

147. Photochemische Reaktionen

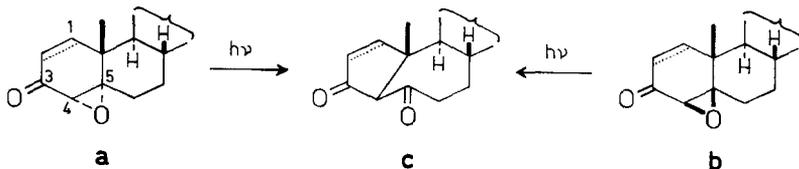
29. Mitteilung [1]¹⁾Zum Mechanismus der photochemischen Umlagerung
von 3-Oxo-4,5-oxido-Steroiden

(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 Δ^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**)²⁾. 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 Δ^1 -ungesättigt.)

Herstellung der Keto-epoxide 4, 8 und 10: 1. Reduktion von O-Acetyl-10 α -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 α -testosteron-oxid **4** [ν_{max} = 1705–1730, 1255 cm^{-1} ; δ = u. a. 0,75/s CH_3 -18, 1,27/s CH_3 -19, 2,97/s 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** [ν_{max} = 1715, 1698, 1255 cm^{-1} ; δ = 0,85/s CH_3 -18, 1,05/s CH_3 -19, 1,42/s CH_3 -4'] und **10** [ν_{max} = 1718, 1705, 1254 cm^{-1} ; δ = 0,84/s CH_3 -18, 1,17/s CH_3 -19, 1,47/s 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°) bzw. **10** ($\Delta[\text{M}]_D$ = -40°) andererseits³⁾.

Die 45minütige UV.-Bestrahlung einer 0,014M Lösung von **4** in Dioxan mit einem Quecksilber-Hochdruckbrenner⁴⁾ bei Zimmertemperatur lieferte bei vollständiger

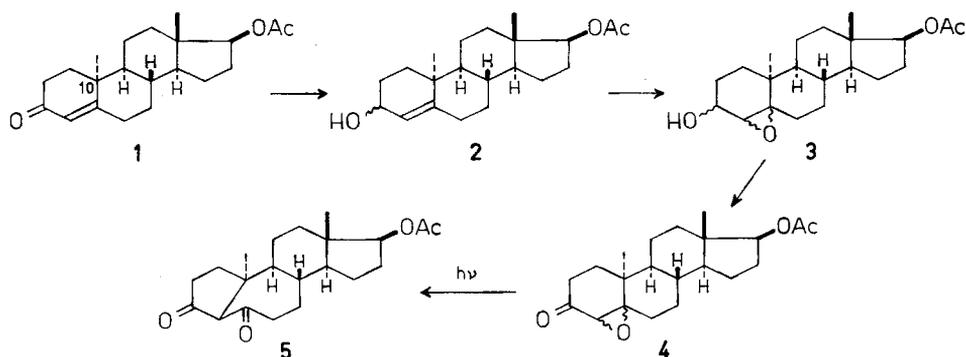
¹⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis S. 1340.

²⁾ Der Einfachheit halber werden die β -Diketone vom Typus **c** (vgl. auch **5** und **14–16**) lediglich in der nicht enolisierten Form gezeichnet.

³⁾ Vgl. dazu die entsprechenden Werte zwischen O-Acetyltestosteron und dessen 4 α ,5-Oxid ($\Delta[\text{M}]_D$ = -588°) bzw. 4 β ,5-Oxid ($\Delta[\text{M}]_D$ = +149°) sowie einer Anzahl analoger Verbindungsgruppen bei [6].

⁴⁾ Hochdruckbrenner Q 81, QUARZLAMPEN GMBH, Hanau.

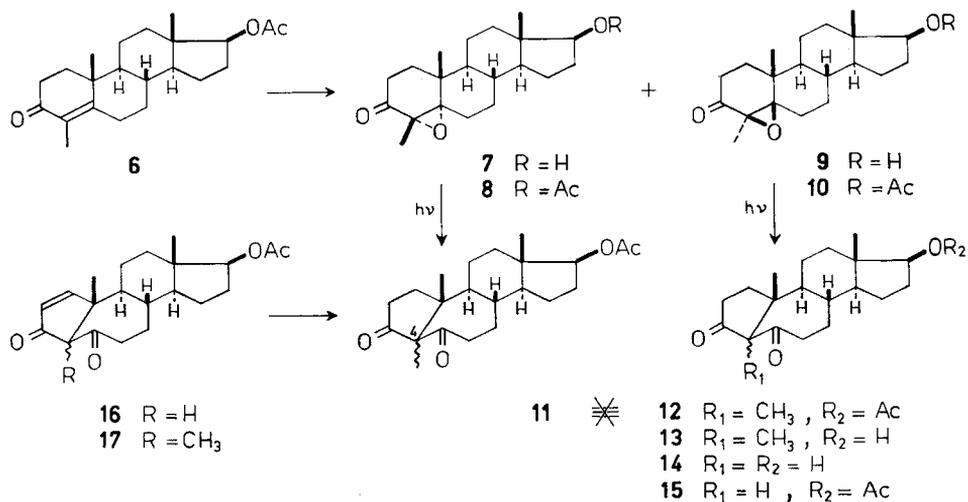
Umsetzung des Ausgangsmaterials in 52-proz. Ausbeute eine isomere Verbindung. Gestützt auf seine positive Eisen(III)-chlorid-Reaktion, die spektroskopischen Daten [$\lambda_{max} = 294 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 8430$ in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), $315 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 11410$ in $0,01 \text{ N KOH/C}_2\text{H}_5\text{OH}$); $\nu_{max} = 1722, 1656, 1610, 1256 \text{ cm}^{-1}$; $\delta = \text{u. a. } 0,77/\text{s CH}_3\text{-18, } 1,21/\text{s CH}_3\text{-19}$] und in Analogie zu den bereits beschriebenen Umwandlungen in der Testosteronoxid-Reihe (vgl. **a, b** \rightarrow **c**) ordnen wir diesem Photoprodukt die Struktur **5** zu⁵⁾.



Die UV.-Bestrahlung der Stereoisomeren **8** ($0,0067 \text{ M}$ Dioxanlösung, Reaktionszeit 20 Std.⁶⁾) und **10** ($0,021 \text{ M}$ Dioxanlösung, Reaktionszeit 12 Std.⁶⁾) bei Zimmer-temperatur wurde nach 66- bzw. 26-proz. Umsatz des Ausgangsmaterials unterbrochen. In beiden Versuchen resultierte spezifisch⁷⁾ nur je ein Acetoxydiketon (**8** \rightarrow **11**: 21% Ausbeute⁸⁾, **10** \rightarrow **12**: 31% Ausbeute⁸⁾). Die beiden Photoprodukte **11** [$\nu_{max} = 1741, 1725, 1684$ (schwach), 1255 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 CCl_4)] und **12** [$\nu_{max} = 1746, 1722, 1687$ (schwach) 1253 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 β -Diketons **14** [3] mit Methyljodid und Kalium-*t*-butylat⁹⁾ in *t*-Butanol führte zum Hydroxydiketon **13**, dessen O-Acetylderivat mit dem Photoprodukt **12** identisch war. Die analoge Methylierung der ebenfalls beschriebenen Δ^1 -ungesättigten Verbindung **16** [3] lieferte nach anschließender Reacetylierung das Methylhomologe **17**. Die Hydrierung von **17** mit Pd-Kohle-Katalysator ergab das Photoprodukt **11**.

- ⁵⁾ Das Vorliegen des bekannten 10β -Isomeren **15** [3] in mehr als 1-proz. Ausbeute konnte auf Grund des NMR.-Spektrums der Mutterlaugen von **5** ausgeschlossen werden.
- ⁶⁾ 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 $297\text{--}313 \text{ m}\mu$: ca. 4% des $248\text{--}436\text{-m}\mu$ -Bereichs). Mit seiner Verwendung konnten photochemische Folgereaktionen der Produkte **11** und **12**, die mit einem Hochdruckbrenner sehr rasch eintreten, besser vermieden werden.
- ⁷⁾ Die Abwesenheit des β -Diketons **12** im Reaktionsgemisch aus **8** und des β -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. H_2SO_4 und anschließendes Erhitzen auf 150° ; Empfindlichkeit: ca. $2^0/_{00}$].
- ⁸⁾ Ausbeute bezogen auf umgesetztes Ausgangsmaterial.
- ⁹⁾ Zur Methodik vgl. die analog verlaufende Methylierung eines 19-Nor-3,5-dioxo-10(5 \rightarrow 4)-*abeo*-androstans bei VELLUZ *et al.* [7].

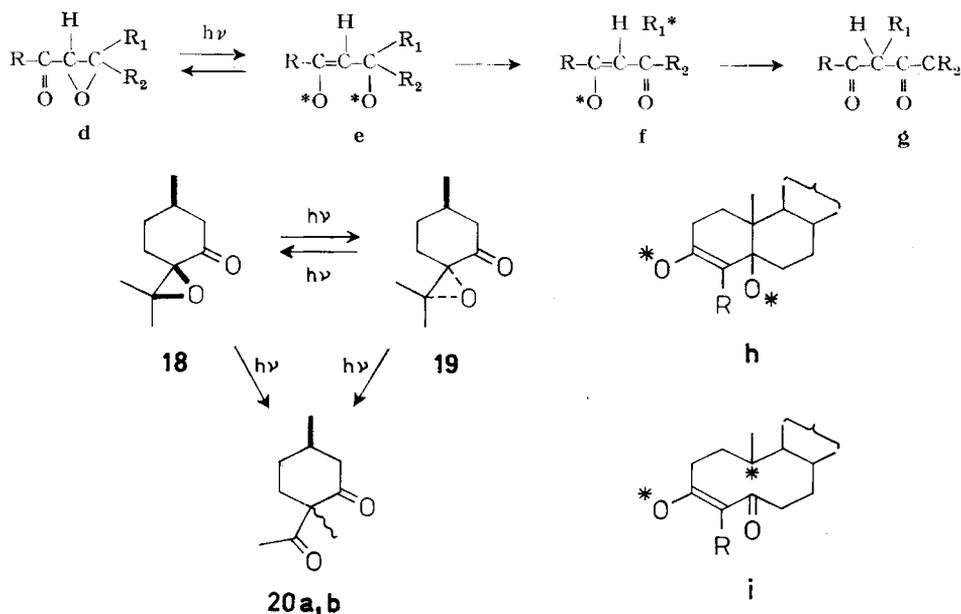


Diskussion der Resultate. BODFORSS [8] beschrieb 1918 die photochemische Isomerisierung von Benzalacetophenon-epoxid zum entsprechenden β -Diketon (**d** \rightarrow **g**; R = R₂ = z. B. C₆H₅, R₁ = H), die eine 1,2-Wanderung eines Wasserstoffatoms einschliesst. Dass bei β, β -dialkylierten α, β -Epoxy-ketonen 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 β -Diketone **20a** und **20b** umgelagert werden, veranlasste REUSCH [9], für beide Isomerisierungsvorgänge einen gemeinsamen Übergangszustand (vgl. **e**; * = \cdot oder +, -) zu postulieren¹⁰). 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 = R₁ = CH₃, R₂ = H, C₆H₅). 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 gewährleistet¹¹). 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**

¹⁰) 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].

¹¹) 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 Modells-substanzen im Gange.



Die neuen Verbindungen

Verbindung	Bruttoformel*)	Smp. (unkorr.)	$[\alpha]_D$ (in 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 CHCl_3 . Die NMR.-Spektren wurden, falls nicht anders vermerkt, in CDCl_3 bei 60 Megahertz gemessen; die Signale [δ -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 β -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 α -testosterone oxide **4** gives specifically the 10 α -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

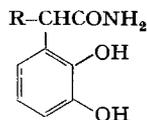
von A. Carlsson und H. Corrodi

(13. V. 64)

1. Einleitung. – In der 1. und 2. Mitteilung dieser Reihe [1] [2]¹⁾ 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*-C₃H₇



III

¹⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 1349.