 1720, 1692, 1260 \text{ cm}^{-1}$; $\delta = 1,03/d/J = 5 \text{ Hz CH}_3\text{-19}$, $1,14/s \text{ CH}_3\text{-2}'$] hydrieren und bildete beim Erhitzen mit Maleinsäureanhydrid in Xylol ein Addukt [**14**: $\nu_{max} = 1865, 1842$ (Schulter), $1785, 1722, 1652, 1258 \text{ cm}^{-1}$; $\delta = 1,10/s \text{ CH}_3\text{-2}'$, $1,86/d/J_{1,19} = 1,7 \text{ Hz CH}_3\text{-19}$, $5,95/b \text{ CH-1}$]. Ozonisation von **4** und Umsetzung der angefallenen Säure mit Diazomethan lieferte den bekannten Carbonsäure-methylester **15**⁵) (Schema 2). Die aus diesen Umwandlungen und den aufgeführten spektroskopischen Daten ableitbare Struktur des Photoketons **4** liess sich durch dessen Herstellung aus 1-Oxo-3-methyl-17 β -önanthoxy- Δ^2 -5 α -androsten (**16**)⁶) beweisen. Bromierung von **16** mit N-Bromsuccinimid und anschliessende Dehydrobromierung führte zum Önanthsäureester-Analogon vom Photoketon **4**, das hydrolysiert und zu **4** acetyliert wurde.

4. *Keton 5* [Ausbeute 13%; $\lambda_{max} = 317 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,73$; $\nu_{max} = 1724, 1656, 1635, 1572, 1256 \text{ cm}^{-1}$; $\delta = 1,36/s \text{ CH}_3\text{-2}'$, $2,02/d/J_{4,19} \sim 1,5 \text{ Hz CH}_3\text{-19}$, $5,69/b + 5,94/b \text{ CH-1}$ und -4].

Die gelbe Verbindung **5** lieferte bei der katalytischen Hydrierung (Pd-Kohle in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$; zwei H_2 aufgenommen) ein 4:1-Gemisch von zwei gesättigten, stereoisomeren Tetrahydro-Derivaten [Smp. $80\text{--}81^\circ$; $[\alpha]_D = +41^\circ$, $c = 0,97$; $\nu_{max} = 1721, 1697, 1257 \text{ cm}^{-1}$], das noch nicht weiter aufgetrennt wurde. Laut NMR.-Spektrum enthalten beide Komponenten je zwei tertiär gebundene Methylgruppen [$\delta = 0,83$ und $0,77/s \text{ CH}_3\text{-18}$, $1,23$ und $1,19/s \text{ CH}_3\text{-2}'$] und eine sekundär gebundene Methylgruppe [$\delta = 1,02$ und $1,04/d/J = 5 \text{ Hz CH}_3\text{-19}$]. Mit Maleinsäureanhydrid in siedendem Xylol ergab **5** ein Addukt [**17**: $\nu_{max} = 1863, 1846$ (Schulter), $1782, 1725, 1644, 1257 \text{ cm}^{-1}$], dessen NMR.-Spektrum durch die praktisch unveränderte Position der Methylgruppe 2' [$\delta = 1,18/s$] sowie durch die Signale einer $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$ -Gruppierung [$\delta = 1,88/d/J_{1,19} = 1,7 \text{ Hz CH}_3\text{-19}$,

4) Vgl. dazu die Diskussion der NMR.-Spektren des analog gebauten Photoisomeren «Keton A_4 » von O-Acetyl-1-dehydrotestosteron und dessen Benzalderivates [5].

5) Vgl. [6] für Konstitution und Bildungsweise und [7] für die Stereochemie von **15**.

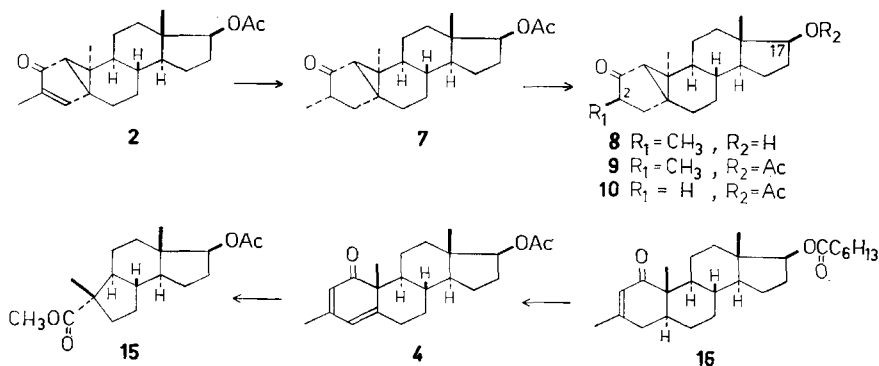
6) Die Verbindung **16** wurde in den Laboratorien der SCHERING AG, Berlin, durch basische Behandlung von 1-Methyl-3-oxo-17 β -acetoxy- Δ^1 -5 α -androsten und anschliessende Veresterung hergestellt. Strukturauflklärung: F. BOHLMANN & C. RUFER, Ber. deutsch. chem. Ges. (im Druck). Wir danken Herrn Prof. Dr. F. BOHLMANN, Technische Universität, Berlin-Charlottenburg, für diese Privatmitteilung und für die grosszügige Überlassung des Produktes **16**.

6,29/b CH-1] gekennzeichnet ist. Unter Berücksichtigung der bewiesenen Struktur des Photoketons **4** lassen diese Resultate für **5** noch drei mögliche Formeln [1-Oxo-3-methyl-17 β -acetoxy- $\Delta^{2:4}$ -10 α -androstadien und die an C-5 epimeren 2-Methyl-4-oxo-5-methyl-17 β -acetoxy- $\Delta^{1,10}$;2- δ stradiene] offen.

5. Phenol **6** [Ausbeute 15%; $\nu_{\max} = 288, 210 \text{ m}\mu$ (Endabsorption), $\log \epsilon = 3,24, 4,40$; $\nu_{\max} = 3620, 1722, 1670, 1593, 1260 \text{ cm}^{-1}$].

Die Eigenschaften des phenolischen Isomeren **6** und seines O-Acetylderivates **18** [$\nu_{\max} = 1743, 1728, 1605, 1583, 1255, 1232 \text{ cm}^{-1}$; $\delta = 2,17 + 2,28/2s \text{ CH}_3$ -19 und -2', 6,66/s aromat. H] stützen die sich schon aus Analogiegründen⁷⁾ aufdrängende Annahme, dass in **6** ein noch unbekanntes 17 β -Acetoxy- $\Delta^{1:3;5,10}$ - δ stratrien-Derivat vorliegt, das sich nur durch die relative Lage der Hydroxylgruppe und der Methylgruppen am aromatischen Ring von den bisher beschriebenen Vertretern dieser Verbindungsgruppe unterscheidet⁸⁾.

Schema 2



Die dünnschichtchromatographische Verfolgung des Ablaufs der Isomerisierung von **1** zeigte, dass das Keton **2** praktisch quantitativ als primäres Photoprodukt entsteht. Die separate UV.-Bestrahlung von **2** unter den gleichen Reaktionsbedingungen bewies ferner dessen Umlagerung in das Keton **3**. Die Isomeren **4** und **5** traten erst auf, wenn die Umwandlung **2** \rightarrow **3** schon nahezu abgeschlossen war. Parallel durchgeführte Bestrahlungsversuche mit **1** und O-Acetyl-1-dehydro-testosteron ergaben, dass letzteres deutlich schneller umgesetzt wird als das 2-Methylhomologe **1**, während bei den entsprechenden Primär-Photoprodukten (vgl. **c** und **d**) diesbezüglich kein wesentlicher Unterschied feststellbar war. Arbeiten zur Isolierung weiterer Photoprodukte, die bei der UV.-Bestrahlung von **1** noch in kleinen Mengen anfallen, und zur vollständigen Aufklärung der Struktur von **3**, **5** und **6** und der Entstehungsweise der photochemischen Folgeprodukte **3–6** aus **2** sind im Gang.

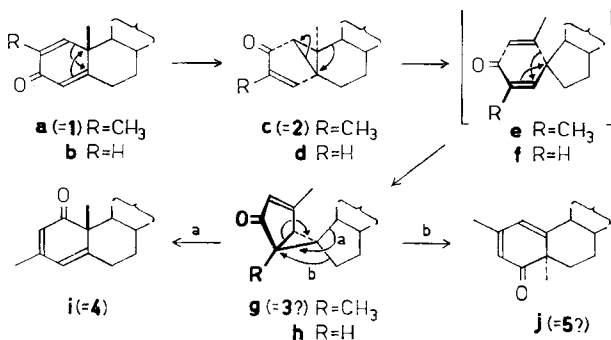
Die experimentell bewiesene Reihenfolge der lichtinduzierten Umlagerung (**1** \rightarrow **2** \rightarrow **3**) legt die im Reaktionsschema **3** wiedergegebenen Beziehungen nahe, wobei die Stufen **a** \rightarrow **c** \rightarrow **e** \rightarrow **g** derjenigen Sequenz entsprechen, welche für die Ent-

7) Vgl. z. B. [5] für die Phenolbildung bei der photochemischen Isomerisierung von O-Acetyl-1-dehydro-testosteron.

8) Es sind folgende fünf mit dem Diacetat **19** isomere Verbindungen beschrieben: Di-O-acetyl-1,4-dimethyl- δ stradiol [4], Di-O-acetyl-1,2-dimethyl- δ stradiol [3] [8], 1,17 β -Diacetoxy-2,4-dimethyl- $\Delta^{1:3;5,10}$ - δ stratrien [1] sowie zwei weitere, ebenfalls noch unbekannte Isomere (Smp. 168–169°, $[\alpha]_D = +78^\circ$; [4]; Smp. 141–142°, $[\alpha]_D = +135^\circ$; [9]).

stehung der zu **c**, **e** und **g** analog gebauten ketonischen Photoisomeren des *O*-Acetyl-1-dehydro-testosterons [5] nachgewiesen werden konnte (**b** → **d** → **f**⁹⁾ → **h**)¹⁰⁾11). Das dabei zu erwartende Dienon **e** entzog sich bisher der Isolierung. Immerhin liess sich dünn-schichtchromatographisch ein Produkt nachweisen, das diese Zwischenstellung ein-

Schema 3



Die neuen Verbindungen

| Verbindung | Bruttoformel*) | Smp. (unkorr.) | $[\alpha]_D$ (in CHCl_3) |
|------------|--|----------------|------------------------------------|
| 2 | $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_3$ | 150–151° | – 95° ($c = 0,57$) |
| 3 | $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_3$ | 161–162° | + 220° ($c = 0,63$) |
| 4 | $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_3$ | 181–182° | – 418° ($c = 0,99$) |
| 5 | $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_3$ | 185–186° | + 268° ($c = 0,51$) |
| 6 | $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_3$ | 166–167° | + 97° ($c = 1,02$) |
| 7 | $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3$ | 154–155° | + 25° ($c = 0,72$) |
| 8 | $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_2$ | 202–203° | |
| 9 | $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3$ | 138–139° | + 41° ($c = 0,50$) |
| 11 | $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3$ | 153–154° | + 66° ($c = 0,57$) |
| 12 | $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_3$ | 223–225° | + 187° ($c = 0,50$) |
| 13 | $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3$ | 128–129° | – 105° ($c = 0,63$) |
| 14 | $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_6$ | 281–282° | + 33° ($c = 0,85$) |
| 17 | $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_6$ | 271° | + 78° ($c = 0,66$) |
| 18 | $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_4$ | 149–150° | + 84° ($c = 0,61$) |

*) Bruttoformeln mittels [C, H]-Elementaranalyse überprüft.

⁹⁾ Die bis anhin unbekannte Konfiguration der spirocyclischen Verknüpfungsstelle des Dienons **f** («Keton A_1 ») [5] konnte inzwischen durch dessen säurekatalysierte und pyrolytische Herstellung aus **d** («Keton A_3 ») mit bekannter Stereochemie [5] bewiesen werden (unveröffentlichte Arbeiten von M. MILJKOVIĆ und R. WENGER).

¹⁰⁾ Unveröffentlichte Arbeiten von R. WENGER; vgl. dazu NANN *et al.* [7], Fussnote 18.

¹¹⁾ Die in den Formeln **a–g** eingezeichneten Pfeile dienen lediglich der Erläuterung der stereospezifischen Reorganisation der Bindungen, wie sie von den einzelnen Umlagerungen gefordert werden. Die Gültigkeit ihrer Aussagen bezüglich dieser strukturellen Beziehungen wird nicht durch die Versuche mechanistischer Deutungen von analogen photochemischen Umlagerungen tangiert, die von verschiedenen Seiten [10] zur Diskussion gestellt worden sind und die natürlich auch auf die hier besprochenen Umwandlungen übertragen werden können.

zunehmen scheint. Die in den Formeln **g** und **j** postulierte Struktur der Ketone **3** und **5** lässt sich mit unseren Befunden vereinbaren.

Die IR.-Spektren wurden in CHCl_3 und die UV.-Spektren in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ gemessen. Die Aufnahme der NMR.-Spektren erfolgte in CDCl_3 bei 60 Megahertz; Abkürzungen für die Signale [δ -Werte (ppm), internes Tetramethylsilan ($\delta = 0$) als Bezugssignal]: *s* (Singlett), *d* (Dublett), *b* (breites, undeutlich strukturiertes Signal); die durch elektronische Integration ermittelte Protonenzahl stimmt mit den angeführten Zuordnungen überein.

Zur Ausführung dieser Arbeit standen uns Mittel des SCHWEIZ. NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG (Projekt Nr. 2266) zur Verfügung. Der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, danken wir für die Überlassung grösserer Mengen von Testosteron.

SUMMARY

The ultra-violet irradiation of O-acetyl-1-dehydro-2-methyl-testosterone (**1**) in dioxane solution leads to a mixture of ketonic and phenolic isomers from which five components (**2–6**) have been isolated. The structures of ketones **2** and **4** have been established. The sequence of photochemical rearrangements is **1** \rightarrow **2** \rightarrow **3**. Evidence points to the intermediacy of an isomer of type **e** and the formation of compounds **4** and **5** from **3**. Structural formulas for **3** (= **g**) and **5** (= **j**) are advanced on this basis. The close relationship between the sequences of rearrangements initiated by the irradiation of O-acetyl-1-dehydro-testosterone and its 2-methyl homologue (**1**), respectively, is discussed.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 25. Mitt.: E. ALTENBURGER, H. WEHRLI & K. SCHAFFNER, *Helv.* **46**, 2753 (1963).
- [2] Diss. ETH, Zürich (1963).
- [3] J. IRIARTE & H. J. RINGOLD, *Tetrahedron* **3**, 28 (1958).
- [4] Vgl. K. WEINBERG, E. C. UTZINGER, D. ARIGONI & O. JEGER, *Helv.* **43**, 236 (1960); dort (S. 244) wurde erstmals auf die hier beschriebenen Resultate hingewiesen; vgl. dazu auch [1].
- [5] H. DUTLER, C. GANTER, H. RYF, E. C. UTZINGER, K. WEINBERG, K. SCHAFFNER, D. ARIGONI & O. JEGER, *Helv.* **45**, 2346 (1962).
- [6] E. CASPI, B. TAQUI KHAN & S. N. BALASUBRAHMANYAM, *Tetrahedron* **18**, 1013 (1962).
- [7] B. NANN, D. GRAVEL, R. SCHORTA, H. WEHRLI, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *Helv.* **46**, 2473 (1963).
- [8] D. N. KIRK & V. PETROW, *J. chem. Soc.* **1959**, 788.
- [9] K. KOCSIS, Diss. ETH, Zürich (1961).
- [10] H. E. ZIMMERMAN & D. I. SCHUSTER, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 4486 (1961), **84**, 4527 (1962); C. GANTER, E. C. UTZINGER, K. SCHAFFNER, D. ARIGONI & O. JEGER, *Helv.* **45**, 2403 (1962); C. GANTER, R. WARSZAWSKI, H. WEHRLI, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *ibid.* **46**, 320 (1963); P. J. KROPP & W. F. ERMAN, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 2456 (1963); P. J. KROPP, *ibid.* **3779**; O. L. CHAPMAN & L. F. ENGLERT, *ibid.* **3028**.