

## 147. Photochemische Reaktionen

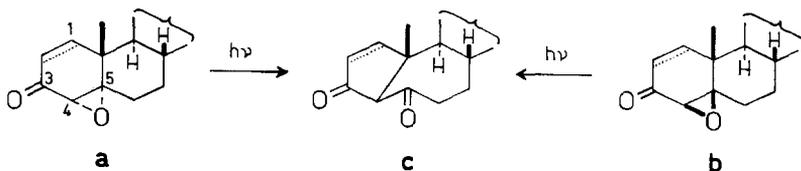
29. Mitteilung [1]<sup>1)</sup>Zum Mechanismus der photochemischen Umlagerung  
von 3-Oxo-4,5-oxido-Steroiden

(Vorläufige Mitteilung)

von H. Wehrli, C. Lehmann[2], K. Schaffner und O. Jeger

(12. VI. 64)

In einer früheren Kurzmittlung [3] hatten wir über die glatt ablaufende, durch UV.-Licht induzierte Umlagerung von gesättigten und  $\Delta^1$ -ungesättigten 3-Oxo-4,5-oxido-Steroiden in die praktisch vollständig enolisierten 3,5-Dioxo-10(5  $\rightarrow$  4)-abeo-Verbindungen berichtet (vgl. **a**, **b  $\rightarrow$  **c**)<sup>2)</sup>. Die nachfolgend beschriebenen UV.-Bestrahlungsversuche mit den Keto-epoxiden **4**, **8** und **10** stellen einen Teil unserer Untersuchungen des Mechanismus dieser Photoreaktion dar.**

(a - c: Ring A gesättigt und  $\Delta^1$ -ungesättigt.)

**Herstellung der Keto-epoxide 4, 8 und 10:** 1. Reduktion von O-Acetyl-10 $\alpha$ -testosteron **1** [4] mit Natriumborhydrid, Epoxylierung des entstandenen Allylkohols **2** mit Benzopersäure in Chloroform ( $\rightarrow$  **3**) und anschließende Oxydation mit Chrom(VI)-oxid in Aceton-Schwefelsäure-Gemisch lieferte das O-Acetyl-10 $\alpha$ -testosteron-oxid **4** [ $\nu_{max}$  = 1705–1730, 1255  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta$  = u. a. 0,75/s  $\text{CH}_3$ -18, 1,27/s  $\text{CH}_3$ -19, 2,97/s  $\text{CH}$ -4].

2. Behandlung einer methanolischen Lösung von O-Acetyl-4-methyl-testosteron (**6**) [5] mit 30-proz. Wasserstoffperoxid-Lösung und 4N wässrigem Natriumhydroxid bei Zimmertemperatur ergab, unter gleichzeitiger Hydrolyse der 17-Acetoxy-Gruppierung, quantitativ ein Gemisch der beiden stereoisomeren Keto-epoxide **7** und **9** im Verhältnis von ca. 1:2. Die sterische Anordnung der Oxid-Sauerstoffatome in **7** und **9** bzw. in ihren O-Acetylderivaten **8** [ $\nu_{max}$  = 1715, 1698, 1255  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta$  = 0,85/s  $\text{CH}_3$ -18, 1,05/s  $\text{CH}_3$ -19, 1,42/s  $\text{CH}_3$ -4'] und **10** [ $\nu_{max}$  = 1718, 1705, 1254  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta$  = 0,84/s  $\text{CH}_3$ -18, 1,17/s  $\text{CH}_3$ -19, 1,47/s  $\text{CH}_3$ -4'] ergibt sich aus dem Vergleich der  $\Delta[\text{M}]_D$ -Werte zwischen O-Acetyl-4-methyltestosteron (**6**) einerseits und **8** ( $\Delta[\text{M}]_D$  =  $-588^\circ$ ) bzw. **10** ( $\Delta[\text{M}]_D$  =  $-40^\circ$ ) andererseits<sup>3)</sup>.

Die 45minütige UV.-Bestrahlung einer 0,014M Lösung von **4** in Dioxan mit einem Quecksilber-Hochdruckbrenner<sup>4)</sup> bei Zimmertemperatur lieferte bei vollständiger

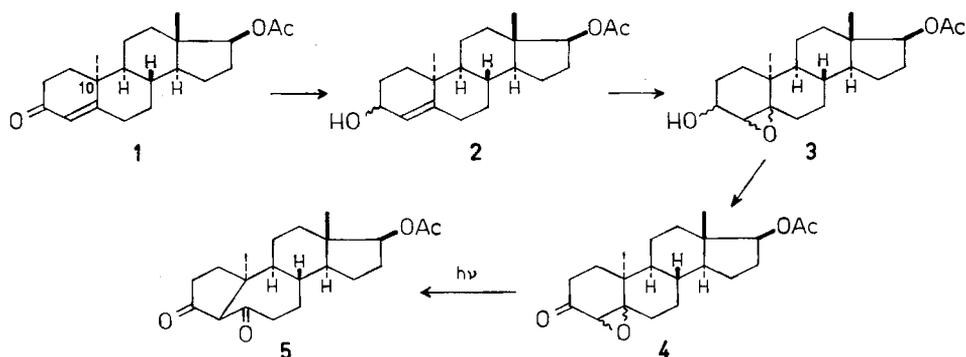
<sup>1)</sup> Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis S. 1340.

<sup>2)</sup> Der Einfachheit halber werden die  $\beta$ -Diketone vom Typus **c** (vgl. auch **5** und **14–16**) lediglich in der nicht enolisierten Form gezeichnet.

<sup>3)</sup> Vgl. dazu die entsprechenden Werte zwischen O-Acetyltestosteron und dessen 4 $\alpha$ ,5-Oxid ( $\Delta[\text{M}]_D$  =  $-588^\circ$ ) bzw. 4 $\beta$ ,5-Oxid ( $\Delta[\text{M}]_D$  =  $+149^\circ$ ) sowie einer Anzahl analoger Verbindungsgruppen bei [6].

<sup>4)</sup> Hochdruckbrenner Q 81, QUARZLAMPEN GMBH, Hanau.

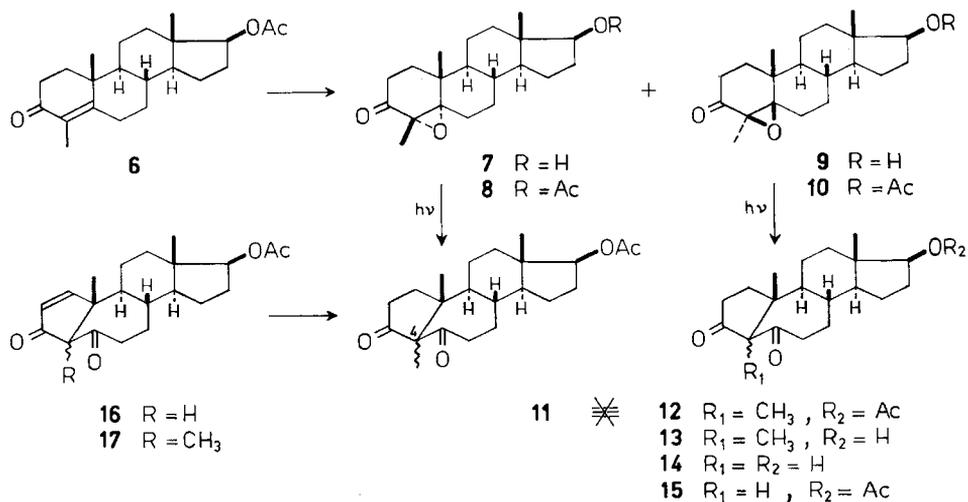
Umsetzung des Ausgangsmaterials in 52-proz. Ausbeute eine isomere Verbindung. Gestützt auf seine positive Eisen(III)-chlorid-Reaktion, die spektroskopischen Daten [ $\lambda_{max} = 294 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 8430$  in  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ),  $315 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 11410$  in  $0,01 \text{ N KOH/C}_2\text{H}_5\text{OH}$ );  $\nu_{max} = 1722, 1656, 1610, 1256 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\delta = \text{u. a. } 0,77/\text{s CH}_3\text{-18, } 1,21/\text{s CH}_3\text{-19}$ ] und in Analogie zu den bereits beschriebenen Umwandlungen in der Testosteronoxid-Reihe (vgl. **a, b**  $\rightarrow$  **c**) ordnen wir diesem Photoprodukt die Struktur **5** zu<sup>5)</sup>.



Die UV.-Bestrahlung der Stereoisomeren **8** (0,0067 M Dioxanlösung, Reaktionszeit 20 Std.<sup>6)</sup>) und **10** (0,021 M Dioxanlösung, Reaktionszeit 12 Std.<sup>6)</sup>) bei Zimmertemperatur wurde nach 66- bzw. 26-proz. Umsatz des Ausgangsmaterials unterbrochen. In beiden Versuchen resultierte spezifisch<sup>7)</sup> nur je ein Acetoxydiketon (**8**  $\rightarrow$  **11**: 21% Ausbeute<sup>8)</sup>, **10**  $\rightarrow$  **12**: 31% Ausbeute<sup>8)</sup>). Die beiden Photoprodukte **11** [ $\nu_{max} = 1741, 1725, 1684$  (schwach),  $1255 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\delta = \text{u. a. } 0,80/\text{s CH}_3\text{-18, } 1,07/\text{s CH}_3\text{-19, } 1,33/\text{s CH}_3\text{-4'}$ ] (in  $\text{CCl}_4$ )] und **12** [ $\nu_{max} = 1746, 1722, 1687$  (schwach)  $1253 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\delta = 0,83/\text{s CH}_3\text{-18, } 0,96/\text{s CH}_3\text{-19, } 1,39/\text{s CH}_3\text{-4'}$ ] unterscheiden sich nur durch die – noch unbekannte – Konfiguration von C-4.

Die Konstitution der Photoprodukte **11** und **12** wurde wie folgt bewiesen: Methylierung des bekanntesten  $\beta$ -Diketons **14** [3] mit Methyljodid und Kalium-*t*-butylat<sup>9)</sup> in *t*-Butanol führte zum Hydroxydiketon **13**, dessen O-Acetylderivat mit dem Photoprodukt **12** identisch war. Die analoge Methylierung der ebenfalls beschriebenen  $\Delta^1$ -ungesättigten Verbindung **16** [3] lieferte nach anschließender Reacetylierung das Methylhomologe **17**. Die Hydrierung von **17** mit Pd-Kohle-Katalysator ergab das Photoprodukt **11**.

- <sup>5)</sup> Das Vorliegen des bekannten  $10\beta$ -Isomeren **15** [3] in mehr als 1-proz. Ausbeute konnte auf Grund des NMR.-Spektrums der Mutterlaugen von **5** ausgeschlossen werden.
- <sup>6)</sup> Aus praktischen Gründen wurde für die Versuche mit den stereoisomeren Keto-epoxiden **8** und **10** ein Quecksilber-Niederdruckbrenner (NK 6/20, QUARZLAMPEN GMBH, Hanau) verwendet (Emission bei 297–313  $\text{m}\mu$ : ca. 4% des 248–436- $\text{m}\mu$ -Bereichs). Mit seiner Verwendung konnten photochemische Folgereaktionen der Produkte **11** und **12**, die mit einem Hochdruckbrenner sehr rasch eintreten, besser vermieden werden.
- <sup>7)</sup> Die Abwesenheit des  $\beta$ -Diketons **12** im Reaktionsgemisch aus **8** und des  $\beta$ -Diketons **11** im Reaktionsgemisch aus **10** wurde mittels Dünnschichtchromatographie überprüft [Träger: Kieselgel G, MERCK; Fließmittel: Petroläther-Aceton-(2:1); Fleckennachweis durch Besprühen mit 50-proz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  und anschließendes Erhitzen auf  $150^\circ$ ; Empfindlichkeit: ca.  $20/_{00}$ ].
- <sup>8)</sup> Ausbeute bezogen auf umgesetztes Ausgangsmaterial.
- <sup>9)</sup> Zur Methodik vgl. die analog verlaufende Methylierung eines 19-Nor-3,5-dioxo-10(5  $\rightarrow$  4)-*abeo*-androstans bei VELLUZ *et al.* [7].

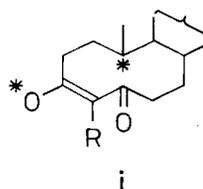
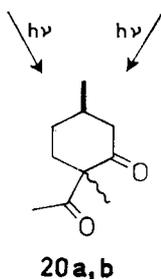
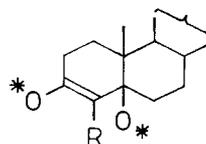
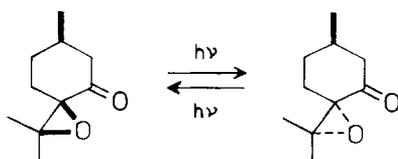
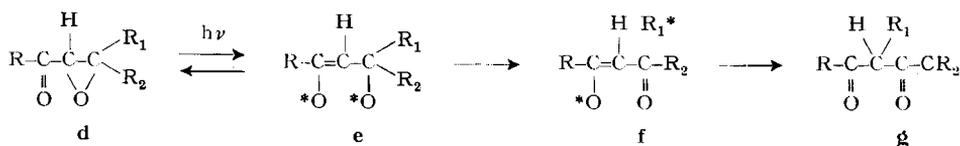


*Diskussion der Resultate.* BODFORSS [8] beschrieb 1918 die photochemische Isomerisierung von Benzalacetophenon-epoxid zum entsprechenden  $\beta$ -Diketon (**d**  $\rightarrow$  **g**;  $R = R_2 = z. B. C_6H_5, R_1 = H$ ), die eine 1,2-Wanderung eines Wasserstoffatoms einschliesst. Dass bei  $\beta, \beta$ -dialkylierten  $\alpha, \beta$ -Epoxy-ketonen analog lichtinduzierte 1,2-Verschiebungen von Alkylgruppen eintreten können, wurde unabhängig und gleichzeitig in unserem Laboratorium [3] sowie von REUSCH [9] und ZIMMERMAN [10] beobachtet. Die Tatsache, dass die beiden stereoisomeren Pulegonoxide **18** und **19** sowohl photochemisch ineinander übergeführt als auch – etwas langsamer – je zu einem Gemisch der zwei stereoisomeren  $\beta$ -Diketone **20a** und **20b** umgelagert werden, veranlasste REUSCH [9], für beide Isomerisierungsvorgänge einen gemeinsamen Übergangszustand (vgl. **e**; \* =  $\cdot$  oder +, -) zu postulieren<sup>10</sup>). Analoge 1,2-Methylverschiebungen bei der UV.-Bestrahlung von aliphatischen Keto-epoxiden wurden von ZIMMERMAN [10] auf Grund desselben mechanistischen Schemas diskutiert (vgl. **d**  $\rightarrow$  **e**  $\rightarrow$  **f**  $\rightarrow$  **g**;  $R = R_1 = CH_3, R_2 = H, C_6H_5$ ). Wenn man annimmt, dass sich die lichtinduzierten Umwandlungen der gesättigten 3-Oxo-4,5-oxido-Steroide (vgl. **a, b**  $\rightarrow$  **c, 4**  $\rightarrow$  **5, 8**  $\rightarrow$  **11, 10**  $\rightarrow$  **12**) untereinander mechanistisch nicht unterscheiden, können die hier beschriebenen Resultate grundsätzlich auf zwei Arten interpretiert werden. Es ist einerseits denkbar, dass das postulierte [9] [10] allgemeine Reaktionsschema **d**  $\rightarrow$  **e**  $\rightarrow$  **f**  $\rightarrow$  **g** auch hier gültig ist, wenn die dabei auftretende Zwischenstufe **i** (entspricht **f**) infolge einer relativ starren Konformation des Cyclodecan-Systems die beobachtete Stereospezifität der Umlagerungen immer noch gewährleistet<sup>11</sup>). Andererseits ist es ebensowenig ausgeschlossen, dass die Wanderung der 5,10-Bindung mit der Spaltung der Bindung zwischen C-4 und dem Epoxid-Sauerstoff in der elektronisch angeregten Molekel synchronisiert ist. Zwischenstufen vom Typus **h** und **i**

<sup>10</sup>) Die Möglichkeit, dass für Epimerisierung (**18**  $\rightleftharpoons$  **19**) und Umlagerung (**18, 19**  $\rightarrow$  **20a, b**) zwei verschiedene Mechanismen verantwortlich sein können, wurde aber ausdrücklich vorbehalten [9].

<sup>11</sup>) Über transannulare Reaktionen in der Cyclodecan-Reihe vgl. z. B. die zusammenfassenden Darstellungen von PRELOG [11].

(entsprechen **e** und **f**) kämen in diesem Fall nicht in Betracht, und die Stereospezifität wäre ebenfalls gewahrt. Zur Abklärung dieser Problemstellung sind Versuche an geeigneten Modellsstoffen im Gange.



Die neuen Verbindungen

Verbindung	Bruttoformel*)	Smp. (unkorr.)	$[\alpha]_D$ (in $\text{CHCl}_3$ )
2	$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3$	207–208°	– 133° ( $c = 0,63$ )
3	$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4$	175–179° (Zers.)	– 65° ( $c = 1,04$ )
4	$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4$	149–151°	– 127° ( $c = 0,80$ )
5	$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4$	123–125°	– 125° ( $c = 0,80$ )
7	$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3$	179–180°	– 48° ( $c = 0,72$ )
8	$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4$	157–158°	– 47° ( $c = 0,89$ )
9	$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3$	179–180°	+ 103° ( $c = 1,08$ )
10	$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4$	183–184°	+ 95° ( $c = 1,10$ )
11	$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4$	128–129°	+ 15° ( $c = 0,99$ )
12	$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4$	191–192°	– 68° ( $c = 1,05$ )
13	$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3$	227–228°	– 63° ( $c = 1,07$ )
17	$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4$	182–183°	+ 134° ( $c = 0,21$ )

\*) Mittels [C, H]-Elementaranalyse überprüft.

Die Aufnahme der IR.-Spektren erfolgte in  $\text{CHCl}_3$ . Die NMR.-Spektren wurden, falls nicht anders vermerkt, in  $\text{CDCl}_3$  bei 60 Megahertz gemessen; die Signale [ $\delta$ -Werte (ppm), internes Tetramethylsilan ( $\delta = 0$ ) als Bezugssignal] werden durch die Abkürzung s (Singlett) charakterisiert; die durch elektronische Integration ermittelte Protonenzahl stimmt mit den angeführten Zuordnungen überein.

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

## SUMMARY

3-Oxo-4,5-oxido-10 $\beta$ -steroids have previously been shown to rearrange photolytically to the corresponding 3,5-dioxo-10(5  $\rightarrow$  4)-*abeo* compounds (cf. **a**, **b**  $\rightarrow$  **c**). According to the present findings, the 10 $\alpha$ -testosterone oxide **4** gives specifically the 10 $\alpha$ -product **5** and the stereoisomeric 4-methyl-testosterone oxides **8** and **10** undergo stereospecific rearrangements to the products **11** and **12** respectively.

Organisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 28. Mitt.: *Helv.* **47**, 1255 (1964).  
 [2] Diss. ETH, Zürich (1963).  
 [3] C. LEHMANN, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *Helv.* **45**, 1031 (1962).  
 [4] R. WENGER, H. DUTLER, H. WEHRLI, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *Helv.* **45**, 2420 (1962).  
 [5] F. SONDHEIMER & Y. MAZUR, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 2906 (1957).  
 [6] B. CAMERINO & B. PATELLI, *Il Farmaco (Pavia) Ed. sci.* **11**, 579 (1956); H. J. RINGOLD, E. BATRES, O. MANCERA & G. ROSENKRANZ, *J. org. Chemistry* **21**, 1432 (1956); R. H. BIBLE, JR., C. PLACEK & R. D. MUIR, *ibid.* **22**, 607 (1957); D. J. COLLINS, *J. chem. Soc.* **1959**, 3919.  
 [7] L. VELLUZ, G. MULLER, J. MATHIEU & A. POITTEVIN, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* **252**, 4084 (1961).  
 [8] S. BODFORSS, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **51**, 214 (1918).  
 [9] C. K. JOHNSON, B. DOMINY & W. REUSCH, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 3894 (1963).  
 [10] H. E. ZIMMERMAN, B. R. COWLEY, C.-Y. TSENG & J. W. WILSON, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 947 (1964).  
 [11] V. PRELOG, *Pure and appl. Chemistry* **6**, 545 (1963); V. PRELOG & J. G. TRAYNHAM in P. DE MAYO, *Molecular Rearrangements*, Interscience Publishers, New York 1963, S. 603ff.

## 148. In den Catecholamin-Metabolismus eingreifende Substanzen.

## 3. 2,3-Dihydroxyphenylacetamide und verwandte Verbindungen

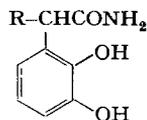
von A. Carlsson und H. Corrodi

(13. V. 64)

**1. Einleitung.** – In der 1. und 2. Mitteilung dieser Reihe [1] [2]<sup>1)</sup> beschrieben wir das 3,4-Dihydroxyphenylacetamid (I) (Dopacetamid) und verwandte Verbindungen, welche die Biosynthese von Noradrenalin und 5-Hydroxytryptamin hemmen. Da-



I R = H  
 II R = *n*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>



III

<sup>1)</sup> Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 1349.