

Photochemische Studien, 65. Mitt. [1]: Untersuchungen zur Photostabilität von Ethisteron und Norethisteron sowie deren Kristallstrukturen

Johannes Reisch^{1,*}, Johannes Zappel¹ [2], Gerald Henkel²
und Nurten Ekiz-Gücer¹

¹ Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Münster, Hittorfstraße 58–62, D-48149 Münster,
Bundesrepublik Deutschland

² Institut für Anorganische Chemie (Festkörperchemie), Universität Duisburg, Lotharstraße 1,
D-47057 Duisburg, Bundesrepublik Deutschland

**Photochemical Studies, Part 65 [1]: Investigations on the Photostability of Ethisterone
and Norethisterone and Their Crystal Structures**

Summary. UV irradiation of ethisterone (**1**) and norethisterone (**2**) in the solid state yielded one photoproduct each: 17,20-epoxy-17 ξ H-pregna-4,20-diene-3-one (**3**) and the dimerization product 17'-hydroxy-(13 β H, 17' β H)-13,17-seco-[20, 21]bipregnayl-4,20,4'-trien-20'-in-3,17,3'-trione (**4**), respectively. Compounds **3** and **4** were characterized by their spectral and analytical data and further confirmed by the molecular packing of **1** and **2** in the crystal, as shown by X-ray crystallography.

Keywords. Crystal structures; Ethisterone; Norethisterone; Photostability; Solid state photochemistry.

Einleitung

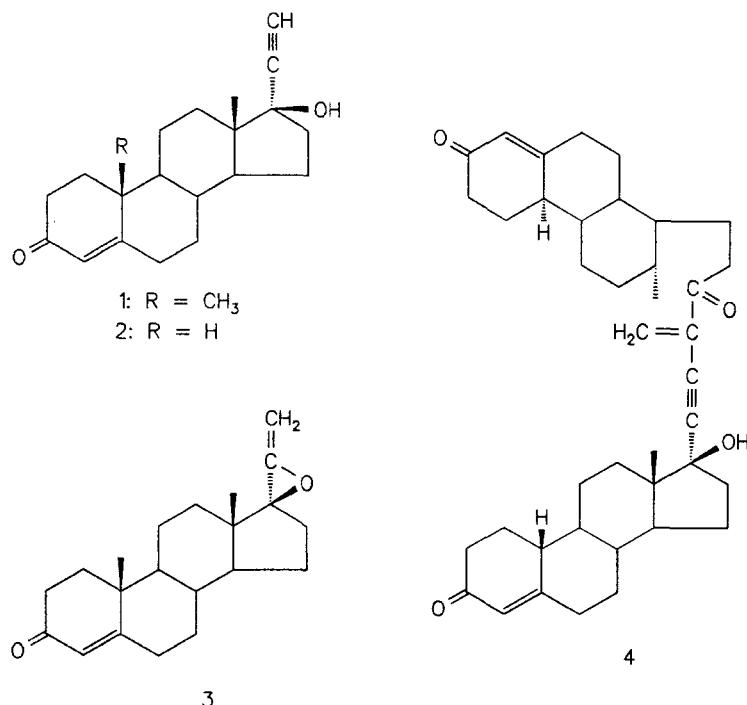
Seit langem ist es ein Ziel unserer Untersuchungen, Zusammenhänge zwischen der Photoinstabilität von Arzneistoffen und deren Kristallstrukturen aufzudecken. Besondere Aufmerksamkeit widmen wir dabei den Steroiden, bei denen derartige Korrelationen häufig zu beobachten sind (vgl. [3]). Die vorliegende Studie befaßt sich mit der Festkörperphotochemie des Ethisterons (**1**) und des Norethisterons (**2**), die als synthetische Östrogene offizinell sind [4]. Bei der Aufbewahrung, die in kristallinem Zustand erfolgt, wird wie in anderen Pharmakopöen Lichtschutz gefordert, ohne daß hierfür eine experimentelle Grundlage vorliegt.

Ergebnisse und Diskussion

Bei zahlreichen, offizinellen östrogenen Steroiden liegt die Umwandlungsrate unter 5% und es treten zusätzlich noch eine Vielzahl von Umwandlungsprodukten auf [5]. Bei **1** und bei **2** liegt die Umwandlungsrate über 10%, und es entsteht nur je ein Hauptphotoprodukt, so daß hier eine Isolierung sinnvoll ist [5]. Beide Substanzen wurden mit einem Hg-Niederdruckbrenner unter synth. Luft- bzw. Reinstickstoff-

begasung bestrahlt. Zusätzlich sind die Substanzen einem Hg-Hochdruckbrenner ausgesetzt worden. Es treten in allen Fällen die gleichen Hauptphotoprodukte auf [5].

Die Belichtung von **1** ergab das Photoprodukt **3**, dessen Molekülstruktur aus den spektroskopischen Daten hervorgeht. Die Masse des Moleküls hat sich nicht verändert, es hat also eine intramolekulare Umwandlung stattgefunden. Die Ringe A, B und C von **1** sind an der Reaktion nicht beteiligt, da hier in den IR-, ¹H NMR-, und ¹³C NMR-Spektren gegenüber **1** keine Veränderungen auftreten (s. experimenteller Teil). Nicht mehr vorhanden sind dagegen sowohl die Peaks der Ethinyl- als auch die der Hydroxy-Gruppe des Eduktes: So fehlen die Valenzschwingungen der OH-Gruppe und der Ethinylgruppe (3400 bzw. 2100 cm^{-1}). Dies trifft auch für das intensive Signal des Ethinylprotons im ¹H NMR-Spektrum von **1** ($\delta = 2.6$) zu. Im ¹³C NMR-Spektrum des Photoproduktes sind zwei Methylgruppen ($\delta = 17.4$ und 19.6) zu sehen. Die ¹³C-Resonanzen der C-18-Methylgruppe bei $\delta = 19.6$ und des C-16 bei $\delta = 36.3$ zeigen gegenüber denen des C-18 und C-16 bei **1** eine Tieffeldverschiebung um 7 ppm . Die Signale der Ethinylkohlenstoffatome fehlen, dafür treten zwei neue Signale bei $\delta = 115.5$ und 156.9 auf, die den Kohlenstoffatomen 20 und 21 zuzuordnen sind. Die Protonen am C-21 erscheinen im ¹H NMR-Spektrum als Dubletts bei $\delta = 5.10$ und 5.65 . Die Kopplungskonstante von 1.2 Hz ist ein für diese Methylen-Gruppe üblicher Wert [6]. Durch die neue epoxidische Umgebung ist im ¹³C NMR-Spektrum das Signal des C-17 im Vergleich zu dem des Edukts tieffeldverschoben, während die Signale von C-13 und C-14 hochfeldverschoben sind. Der neue Zerfallspeak im Massenspektrum ($m/z = 270$) deutet auf eine α -Spaltung am C-17 hin, die erst durch die Epoxidierung möglich geworden ist. Diesen Befunden zufolge ist **3**: 17,20-Epoxy- 17β H-pregna-4,20-dien-3-on. Die Röntgenstrukturanalyse zeigt,



daß **1** monoklin in der Raumgruppe $P2_1$ kristallisiert. Die Abstände zwischen den Atomen der verschiedenen Nachbarmoleküle sind im Bereich der aktiven Atome 4, 5, 6, 17, 20 und 21 oberhalb des für die Bindungsbildung in der festen Phase kritischen Grenzwertes von 4.3 Å. Die Moleküle sind in Form von Ketten in Richtung der zweizähligen Schraubenachse über Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Hydroxy- und Carbonyl-Gruppen linear ($O-H \cdots O = 179.8^\circ$) miteinander verknüpft. Es liegt eine Kopf-Schwanz-Anordnung vor (s. Abb. 1). Der Abstand beträgt 2.968 Å.

Bei **4**, dem Photoprodukt von **2**, zeigt das hochaufgelöste Massenspektrum eine Verdoppelung der Molmasse ($m/z = 596$) und der hochaufgelöste Molekülpeak entspricht der Summenformel $C_{40}H_{52}O_4$, es ist somit ein Dimer entstanden. Das 1H NMR-Spektrum von **4** zeigt einige wichtige Unterschiede zu dem des Eduktes. Das Signal des Ethinylprotons bei **4** ist nicht mehr vorhanden, zwei neue Dubletts bei 5.11 und 5.66 ppm ($J = 1.1$ Hz) weisen, wie bei **3**, auf eine Methylen-Gruppe hin. Aufgrund der Dimer-Bildung sind die Intensitäten der beiden Dubletts nur halb so groß, wie z. B. die des doppelt vorkommenden C-4-Protoms bei 5.82 ppm. Durch den Bindungsbruch zwischen C-13 und C-17 des einen Teilmoleküls von **4** wird dessen Methylpeak zu einem Dublett bei 0.85 ppm aufgespalten, welches die gleiche Intensität aufweist wie das Methylsignal des anderen Teilmoleküls von **4** bei 0.97 ppm. Der Vergleich der IR-Spektren von **2** und seines Photoproduktes **4** lässt eine zweite Carbonyl-Valenzschwingung bei 1760 cm^{-1} erkennen. Wie das ^{13}C NMR-Spektrum zeigt, ist es durch die Bestrahlung nur an den D-Ringen zu einer Umwandlung gekommen. Die Kohlenstoffatome des Teilmoleküls von **4** mit dem intakten D-Ring werden im folgenden mit Strich (') bezeichnet. Die experimentell ermittelten Signale von **4** stimmen weitgehend mit den theoretischen Werten überein (s. experimenteller

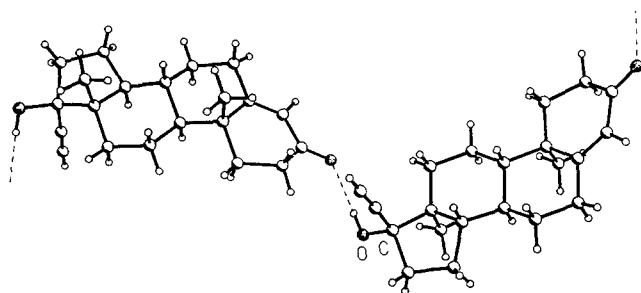


Abb. 1. $C_{21}H_{28}O_2$ (1): Struktur des Ethisteron-Moleküls (Kettenausschnitt mit Wasserstoffbrückenbindung)

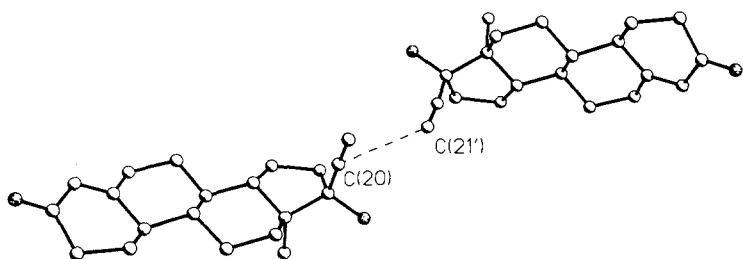


Abb. 2. $C_{20}H_{26}O_2$ (2): Anordnung benachbarter Norethisteron-Moleküle (kurzer intermolekularer Abstand gestrichelt)

Teil). Das Photoproduct **4** ist somit 17'-Hydroxy-(13 β H,17' β H)-13,17-seco-[20,21]bipregnayl-4,20,4'-trien-20'-in-3,17,3'-trion. Die Röntgenstrukturanalyse zeigt, daß **2** in der orthorhombischen Raumgruppe P2₁2₁2₁ kristallisiert. Die Moleküle sind, wie bei **1**, über O—H \cdots O Wasserstoffbrücken (O—H \cdots O = 179.7°; O \cdots O = 2.883 Å) in eindimensionalen Ketten miteinander verknüpft. Die Achsen der Ketten verlaufen parallel zu *c*. Moleküle, die über die vierzählige Schraubenachse parallel zu *a* miteinander verknüpft sind, weisen den für Festphasenreaktionen günstigen Wert von 3.924 Å [7] zwischen den Kohlenstoffatomen 20 und 21' auf (Abb. 2). Sie haben zwar auch an weiteren Stellen geringe Abstände untereinander, eine Reaktion dort ist aber aufgrund der anderen spektroskopischen Daten ausgeschlossen.

Experimenteller Teil

Bestrahlung von **1** und **2** in kristallinem Zustand: Sowohl **1** als auch **2** werden je 72 h mit einem Quecksilberniederdruckbrenner im Drehreaktor [8] ohne weitere Reinigung in der originalen Teilchengröße bestrahlt. Für die Belichtung werden 2–3 g Substanz mit jeweils 20% Aerosil versetzt, um die Fließeigenschaften während der Reaktion zu verbessern. Die Vortrennung erfolgt über SC an Kieselgel, Korngröße 0.063–0.2 mm (Merck) und einem Fließmittelsystem aus Dichlormethan/Methanol 97:3. Anschließend wird durch PSC auf Kieselgel-60-F₂₅₄-Fertigplatten (Merck) mit dem gleichen Fließmittel weiter aufgetrennt. Die Rohausbeuten betrugen bei **3** 18 mg (0.8%) und bei **4** 15 mg (0.7%). Spektroskopische Geräte siehe [1], außerdem bei ¹³C NMR-Spektren Bruker WM 300 (300 MHz).

17,20-Epoxy-17 ξ H-pregna-4,20-dien-3-on (**3**)

*R*_f-Wert: 0.45; IR (KBr): ν = 2960 cm⁻¹ s, 2900 m, 2880 m, 1665 s (C=O), 1630 m (C-4 und C-5 C=C); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (s, 3H, CH₃-18), 1.20 (s, 3H, CH₃-19), 5.10 und 5.65 (2d, *J* = 1.2 und 1.12 Hz, 2H, CH₂-21), 5.75 (t, 1H, CH-4); ¹³C NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = C-3 (199.6), C-5 (170.5), C-20 (156.9), C-4 (123.9), C-21 (115.5), C-9 (53.0), C-14 (47.5), C-12 (39.8), C-10 (38.6), C-16 (36.34), C-8 (36.31), C-13 (35.7), C-1 (35.1), C-2 (33.9), C-6 (32.6) C-7 (31.2), C-17 (29.6), C-15 (23.1), C-11 (20.4), C-18 (19.6), C-19 (17.4); MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 312 (19) [M⁺], 270 (18) [M⁺ - OCCH₂]; Schmp. 244 °C unter Zersetzung; HRMS: C₂₁H₂₈O₂ Ber. 312.2089, gef. 312.2087.

17'-Hydroxy-(13 β H,17' β H)-13,17-seco-[20,21]bipregnayl-4,20,4'-trien-20'-in-3,17,3'-trion (**4**)

*R*_f-Wert: 0.56; IR (KBr): ν = 3450 cm⁻¹ (OH), 2950 s, 2870 m, 1730 m (C-17 C=O), 1670 s (C-4 und C-4' C=O); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.85 (d, *J* = 2, 14 Hz, 3H, CH₃-18), 0.97 (s, 3H, CH₃-18'), 5.11 und 5.66 (2d, *J* = 1.16 und 1.14 Hz, 2H, CH₂-21), 5.82 (t, 2H, CH-4 und -4'); ¹³C NMR (300 MHz,

Tabelle 1. Daten zu den Kristallstrukturanalysen

Ethisteron, C₂₁H₂₈O₂; 312.43 a.m.u.; monoklin (P2₁), *a* = 6.473 (2), *b* = 21.055 (6), *c* = 6.487 (2) Å, β = 105.94 (2)°, *V* = 850 Å³, *Z* = 2, μ(MoKα) = 0.08 mm⁻¹, *D*_x = 1.220 gcm⁻³, ω-Scan, 1901 Reflexe, davon 1474 beobachtet (*I* > 2·σ(*I*)), 209 Variable, *R* (*R*_w) = 0.0385 (0.0390)

Norethisteron, C₂₀H₂₆O₂; 298.41 a.m.u.; orthorhombisch (P2₁2₁2₁), *a* = 6.541 (2), *b* = 12.159 (6), *c* = 20.774 (8) Å, *V* = 1652 Å³, *Z* = 4, μ(MoKα) = 0.08 mm⁻¹, *D*_x = 1.200 gcm⁻³, ω-Scan, 2104 Reflexe, davon 1554 beobachtet (*I* > 2·σ(*I*)), 201 Variable, *R* (*R*_w) = 0.0417 (0.0403)

CDCl_3 ; (gefundene Werte) [berechnete Werte] $\delta = \text{C-17}$ (213.4) [208.4], C-3 (199.9) [198.3], $\text{C-3}'$ (199.7) [198.5], $\text{C-5}'$ (166.5) [152.7], C-5 (166.2) [152.7], C-20 (144.0) [133.5], C-4 (127.6) [124.7], $\text{C-4}'$ (124.1) [124.7], C-21 (115.5) [115.7], $\text{C-21}'$ (84.2) [83.8], $\text{C-20}'$ (81.5) [83.3], $\text{C-17}'$ (77.3) [80.7], $\text{C-9}'$ (49.3) [45.5], C-9 (48.5) [45.9], $\text{C-13}'$ (47.8) [49.0], $\text{C-14}'$ (44.4) [50.5], C-14 (42.8) [44.2], $\text{C-10}'$ (42.6) [42.8], C-10 (41.2) [46.2], $\text{C-8}'$ (40.8) [40.1], C-8 (39.8) [34.7], $\text{C-2}'$ (37.8) [36.5], C-2 (36.58) [36.5], C-6 (36.51) [34.6], C-16 (36.4) [33.8], $\text{C-6}'$ (35.84) [35.4], $\text{C-16}'$ (35.82) [33.0], $\text{C-12}'$ (35.5) [36.3], C-12 (31.1) [31.1], $\text{C-7}'$ (30.5) [31.8], C-7 (30.3) [27.7], C-13 (29.76) [32.2], $\text{C-11}'$ (29.73) [25.5], C-11 (28.5) [24.6], $\text{C-1}'$ (27.3) [26.8], C-1 (26.3) [26.3], $\text{C-15}'$ (26.0) [26.1], C-15 (25.9) [31.5], C-18 (17.3) [18.0], $\text{C-18}'$ (13.5) [16.1]; die Werte der Atome 1–16 sind mit den Werten der jeweiligen Atome 1'–16' austauschbar. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 596 (20) [M^+], 581 (24) [$M^+ - \text{CH}_3$], 563 (23) [$M^+ - \text{H}_2\text{O}$]; Schmp.: 196 °C unter Zersetzung; HRMS: $\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{O}_4$ Ber. 596.3865, gef. 596.3870.

Röntgenstrukturanalysen

Die Kristalle von **1** bzw. **2** wurden in Kapillaren eingeschlossen und auf einem Siemens-P3-Vierkreisdiffraktometer (Szintillationszähler, Graphitmonochromator, MoK α -Strahlung ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) im Bereich $4^\circ < 2\Theta < 54^\circ$ vermessen. Die Gitterkonstanten wurden durch Kleinste-Quadrat-Ver-

Tabelle 2. $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2$ (**1**): Atomkoordinaten und Koeffizienten der äquivalenten isotropen Temperaturfaktoren (ohne H-Atome)^a

Atom	x	y	z	U
O(1)	0.2756(4)	0.4358(2)	1.0714(4)	0.055(1)
O(2)	0.4949(4)	-0.0336(2)	0.4770(4)	0.046(1)
C(1)	0.5481(5)	0.2937(2)	1.0055(5)	0.039(1)
C(2)	0.5573(5)	0.3641(2)	1.0655(5)	0.043(1)
C(3)	0.3417(5)	0.3940(2)	0.9746(5)	0.038(1)
C(4)	0.2204(5)	0.3717(2)	0.7638(5)	0.038(1)
C(5)	0.2825(5)	0.3236(2)	0.6602(5)	0.033(1)
C(6)	0.1655(5)	0.3085(2)	0.4327(5)	0.041(1)
C(7)	0.1167(5)	0.2380(2)	0.3925(5)	0.039(1)
C(8)	0.3151(4)	0.1969(2)	0.4771(4)	0.030(1)
C(9)	0.4168(4)	0.2112(2)	0.7170(4)	0.028(1)
C(10)	0.4783(4)	0.2828(2)	0.7619(4)	0.030(1)
C(11)	0.6032(5)	0.1659(2)	0.8204(5)	0.037(1)
C(12)	0.5453(5)	0.0955(2)	0.7781(4)	0.035(1)
C(13)	0.4555(5)	0.0832(2)	0.5394(4)	0.029(1)
C(14)	0.2618(5)	0.1270(2)	0.4487(5)	0.030(1)
C(15)	0.1583(5)	0.1005(2)	0.2232(4)	0.040(1)
C(16)	0.2138(5)	0.0288(2)	0.2398(5)	0.042(1)
C(17)	0.3485(5)	0.0173(2)	0.4742(5)	0.034(1)
C(18)	0.6330(5)	0.0917(2)	0.4238(5)	0.041(1)
C(19)	0.6621(5)	0.3022(2)	0.6648(6)	0.044(1)
C(20)	0.2046(5)	0	0.6068(5)	0.036(1)
C(21)	0.0851(5)	-0.0156(2)	0.7039(5)	0.046(1)

^a Der äquivalente isotrope Temperaturfaktor ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij} -Tensors

Tabelle 3. C₂₀H₂₆O₂ (2): Atomkoordinaten und Koeffizienten der äquivalenten isotropen Temperaturfaktoren (ohne H-Atome)^a

Atom	x	y	z	U
O(1)	0.9101(3)	0.3976(2)	0.4867(1)	0.056(1)
O(2)	0.2233(3)	0.4789(2)	0.9602(1)	0.054(1)
C(1)	0.7657(5)	0.5261(3)	0.6343(1)	0.049(1)
C(2)	0.8253(5)	0.5347(2)	0.5638(1)	0.049(1)
C(3)	0.7939(5)	0.4282(2)	0.5297(1)	0.044(1)
C(4)	0.6145(4)	0.3653(3)	0.5484(1)	0.044(1)
C(5)	0.4937(4)	0.3952(2)	0.5973(1)	0.037(1)
C(6)	0.2902(4)	0.3419(3)	0.6084(1)	0.048(1)
C(7)	0.2458(4)	0.3136(2)	0.6783(1)	0.043(1)
C(8)	0.2882(4)	0.4094(2)	0.7236(1)	0.033(1)
C(9)	0.5076(4)	0.4500(2)	0.7141(1)	0.033(1)
C(10)	0.5473(4)	0.4862(2)	0.6438(1)	0.036(1)
C(11)	0.5655(4)	0.5404(2)	0.7623(1)	0.040(1)
C(12)	0.5278(4)	0.5061(3)	0.8325(1)	0.040(1)
C(13)	0.3069(4)	0.4698(2)	0.8422(1)	0.035(1)
C(14)	0.2581(4)	0.3772(2)	0.7938(1)	0.034(1)
C(15)	0.0501(4)	0.3336(3)	0.8165(1)	0.046(1)
C(16)	0.0541(4)	0.3486(3)	0.8905(1)	0.047(1)
C(16)	0.0541(4)	0.3486(3)	0.8905(1)	0.047(1)
C(17)	0.2588(4)	0.4085(3)	0.9063(1)	0.040(1)
C(18)	0.1610(5)	0.5691(2)	0.8364(1)	0.051(1)
C(20)	0.4192(5)	0.3284(3)	0.9236(1)	0.040(1)
C(21)	0.5414(5)	0.2642(3)	0.9401(1)	0.052(1)

^a Der äquivalente isotrope Temperaturfaktor ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij}-Tensors

feinerung von 18 zentrierten Reflexen im Bereich 20° < 2Θ < 25° erhalten. Die Intensitäten periodisch gemessener Referenzreflexe zeigten wie die Intensitätsprofile der Meßreflexe stabile Meßbedingungen an. Alle Rechnungen einschließlich der Datenreduktion (Lorentz- und Polarisationsfaktorkorrekturen) und empirischer Absorptionskorrekturen (ψ -Scan) wurden mit Programmen des SHELXTL-PLUS-Systems auf einem MS-DOS-Rechner durchgeführt [9]. Die Positionen der C- und O-Atome wurden mit direkten Methoden bestimmt und mit anisotropen Temperaturfaktoren verfeinert. Die H-Atomlagen gingen aus Differenz-Fourier-Synthesen hervor. Sie wurden auf idealisierten Positionen mit jeweils einem gemeinsamen isotropen Temperaturfaktor verfeinert. Atomformfaktorkurven für sphärische neutrale freie (C und O) bzw. gebundene Atome (H) wurden wie die f'- und f''-Komponenten der anomalen Dispersion aus Standardquellen entnommen [10]. Weitere Details der Strukturanalysen sind in Tab. 1 zusammengestellt. Der molekulare Aufbau von Ethisteron und Norethisteron geht aus Abb. 1 und 2 hervor. Die Atomkoordinaten sind in Tab. 2 und 3 aufgeführt. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturanalyse (Koeffizienten der anisotropen Temperaturfaktoren, Bindungslängen und Valenzwinkel, Koordinaten der Wasserstoffatome und eine Liste der Strukturfaktoren) können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-57279, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

Dank

Wir danken der Firma Schering (Berlin) für die Unterstützung der Arbeit.

Literatur

- [1] Photochemische Studien, 64. Mitt: [3]; zugleich Acetylenchemie, 30. Mitt.; 29. Mitt: Reisch J., Gunaherath G. M. K. B. (im Druck) J. Heterocycl. Chem.
- [2] Teil der Diplomarbeit. Universität, Münster 1990
- [3] Reisch J., Iranshahi L., Ekiz-Gücer N. (1992) Liebigs Ann. Chem.: 1199; u. dort zit. Lit.
- [4] DAB 10 (1991)
- [5] Ekiz-Gücer N., Zappel J., Reisch J. (1991) Pharm. Acta Helv. **66**: 2
- [6] Bhacca N. S., Johnson L. F., Shoolery J. N. (1962) NMR-Spectra Catalog Ed. 1/2. National Press, USA
- [7] Byrn S. (1982) Solid State Chemistry of Drugs. Academic Press, New York, London, S. 267
- [8] Takács M., Reisch J., Gergely-Zobin A., Ekiz-Gücer N. (1990) Sci. Pharm. **58**: 289
- [9] Sheldrick G. M. (1989) SHELXTL PLUS. Siemens Analytical X-Ray Instruments, Madison, Wisconsin, USA
- [10] Ibers J. A., Hamilton W. C. (1974) International Tables for X-Ray Crystallography, Bd. 4. Kynoch Press, Birmingham

Eingegangen 4. Februar 1993. Angenommen 18. Februar 1993