

## 251. Synthese, Struktur und Reaktionen von Secosteroiden mit einem mittleren Ring V<sup>1)</sup>. Photochemische Cyclisation von *cis*- und *trans*-3 $\beta$ -Acetoxy-5-oxo- $\Delta^{1(10)}$ -5,10-secocholesten<sup>2)</sup>

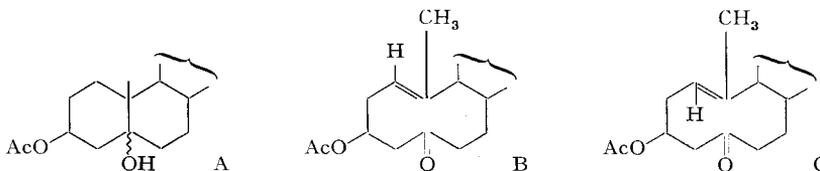
von M. Lj. Mihailović<sup>3)</sup>, Lj. Lorenc<sup>3)</sup>, N. Popov<sup>4)</sup> und J. Kalvoda<sup>5)</sup>

Department of Chemistry, Faculty of Sciences, The University, Beograd, Yugoslavia, und Forschungslaboratorien der Division Pharma der CIBA-GEIGY AG, Basel, Schweiz

(21. VII. 71)

*Summary.* In continuation of our work on transannular cyclizations of *trans*-3 $\beta$ -acetoxy-5,10-seco-cholest-1(10)-en-5-one (**1**), the ringclosure of this compound and of its *cis*-isomer (**11**) under UV-irradiation was examined: both yield the same mixture of oxetanes **2** and **3** exhibiting the natural steroid skeleton.

Im Zusammenhang mit unseren Arbeiten über die Bleitetraacetat-Reaktion einwertiger Alkohole [3] haben wir die Fragmentierung von 5-Hydroxysteroiden der Partialformel A zu den entsprechenden *cis*- und *trans*- $\Delta^{1(10)}$ -5,10-seco-Verbindungen vom Typ B und C beschrieben [4]. An Hand dieser leicht zugänglichen Cyclodecenon-Derivate haben wir deren erneuten Ringschluss zu tetracyclischen Verbindungen näher untersucht [5]<sup>6)</sup>.



So konnten *trans*-Secoketone vom Typus C unter dem Einfluss von Säuren zum Gemisch zweier isomerer 5(10  $\rightarrow$  1)-abeo-Steroide (vgl. D und E) cyclisiert werden, während ihre thermische Cyclisierung nur zu *trans*-Verbindungen D<sup>7)</sup> führte.

Interessanterweise liessen sich die isomeren *cis*-Secoketone (Typ B) weder säurekatalytisch noch thermisch cyclisieren.

<sup>1)</sup> IV. Mitt. vgl. [1].

<sup>2)</sup> Über Steroide 222. Mitt.; 221. Mitt. vgl. [2].

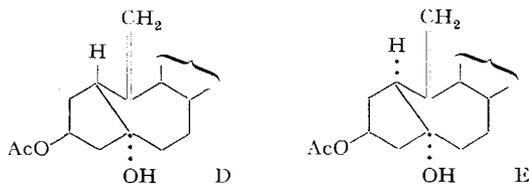
<sup>3)</sup> Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Studentski trg 16, P. O. Box 550, 11001 Beograd, Yugoslavia.

<sup>4)</sup> Gestorben 1969.

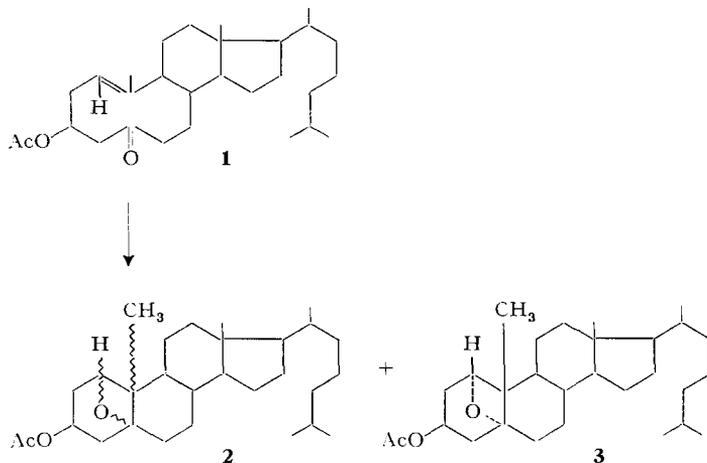
<sup>5)</sup> Chemische Forschungslaboratorien der Division Pharma der CIBA-GEIGY AG Basel.

<sup>6)</sup> Vgl. dazu auch die unabhängigen Arbeiten von Akhtar und Mit. [4c].

<sup>7)</sup> Bei diesem Ringschluss dürfte es sich um einen synchronen ( $\pi^2s + \pi^2s + \sigma^2s$ )-Vorgang handeln, der aus sterischen Gründen nur in einer Konformation des Cyclodecenon-Ringes ablaufen und selektiv D liefern sollte. Diese Konformation entspricht der durch Röntgenanalyse bestimmten Konformation des *trans*-Cyclodecens (Silbernitrat-Komplex) [6].



In der vorliegenden Arbeit berichten wir nun über die *photoinduzierte* Cyclisation der Verbindungstypen B und C, die zu Produkten mit natürlichem Steroidgerüst führte.



5-stündige Bestrahlung<sup>8)</sup> einer 0,4-proz. Dioxan-Lösung von *trans*-3 $\beta$ -Acetoxy-5-oxo- $\Delta^{1(10)}$ -5,10-seco-cholesten (**1**) [4] lieferte ein Produkt, das zu ca. 35% aus einem ca. 1:9-Gemisch der isomeren Oxetane **2** und **3** bestand<sup>9)</sup>, die durch Chromatographie an Silicagel getrennt wurden. Der Äther **2**, ein viskoses, nicht-kristallisierendes Öl, weist im nahen UV. keine selektive Absorption auf. Im IR.-Spektrum tritt nur noch eine der 3-Acetoxy-Gruppe entsprechende Carbonylbande und keine Hydroxyl- oder Doppelbindungsbande auf. Das NMR.-Spektrum<sup>10)</sup> von **2** stimmt mit der vorgeschlagenen Struktur überein. Das isomere, kristalline Oxetan **3**<sup>11)</sup> weist ähnliche spektrale Eigenschaften auf, was auf Stereoisomerie mit **2** schliessen lässt. Im Einklang damit stehen die im wesentlichen identischen Massenspektren<sup>12)</sup> beider Pro-

<sup>8)</sup> Die UV.-Bestrahlungen erfolgten mittels eines *Hanau*-Quecksilber-Hochdruckbrenners Q 81 in magnetisch gerührter Dioxan-Lösung bei 20° in einem Belichtungsgefäß mit wassergekühltem Quarzfinger. Die Reaktion wurde mittels DS.-Chromatographie verfolgt.

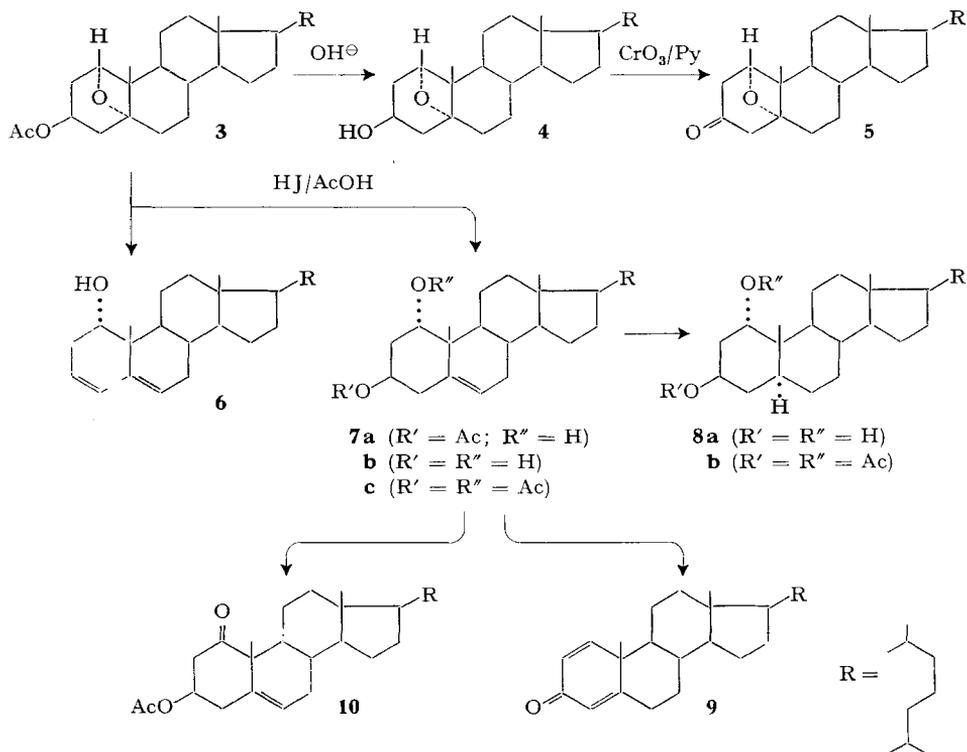
<sup>9)</sup> Neben einem komplexen Gemisch von Produkten, aus dem keine definierte Verbindung isoliert werden konnte.

<sup>10)</sup> Die NMR.-Spektren wurden mit einem *Varian*-Spektrographen HA-100 in deuteriertem Chloroform aufgenommen. Lage der wichtigsten Signale der neuen Verbindungen s. Tabelle.

<sup>11)</sup> Mit **2** und **3** isomere Oxido-Verbindungen, deren Ring A einen Oxetan bzw. Tetrahydrofuranring enthält, haben neuestens *Hanson & Organ* [7] (3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ -Oxido-androstane) und *Komeno et al.* [8] (2 $\beta$ , 5 $\beta$ -Oxido-steroid) beschrieben.

<sup>12)</sup> Fragmente u. a. bei  $m/e = 444 (M)$ , 426, 384, 366, 330, 315 und 271.

dukte. Die für **3** postulierte Struktur und Konfiguration wurde durch folgende chemischen Umsetzungen bewiesen:



Basische Verseifung des Oxetans **3** lieferte den Alkohol **4**, der nach milder Oxydation (Chrom(VI)-oxid/Pyridin) das Keton **5** ergab.

Durch Behandlung mit 10-proz. Jodwasserstoff in Eisessig entstanden aus **3** unter Spaltung des Oxetanringes zwei Produkte mit einer neuen Hydroxylgruppe und zwei, bzw. einer Doppelbindung; nach ihren spektralen Daten lagen wahrscheinlich  $1\alpha$ -Hydroxy- $\Delta^{3,5}$ -cholestadien (**6**) und  $1\alpha$ -Hydroxy- $3\beta$ -acetoxy- $\Delta^5$ -cholesten (**7a**) vor. Im Einklang damit führte die Oxydation von **7a** zum Acetoxkyeton **10**. *Oppenauer*-Oxydation des durch basische Hydrolyse aus **7a** erhältlichen Diols **7b**<sup>13)</sup> lieferte das bekannte 3-Oxo- $\Delta^{1,4}$ -cholestadien (**9**). Demnach besass **7a** das natürliche Grundgerüst, mit  $\beta$ -ständigem C-19-Methyl. Zusätzlich sprach dieses Resultat auch für die postulierte Lage der neuen Hydroxylgruppe (in Stellung 1). Den Beweis dafür lieferte die katalytische Hydrierung von **7b** ( $\text{PtO}_2$ /Essigester/ $\text{HClO}_4$ ), die in 85-proz. Ausbeute das bekannte  $1\alpha,3\beta$ -Dihydroxycholestan (**8a**) ergab, das sich zum ebenfalls bekannten  $1\alpha,3\beta$ -Diacetoxy- $5\alpha$ -cholestan (**8b**)<sup>14)</sup> acetylieren liess [10].

<sup>13)</sup> *Pelc & Kodíček* [9] beschrieben vor kurzem die Überführung von  $3\beta$ -Acetoxy-6-oxo- $5\alpha$ -cholestan in « $1\alpha$ -Hydroxy-cholesterin». Die für dieses angegebenen Werte ( $F. 195\text{--}200^\circ$  und  $[\alpha]_D = \pm 0^\circ$ ) weichen sehr stark von den Daten der Verbindung **7b** ( $F. 138\text{--}140^\circ$ ;  $[\alpha]_D = -22^\circ$ ) ab, so dass an der Identität beider Stoffe gezweifelt werden muss.

<sup>14)</sup> Vergleichsprodukt nach *Striebel & Tamm* [10] hergestellt.

Physikalische Daten<sup>1b)</sup> der Verbindungen 2–10

Ver- bindung	Smp. (Lsm.)	$[\alpha]_D^{20}$ (CHCl <sub>3</sub> )*	IR.- Spektrum [cm <sup>-1</sup> ]	NMR.-Spektrum [ $\delta$ ] (CDCl <sub>3</sub> )	UV.- Spektrum	Analyse	
						Ber.	Gef.
<b>2</b>	–	+ 32°	(CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) 1730, 1235	0,68 (s); 0,88 (s); 2,02 (s); 3,62 (m) und 5,10 (m)	–	–	–
<b>3</b>	101–102° (Aceton)	+ 20°	(CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) 1732, 1238, 1025	0,66 (s); 0,84 (s); 2,01 (s); 3,91 und 3,97 (d) und 4,20 (m)	–		C <sub>29</sub> H <sub>48</sub> O <sub>3</sub> (444,67) C 78,32   C 78,18 H 10,88   H 10,87
<b>4</b>	120–121° (Äther)	+ 13°	(KBr) 3460, 3320	–	–		C <sub>27</sub> H <sub>46</sub> O <sub>2</sub> (402,64) C 80,54   C 80,46 H 11,52   H 11,66
<b>5</b>	117–118° (MeOH)	+ 37°	(KBr) 1725	0,66 (s); 0,87 (s); 2,46 (breites s); (2,34; 2,35), (2,53; 2,54), (2,65; 2,70) und (2,83; 2,88) (AB-Teil v. ABX); (4,10; 4,11; 4,05; 4,06) (X-Teil v. ABX)			C <sub>27</sub> H <sub>44</sub> O <sub>2</sub> (400,62) C 80,94   C 80,97 H 11,07   H 11,15
<b>6</b>	95–96° (MeOH)	–	(KBr) 3360; 1640	–			C <sub>27</sub> H <sub>44</sub> O · CH <sub>3</sub> OH (416,66) 228/18.500 236/20.400   C 80,71   C 81,03 244/12.800   H 11,61   H 11,32
<b>7a</b>	166–168° (Aceton)	– 41°	(KBr) 3460, 1715, 1272	0,66 (s); 1,02 (s); 1,99 (s); 3,82 (m); 5,00 (m); 5,58 (m)	–		C <sub>29</sub> H <sub>48</sub> O <sub>3</sub> (444,67) C 78,32   C 78,31 H 10,88   H 10,69
<b>7b</b>	138–140° (Aceton)	– 22°	(KBr) 3460	0,69 (s); 1,04 (s); 3,83 (m); 4,15 (m); 5,55 (m)	–		C <sub>27</sub> H <sub>46</sub> O <sub>2</sub> (402,64) C 80,54   C 80,30 H 11,52   H 11,31
<b>7c</b>	98–100° (MeOH)	– 15°	(CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) 1735, 1235	0,64 (s); 1,06 (s); 1,97 (s); 2,00 (s); 4,90 (m); 5,02 (m); 5,50 (m)	–		C <sub>31</sub> H <sub>50</sub> O <sub>4</sub> (486,71) C 76,50   C 76,34 H 10,36   H 10,18
<b>10</b>	146–148° (Aceton/ MeOH)	ORD (Dioxan) CE: –	(CCl <sub>4</sub> ) 1740, 1708, 1232	0,66 (s); 1,25 (s); 2,00 (s); 2,60 (m); 4,90 (m); 5,62 (m)	–		C <sub>29</sub> H <sub>46</sub> O <sub>3</sub> (442,66) C 78,68   C 78,53 H 10,47   H 10,38

\*)  $\alpha$ -Werte in einem 1-dm-Rohr bei den Hg-Linien bestimmt;  $[\alpha]_D$ -Werte durch Extrapolation ermittelt.

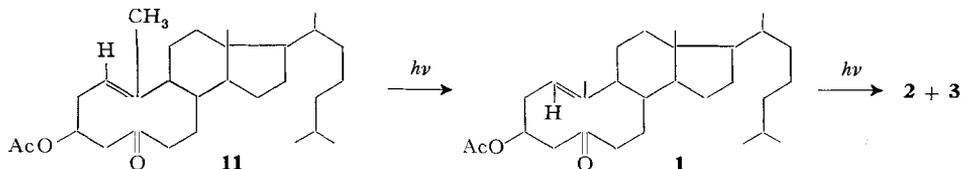
Die für **7a** mögliche alternative Struktur mit einer Doppelbindung in 4 statt in 5, die bei der Hydrierung ebenfalls **8a** hätte liefern können, wurde auf Grund des Vergleiches der Kernresonanzspektren von **7a**,  $3\beta$ -Acetoxy- $\Delta^4$ - und  $3\beta$ -Acetoxy- $\Delta^5$ -cholesten eliminiert. Die chemische Verschiebung des olefinischen Protons in **7a** ( $\delta = 5,47$  ppm) entspricht eher der eines Vinylprotons in 6- ( $\delta = 5,46$  ppm) als in 4-Stellung ( $\delta = 5,05$  ppm).

Die säurekatalysierte Öffnung des Oxetanringes in **3** verläuft wohl unter Spaltung der (C-5)-O-Bindung und Erhaltung der Konfiguration an C-1, was die  $\alpha$ -Konfiguration der Oxidobrücke sehr wahrscheinlich macht.

Die Konfiguration des schwerer zu reinigenden Oxetans **2**, das nur in sehr niedriger Ausbeute anfiel, wurde nicht bestimmt. Es dürfte sich jedoch höchstwahrscheinlich um das Isomere mit  $\alpha$ -ständigem Methyl und  $\beta$ -ständiger O-Brücke handeln.

**2** und **3** liessen sich unter den Cyclisationsbedingungen nicht ineinander überführen.

Auch das mit **1** isomere *cis*- $3\beta$ -Acetoxy-5-oxo- $\Delta^{1(10)}$ -5,10-seco-cholesten (**11**) [4] wurde unter den obigen Bedingungen bestrahlt. Nach Isomerisierung ins *trans*-Secoketon **1** entstand auch hier das oben beschriebene Gemisch von **2** und **3**. Die Isomerisierung lief dabei ungefähr doppelt so rasch ab wie die Cycloaddition. Nach 5 Std. Bestrahlung enthielt die Lösung weder das *cis*-Secoketon **11**, noch das *trans*-Isomere **1**.



Physikalische Daten der neuen Verbindungen, s. Tabelle.

**Diskussion.** Bei der beschriebenen, aber noch nicht näher untersuchten Photoreaktion handelt es sich sicher um eine *intramolekulare Paternò-Buechi-Reaktion* [11]<sup>16</sup>). Aus Analogie zu ähnlichen Beispielen [13] kann angenommen werden, dass an der Oxetan-Bildung und der *cis-trans*-Isomerisierung des Ausgangsproduktes als photochemisch aktive Spezies das  $n-\pi^*$ -Triplett der Carbonylgruppe beteiligt ist. Bei der bekanntlich zweistufig verlaufenden *Paternò-Buechi-Reaktion* greift das Sauerstoffende der angeregten Carbonylgruppe (Triplett oder Singlett) das  $\pi$ -System der Doppelbindung unter Ausbildung eines Diradikals an. Entsprechend der jeweiligen Multiplizität kann dieses entweder direkt, oder erst nach Spin-Umkehrung sich cyclisieren, oder – gegebenenfalls unter Änderung der Konfiguration an der Doppelbindung – in die Ausgangskomponenten (im Grundzustand) zerfallen [13d].

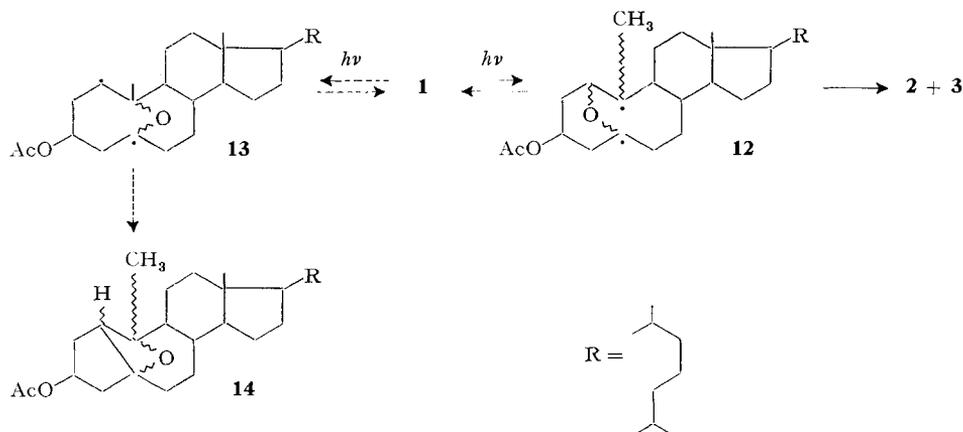
In unserem Falle dürfte somit aus **1** zunächst das Diradikal **12** oder **13** entstehen. Für diese transannulare Reaktion muss aber der Cyclodecenonring eine für die Cyclo-

<sup>16</sup>) Wir möchten auch an dieser Stelle Frau R. Tasovac, vom Mikrolabor der Chemischen Abteilung der Naturwissenschaftlichen Fakultät Belgrad, für die Durchführung der Elementaranalysen unseren Dank aussprechen. Die Spektralaufnahmen und Drehungsbestimmungen wurden an der Naturwissenschaftlichen Fakultät Belgrad und in den Speziallaboratorien der CIBA-GEIGY AG (Leitung: Dr. H. Hürzeler und Dr. H. Fuhrer) ausgeführt.

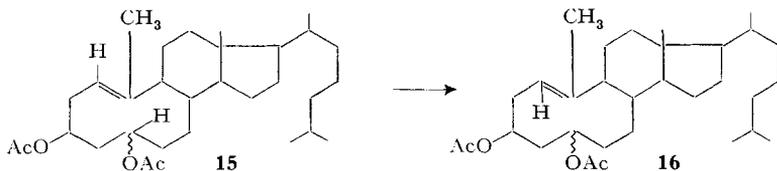
<sup>16</sup>) Zusammenfassende Artikel über die *Paternò-Buechi-Reaktion*: [12].

addition geeignete Konformation einnehmen können. Nur zwei Konformationen von **1** weisen eine für die Cyclisation besonders günstige gegenseitige Lage der beteiligten Zentren auf und würden die Ausbildung des Diradikals **12** begünstigen. Da in den meisten Beispielen der *Paternò-Buechi*-Reaktion beim Angriff der Carbonylgruppe an der Doppelbindung das thermodynamisch stabilere Diradikal gebildet wird (vgl. jedoch [14]), sollte aus **1** auch eher **12** als **13** entstehen. **12** würde schliesslich die Oxetane **2** und **3** liefern<sup>17)</sup>.

Die relativ niedrige Ausbeute (ca. 35%) an **2** und **3** könnte durch deren sehr hohe photochemische Reaktivität erklärt werden. So liessen sich z. B. aus einer 5 Stunden bestrahlten Dioxan-Lösung von **3** nur 47% der Verbindung zurückgewinnen.



Die Annahme, dass das  $n-\pi^*$ -Triplet (bzw. Singlett) des Carbonyls wie an der Cycloaddition, so auch an der *cis-trans*-Isomerisierung (vgl. **11**  $\rightarrow$  **1**) beteiligt ist, wird durch den Vergleich der Bestrahlung von **11** und von *cis*- $3\beta,5$ -Diacetoxy- $\Delta^{1(10)}$ - $5,10$ -seco-cholesten (**15**) bestätigt. Das *cis*-Secoketon **11** ist nach 3 Std. Belichtung praktisch quantitativ ins *trans*-Secoketon **1** umgewandelt, hingegen sind unter analogen Bedingungen nach 24 Std. nur ca. 10% von **15** zum *trans*-Derivat **16** isomerisiert.



Vor kurzem haben *Lange & Bosch* [15] die Bestrahlung von *cis*- bzw. *trans*- $\Delta^5$ -Cyclodecenon, die als Grundkörper von **1** und **11** angesehen werden können, untersucht. Ihre Resultate stimmen weitgehend mit denjenigen unserer Experimente in der Steroidreihe überein.

<sup>17)</sup> Ein von **13** sich ableitendes Oxetan vom Typus **14** wurde bis jetzt nicht isoliert. Die Ausbildung der weiteren zwei theoretisch möglichen Isomeren mit *trans*-anneliertem Oxetan- und B-Ring, ist aus sterischen Gründen unwahrscheinlich. Die restlichen vier Isomeren (mit 1,3-*trans*-überbrücktem Oxetan-Ring) können selbstverständlich unberücksichtigt bleiben.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *M. Lj. Mihailović, M. Dabović, Lj. Lorenc & M. Gašić*, *Tetrahedron Letters* 1970, 4245.  
[2] *J. Kalvoda*, *Chem. Commun.* 1970, 1002.  
[3] *G. Cainelli, M. Lj. Mihailović, D. Arigoni & O. Jeger*, *Helv.* 42, 1124 (1959); *M. Lj. Mihailović & Z. Čeković*, *Synthesis* 2, 209 (1970); «Oxidative Cyclisation of Alcohols with Lead Tetraacetate» in «Synthetic Routes to Cyclic Systems» (Ed. *M. F. Ansell*) Logos Press, London (in Vorbereitung).  
[4] *M. Lj. Mihailović, M. Stefanović, Lj. Lorenc & M. Gašić*, *Tetrahedron Letters* 1964, 1867; *M. Lj. Mihailović, Lj. Lorenc, M. Gašić, M. Rogić, A. Melera & M. Stefanović*, *Tetrahedron* 22, 2345 (1966); *M. Akhtar & S. Marsh*, *J. chem. Soc. (C)* 1966, 937.  
[5] *M. Lj. Mihailović, Lj. Lorenc, J. Foršek, H. Nešović, G. Snatzke & P. Trška*, *Tetrahedron* 26, 557 (1970).  
[6] *P. Ganis & J. D. Dunitz*, *Helv.* 50, 2379 (1967).  
[7] *J. R. Hanson & T. D. Organ*, *J. chem. Soc. (C)* 1970, 1065.  
[8] *T. Komeno, H. Itani, H. Iwakura & K. Nabeyama*, *Chem. pharmaceut. Bull.* 18, 1145 (1970).  
[9] *B. Pelc & E. Kodicek*, *J. chem. Soc. (C)* 1970, 1624.  
[10] *P. Striebel & Ch. Tamm*, *Helv.* 37, 1094 (1954).  
[11] *E. Paternò & G. Chieffi*, *Gazz. chim. ital.* 39, 341 (1909); *G. Buechi, Ch. G. Inmann & E. S. Lipinsky*, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 4327 (1954).  
[12] *A. Schoenberg*, in «Preparative Organic Photochemistry», Springer-Verlag Berlin-Heidelberg, 1968; *J. B. Calvert & J. N. Pitts jr.*, in «Photochemistry», J. Wiley & Sons Inc., New York, N. Y. 1966; *N. J. Turro*, in «Molecular Photochemistry», W. A. Benjamin Inc. New York, N. Y. 1965; *L. L. Muller & J. Hammer*, in «1,2-Cycloaddition Reactions», Interscience Publishers, New York, N. Y. 1967.  
[13] *D. R. Arnold, R. N. Hinman & H. Glueck*, *Tetrahedron Letters* 1964, 1425; *N. C. Yang, M. Nussim, M. J. Jorgenson & S. Murov*, *ibid.* 1964, 1657; *L. A. Singer & P. D. Bartlett*, *ibid.* 1964, 1887; *N. J. Turro & P. A. Wriede*, *J. Amer. chem. Soc.* 90, 6863 (1968); 92, 320 (1970); *J. org. Chemistry* 34, 3562 (1969).  
[14] *S. H. Schroeter*, *Chem. Commun.* 1969, 12.  
[15] *G. L. Lange & M. Bosch*, *Tetrahedron Letters* 1971, 315.

**252. De la chimie des ptérines, 37<sup>e</sup> communication [1]**  
**Mécanisme d'oxydation des tétrahydroptérines disubstituées**  
**en C(6) et localisation de l'électron célibataire chez les**  
**radicaux qui en découlent**

par **M. Viscontini** et **M. Argentini**

Institut de chimie organique de l'Université, Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich

(16 VII 71)

*Résumé.* <sup>14</sup>C a été incorporé dans le groupe méthylène de la chaîne latérale de l'aminométhyl-6-méthyl-6-tétrahydro-5,6,7,8-ptérine. Oxydée à l'air dans des conditions physiologiques, cette substance fournit de l'aldéhyde formique et de la méthyl-6-ptérine radioactifs, dus respectivement à une dégradation de la chaîne latérale et à une ouverture du cycle tétrahydropyrazinique suivie de recyclisation. Cette observation est discutée au point de vue tant chimique que biologique.

Nous avons publié deux importantes observations dans les 34<sup>e</sup> [2] et 36<sup>e</sup> communication [1]:

1) L'oxydation à l'air de l'aminométhyl-6-méthyl-6-tétrahydroptérine, dans des conditions physiologiques, ne conduit pas à une ptérine quinoïdique, mais bien à la