

175. Photochemische Reaktionen

22. Mitteilung¹⁾

UV.-Bestrahlung von 11-Oxo-Steroiden III. Zur Beeinflussung der (11 → 19)-Cyclisation durch sterische Faktoren

von J. Iriarte²⁾ K. Schaffner und O. Jeger

(29. V. 63)

In vorangehenden Arbeiten³⁾ hatten wir die UV.-Bestrahlungen von Δ^5 -unge-sättigten sowie gesättigten 5α - und 5β -11-Oxo-pregnan-Verbindungen beschrieben, die vorwiegend unter Angriff an der angulären Methylgruppe 19 zur Ausbildung von *t*-Cyclobutanol-Derivaten führten (vgl. z. B. **23** → **24** und **25** → **26**; Abschnitt 3). Es hatte sich dabei gezeigt, dass das Ausmass dieser Ringschluss-Reaktion stark von der Konstitution bzw. Konfiguration des Kohlenstoffatoms 5 im Ausgangsketon abhängt, dagegen die Selektivität bezüglich des Angriffs an C-19 dadurch nicht wesentlich beeinflusst wird. Als Ursache für die Abnahme der Cyclisationsgeschwindigkeit in der Reihenfolge $5\alpha > \Delta^5 \gg 5\beta$ waren sterische Wechselwirkungen in Betracht gezogen worden^{3b)}, die möglicherweise den Reaktionsverlauf massgeblich begünstigen bzw. hemmen.

Mit den im folgenden beschriebenen Versuchen wurde ein Beitrag zur Abklärung dieser Problemstellung angestrebt. Zu diesem Zweck bestrahlte man die 4,4-Dimethyl-11-oxo-pregnane **5** und **7**, in welchen die axiale Methylgruppe 19 eine zusätzliche sterische 1,3-Wechselwirkung mit der ebenfalls axial angeordneten 4 β -Methylgruppe erfährt (vgl. Partialformeln **a** und **b**, Abschnitt 3).

1. Herstellung von 3,20-Di-äthylendioxy-11-oxo-4,4-dimethyl- Δ^5 -pregnen (5**) und 3,20-Di-äthylendioxy-11-oxo-4,4-dimethyl- 5α -pregnan (**7**).** – Behandlung von 11α -Hydroxy-progesteron (**1**)⁴⁾ mit einem Überschuss an Kalium-*t*-butylat und Methyljodid in *t*-Butanol bei Zimmertemperatur⁵⁾ lieferte glatt das Δ^5 -ungesättigte 4,4-Dimethyl-Derivat **2**, das auch als Acetat **3** charakterisiert wurde. Das ungesättigte Keto-diketal **5** war aus **2** durch Oxydation desselben zum Triketon **4** und anschliessende Ketalisierung zugänglich. Die gesättigte Verbindung **7** wurde durch Ketalisierung des Triketons **6** erhalten, das seinerseits bei der Hydrierung von **2** mit Platinkatalysator in Eisessig und anschliessender Oxydation der angefallenen, in reiner Form nicht isolierten 3,11,20-Trihydroxy-Verbindung entstand.

Zur Sicherstellung der *trans*-Anordnung der Ringe A und B des gesättigten Keto-diketals **7** wurde dieses über das Diketon **10** mit der Verbindung **14** verknüpft, deren 5α -Konfiguration aus dem Vergleich ihrer Rotationsdispersions-Kurve [negativer COTTON-Effekt bei 305 $m\mu$, molare

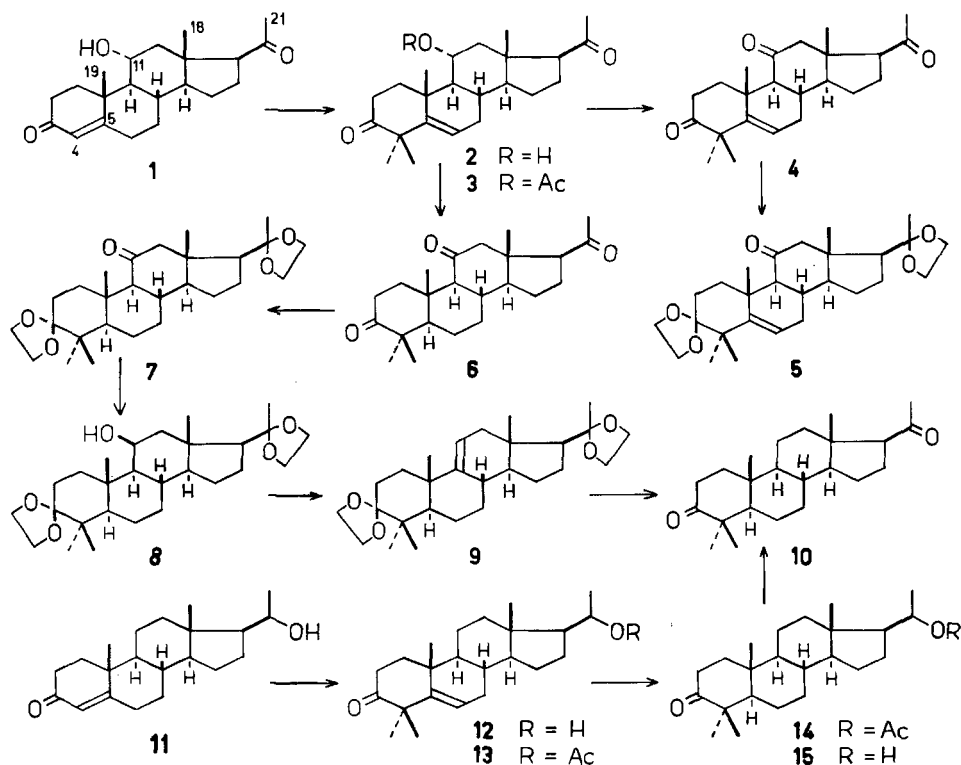
¹⁾ 21. Mitt.: Proc. chem. Soc. 1963, 114.

²⁾ Gegenwärtige Adresse: SYNTEX RESEARCH LABORATORIES, Mexico, D. F.

³⁾ a) H. WEHRLI, M. S. HELLER, K. SCHAFFNER & O. JEGER, Helv. 44, 2162 (1961). – b) M. S. HELLER, H. WEHRLI, K. SCHAFFNER & O. JEGER, Helv. 45, 1261 (1962).

⁴⁾ D. H. PETERSON & H. C. MURRAY, J. Amer. chem. Soc. 74, 1871 (1952); O. MANCERA, J. ROMO, F. SONDEHEIMER, G. ROSENKRANZ & C. DJERASSI, J. org. Chemistry 17, 1066 (1952); J. FRIED, R. W. THOMA, I. R. GERKE, J. E. HERZ, M. N. DONIN & D. PERLMAN, J. Amer. chem. Soc. 74, 3962 (1952).

⁵⁾ Zur Methodik vgl. R. B. WOODWARD, A. A. PATCHETT, D. H. R. BARTON, D. A. J. IVES & R. B. KELLY, J. Amer. chem. Soc. 76, 2852 (1954).



Amplitude 1300⁶⁾] mit derjenigen von 3-Oxo-4,4-dimethyl-cholestan⁷⁾ hervorgeht. Das Ketoacetat **14** liess sich leicht aus (20*R*)-3-Oxo-20-hydroxy- Δ^4 -pregnen (**11**)⁸⁾ herstellen. Methylierung⁵⁾ von **11** lieferte die Δ^5 -ungesättigte 4,4-Dimethyl-Verbindung **12**, deren O-Acetyl-Derivat **13** mit Platinkatalysator in Eisessig zu einem gesättigten Hydroxyacetat hydriert⁹⁾, und dieses zu **14** oxydiert wurde. Alkalische Hydrolyse von **14** zum Keto-alkohol **15** und Oxydation desselben ergab das Diketon **10**. Die gleiche Verbindung **10** wurde auch aus dem Keto-diketal **7** erhalten, indem dieses mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol **8** reduziert wurde. Elimination von Wasser aus **8** durch Einwirken von Methansulfonsäurechlorid in Dimethylformamid-Pyridin-Gemisch führte zum $\Delta^{8,11}$ -ungesättigten Diketal **9**, das nach Hydrierung mit Platinkatalysator in Eisessig und nachfolgender säurekatalysierter Entketalisierung das Diketon **10** lieferte.

2. UV.-Bestrahlung von 3,20-Di-äthylendioxy-11-oxo-4,4-dimethyl- Δ^5 -pregnen (5) und 3,20-Di-äthylendioxy-11-oxo-4,4-dimethyl-5 α -pregnan (7). – Eine Lösung von 3,20-Di-äthylendioxy-11-oxo-4,4-dimethyl- Δ^5 -pregnen (**5**) in mit

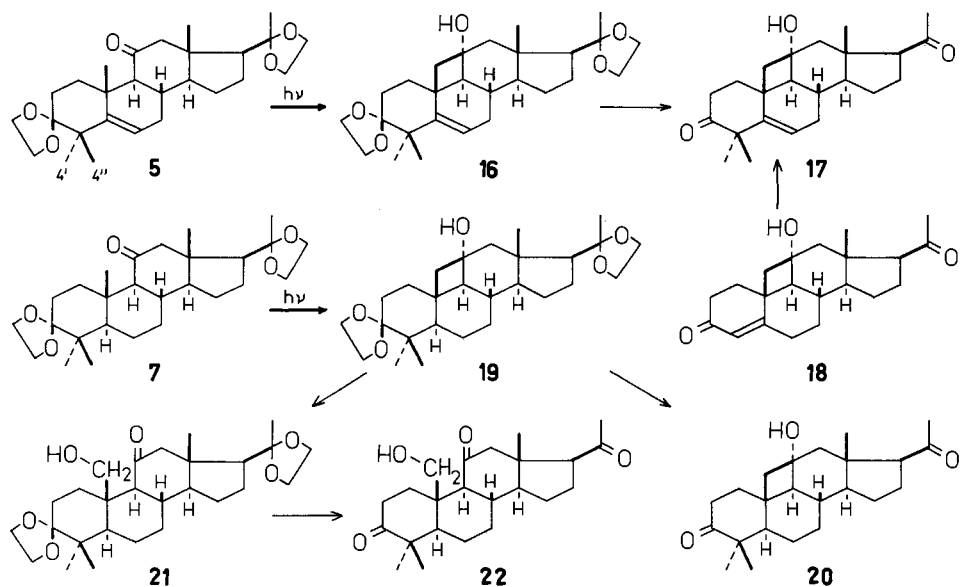
⁶⁾ Die Aufnahme der Rotationsdispersions-Kurven verdanken wir Herrn Dr. TH. BÜRER, Physikalisch-chemisches Laboratorium der ETH.

⁷⁾ Vgl. C. DJERASSI, O. HALPERN, V. HALPERN & B. RINIKER, J. Amer. chem. Soc. **80**, 4001 (1958).

⁸⁾ A. BUTENANDT & J. SCHMIDT, Ber. deutsch. chem. Ges. **67**, 2092 (1934); P. WIELAND & K. MIESCHER, Helv. **32**, 1922 (1949).

⁹⁾ Zur katalytischen Hydrierung von Δ^5 -ungesättigten 3-Oxo-4,4-dimethyl-Steroiden, die keine funktionellen Gruppen im Ring C aufweisen, vgl. z. B. H. J. RINGOLD & G. ROSENKRANZ, J. org. Chemistry **22**, 602 (1957); ferner A. K. BOSE & S. HARRISON, Chemistry & Ind. **1963**, 255.

Kaliumcarbonat gesättigtem Äthanol¹⁰⁾ wurde 36 Std. mit einem Quecksilber-Hochdruckbrenner bestrahlt. Aus dem Rohgemisch konnte chromatographisch nebst ca. 14% unverändertem Ausgangsmaterial in ca. 68-proz. Ausbeute ein mit diesem isomerer ungesättigter Alkohol [$\nu_{max} = 3605, 1620 \text{ cm}^{-1}$] abgetrennt werden¹¹⁾. Der Beweis für die Struktur **16** dieses Photoproduktes wurde durch Methylierung⁵⁾ von 3,20-Dioxo-11 α -hydroxy- Δ^4 -11,19-cyclo-pregnen (**18**)^{3b)} erbracht. Der resultierende ungesättigte Diketo-alkohol **17** [$\nu_{max} = 3570, 1698, 1615 \text{ cm}^{-1}$; $\delta = \text{u. a. } 1,17 \text{ (Singlett/CH}_3\text{-4' + -4'')}$, ca. 5,8 (undeutlich strukturiertes Signal/CH-6)] war mit dem Produkt der säurekatalysierten Ketalsspaltung von **16** identisch.



3,20-Di-äthylendioxy-11-oxo-4,4-dimethyl-5 α -pregnan (**7**) wurde 28 Std. unter den gleichen Reaktionsbedingungen bestrahlt. Durch Chromatographie des Rohgemisches liessen sich ca. 13% unverändertes Ausgangsmaterial sowie ca. 67% eines isomeren Alkohols [$\nu_{max} = 3500 \text{ cm}^{-1}$] isolieren. Auch diesem Photoprodukt kann die Struktur einer 11 α -Hydroxy-11,19-cyclo-pregnan-Verbindung (**19**) aus den folgenden Gründen zugeschrieben werden. Nach der Behandlung des tertiären Alkohols **19** mit Chrom(VI)-oxid in Pyridin konnte quantitativ unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden. Ferner fehlen in seinem NMR.-Spektrum die Signale eines Carbinolprotons sowie einer fünften Methylgruppe [Methyl-Singlette vgl. Tab. 1]. Die säurekatalysierte Ketalsspaltung der Verbindung **19** führte zu einem Diketo-alkohol [**20**; $\nu_{max} = 3610, 1697 \text{ cm}^{-1}$]. Schliesslich lieferte die Fragmenten-

¹⁰⁾ Der Zusatz von Kaliumcarbonat bei den Bestrahlungsversuchen bezweckte, partielle Entketalisierungen der Substrate und damit unerwünschte Nebenreaktionen zu vermeiden; vgl. dazu ^{3a)}.

¹¹⁾ Als zweites Photoprodukt konnte noch ein weiterer isomerer Alkohol (Smp. 209–210°; vgl. exp. Teil) in ca. 10-proz. Ausbeute isoliert werden, der noch nicht näher untersucht worden ist.

tierung von **19** mit Blei(IV)-acetat in Benzol¹²⁾ eine Verbindung $C_{27}H_{42}O_6$, der auf Grund ihrer spektroskopischen Daten [$\nu_{max} = 3400, 1682 \text{ cm}^{-1}$; $\delta = \text{u. a. ca. } 3,9$ (komplexe Signalgruppe/3- und 20-Ketalprotonen + CH_2 -**19**)] die Struktur eines 18- oder 19-Hydroxyketons (vgl. **21**) zugeschrieben werden kann. Die relative Intensität der bei 3400 und 1682 cm^{-1} auftretenden IR.-Banden des neuen Produktes (**21**) ist konzentrationsunabhängig. Die Absorptionsmaxima sind daher für eine Hydroxylgruppe und ein gesättigtes Sechsringcarbonyl mit intramolekularer Wasserstoffbrückenbildung charakteristisch¹³⁾. Im NMR.-Spektrum von **21** erscheint u. a. bei $\delta = \text{ca. } 3,9$ eine komplex strukturierte Signalgruppe (10 H), die den Protonen der beiden Ketale sowie einer Hydroxymethylgruppe zugeordnet werden können.

Ein Entscheid zugunsten der Strukturvariante **21** für das Fragmentierungsprodukt und damit auch zugunsten der $11\beta, 19$ -Cyclopregnan-Struktur **19** für das aus **7** anfallende Photoprodukt scheint gerechtfertigt, wenn man die Positionen der Methylsignale in den NMR.-Spektren von **6**, **7**, **21** und **22** mit denjenigen der früher beschriebenen nichtmethylierten Analoga der 5α -Pregnanreihe vergleicht (Tab. 1). Die Analyse der Werte von 3,11,20-Trioxo- 5α -pregnan¹⁴⁾ und dem 4,4-Dimethylhomologen **6** sowie von deren Diketaldervivaten **25**¹⁵⁾ und **7** gestattet, die Methylsignale der 4,4-Dimethyl- 5α -pregnane weitgehend einzuordnen. Bei der Einführung eines Hydroxyls verschwinden sowohl bei den bekannten^{3a)} 19-Hydroxyderivaten wie den neuen Dimethylhomologen **21** und **22** die der Methylgruppe 19 zugeordneten Signale. Dass in **22** kein 18-Hydroxy-Isomeres vorliegt, kann zusätzlich auch aus der Lage des Signals der Methylgruppe 21 geschlossen werden, die derjenigen eines

Tabelle 1. NMR.-Spektren von Verbindungen der 5α -Pregnanreihe:
Positionen der Methylgruppen-Signale [in δ -Werten (ppm)]

Verbindung	CH_3 -18	CH_3 -4' und -4''	CH_3 -19	CH_3 -21
3,11,20-Trioxo- 5α -pregnan ¹⁴⁾	0,61	—	1,22	2,10
3,11,20-Trioxo-4,4-dimethyl- 5α -pregnan (6)	0,59	1,07	1,24	2,10
3,11,20-Trioxo-19-hydroxy- 5α -pregnan ^{3a)}	0,66	—	—	2,12
3,11,20-Trioxo-19-hydroxy-4,4-dimethyl- 5α -pregnan (22)	0,58	1,03	—	2,11
3,20-Di-äthylendioxy-11-oxo- 5α -pregnan (25) ¹⁵⁾	0,71	1,08	—	2,11
3,20-Di-äthylendioxy-11-oxo-4,4-dimethyl- 5α -pregnan (7)	0,71	—	1,02	1,23
3,20-Di-äthylendioxy-11-oxo-19-hydroxy- 5α -pregnan ^{3a)}	0,75	0,83 / 0,95 / 1,12	—	1,25
3,20-Di-äthylendioxy-11-oxo-19-hydroxy-4,4-dimethyl- 5α -pregnan (21)	0,73	—	—	1,25
		0,84	—	
		1,00	—	1,23

¹²⁾ Zur Methodik vgl. M. AMOROSA, L. CAGLIOTI, G. CAINELLI, J. KELLER, H. IMMER, H. WEHRLI, M. L.J. MIHALOVIĆ, K. SCHAFFNER, D. ARIGONI & O. JEGER, *Helv.* **45**, 2604 (1962).

¹³⁾ Vgl. dazu die Spaltung des zur Verbindung **19** analogen Photoproduktes **26** mit Blei(IV)-acetat zum entsprechenden 11-Oxo-19-hydroxy-Derivat, das ebenfalls eine intramolekulare Wasserstoffbrücke aufweist^{3a)}.

¹⁴⁾ M. STEIGER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **27**, 161 (1938); für die NMR.-Daten vgl. ^{3a)}.

¹⁵⁾ J. KALVODA, G. ANNER, D. ARIGONI, K. HEUSLER, H. IMMER, O. JEGER, M. L.J. MIHALOVIĆ, K. SCHAFFNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **44**, 186 (1961); für die NMR.-Daten vgl. ^{3a)}.

Methylketons entspricht. Auf Grund früherer Erfahrungen sollte nämlich beim Vorliegen einer 11,20-Dioxo-18-hydroxy-pregnan-Verbindung 20(18)-Cyclohemiketal-Bildung eintreten¹⁶⁾, die das CH₃(-21)-Signal von **22** nach wesentlich höherer Feldstärke verschieben würde.

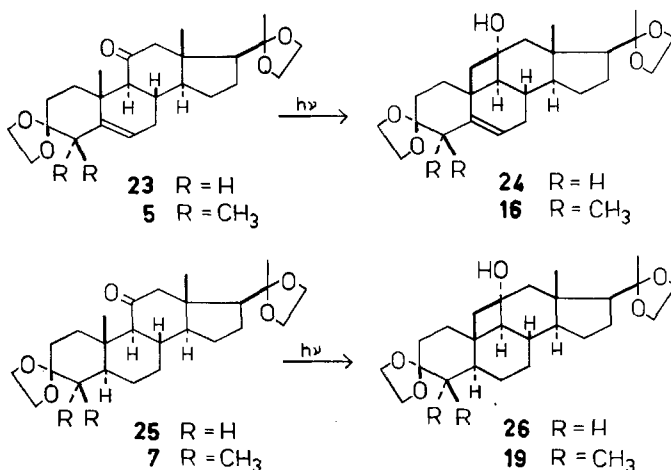
3. Zur Beeinflussung der photochemischen (11→19)-Cyclisierung von 11-Oxopregnanen durch sterische Faktoren. – Um die bereits früher⁸⁾ veröffentlichten Ergebnisse der Bestrahlung der 11-Oxopregane **23**¹⁷⁾ und **25** mit den neuen Resultaten zu vergleichen, die mit den 4,4-Dimethylhomologen **5** und **7** erzielt wurden, haben wir die vier Verbindungen nochmals unter standardisierten Bedingungen bestrahlt, wobei die Reaktionen vor dem vollständigen Umsatz des Aus-

Tabelle 2. UV.-Bestrahlung der 3,20-Di-äthylendioxy-11-oxo-pregnan-Derivate **5**, **7**, **23** und **25**; Ausbeuten an 11 α -Hydroxy-11,19-cyclo-Produkten

Ausgangsprodukt	Bestrahlungsdauer	Photoprodukt	*)	Ausbeute **)
Ungesättigte Verbindungen der 4 ⁶ -Reihe				
23	12 Std.	24	25%	31%
23	24 Std.	24	30%	35%
5	12 Std.	16	41%	51%
5	24 Std.	16	51%	52%
Gesättigte Verbindungen der 5 α -Reihe				
25	12 Std.	26	27%	47%
25	24 Std.	26	40%	53%
7	12 Std.	19	48%	83%
7	24 Std.	19	65%	78%

*) Prozentuale Anteile der untersuchten Photoprodukte am gesamten Reaktionsgemisch

***) Auf das umgesetzte Ausgangsmaterial berechnete Ausbeuten

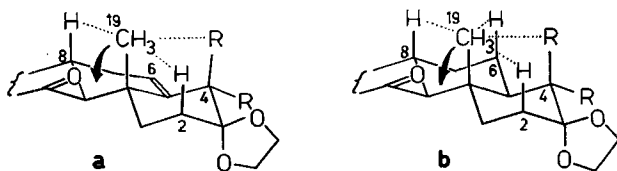


¹⁶⁾ Zur 20(18)-Cyclohemiketal-Bildung von 11,20-Dioxo-18-hydroxy-pregnanen vgl. z. B. P. WIELAND, K. HEUSLER & A. WETTSTEIN, *Helv. 41*, 1561 (1958).

¹⁷⁾ B. J. MAGERLEIN & R. H. LEVIN, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 3654 (1953).

gangsmaterials abgebrochen wurden. Bei der Ausführung dieser Versuche von 12- und 24-stündiger Bestrahlungsdauer zeigte es sich, dass die 4,4-dimethylierten Photoprodukte (**16** und **19**) in deutlich höheren Ausbeuten anfielen als die nicht-methylierten Alkohole **24**^{3b)} und **26**^{3a)} (vgl. Tab. 2).

Die zwei Ausgangsketon-Paare **5/7** und **23/25** unterscheiden sich nur im Grad der Substitution an C-4, nicht aber bezüglich ihrer chromophoren Gruppe. Demzufolge dürfte in den vier Substraten der gleiche photochemisch angeregte Zustand die Cyclisation einleiten. Die auffallenden Unterschiede im Ausmass der photochemischen Ringschlussreaktion zwischen den Verbindungen der nicht-substituierten und der 4,4-Dimethylpregnan-Reihe dürften daher auf sterische Effekte zurückzuführen sein. Schon in einer der vorangehenden Mitteilungen^{3b)} war die Ansicht geäußert worden, dass bei der UV.-Bestrahlung der Ketone **23** und **25** diese Effekte in den Wechselwirkungen zwischen der angulären Methylgruppe 19 und den axialen γ -ständigen Wasserstoffatomen gesucht werden müssen. Sie dürften die Deformation des Kohlenstoffgerüsts zu einem Übergangszustand begünstigen, der für die Ringschlussreaktion zu 11 β , 19-Cycloderivaten erforderlich ist. Eine solche Deformation bedeutet nämlich, dass die Methylgruppe 19 diesen Wechselwirkungen in der in den Partialformeln **a** und **b** (R = H) angedeuteten Richtung ausweicht.



Die Einführung von zwei geminalen Methylgruppen in Stellung 4 der Ketone **23** und **25** (\rightarrow **5** bzw. **7**) hat nun eine verstärkte 1,3-diaxiale Wechselwirkung zwischen dem 4 β -Substituenten und der Methylgruppe 19 zur Folge (vgl. **a** und **b**, R = CH₃)¹⁸⁾, so dass der sterische Druck auf C-19 in der für die photochemische Cyclisation günstigen Richtung dadurch erheblich erhöht wird. Die in der Tabelle 2 zusammengefassten Resultate lassen erkennen, dass auf diese Weise zusätzlich ein wichtiger Beschleunigungsfaktor zugunsten der hier untersuchten Reaktion der 11-Oxosteroide geschaffen wurde.

Bemerkenswerterweise tritt aber die photochemische Cyclobutanol-Bildung bei 3-Äthylen-dioxy-11-oxo-lanostan¹⁹⁾, dessen Ringsystem sich von demjenigen der Steroidverbindung **7** lediglich durch den Mehrgehalt einer α -ständigen Methylgruppe an C-14 unterscheidet, nur in deutlich kleinerem Ausmass (ca. 14%) ein. Nach einer Privatmitteilung von Prof. D. H. R. BARTON wurde die gleiche Feststellung auch in seinem Laboratorium gemacht.

Der eine von uns (J. I.) dankt der SYNTEX S.A., Mexico, für ein Stipendium. 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 11 α -Hydroxy-progesteron.

¹⁸⁾ Die in den Partialformeln **a** und **b** (R = CH₃) angenommene Sesselform des Ringes A ist nicht bewiesen. Eine wannenförmige Konformation dieser Ringe hätte in qualitativer Hinsicht jedoch keinen Einfluss auf die hier erörterten Auswirkungen bezüglich der Methylgruppe 19.

¹⁹⁾ Hergestellt aus 3, 11-Dioxo-lanostan [W. VOSER, M. MONTAVON, Hs. H. GÜNTARD, O. JEGGER & L. RUZICKA, *Helv.* **33**, 1893 (1950)].

Experimenteller Teil

Die Smp. sind nicht korrigiert und wurden in evakuierten Kapillaren im Ölbad bestimmt. Die spez. Drehungen wurden in CHCl_3 gemessen. Wenn nicht näher beschrieben, wurde wie folgt aufgearbeitet: Aufnahme des Reaktionsgemisches in Äther, Waschen der organischen Phase mit Wasser bis zum Neutralpunkt und Eindampfen der über wasserfreiem Na_2SO_4 getrockneten Ätherlösung im Rotationsverdampfer. Für die Chromatographie wurde, falls nicht anders erwähnt, basisches Al_2O_3 (Akt. II) verwendet.

Die UV.-Spektren wurden in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ und die IR.-Spektren in CHCl_3 gemessen.

Die NMR.-Spektren wurden in CDCl_3 -Lösung mit einem VARIAN-Spektrographen, Modell A-60, bei 60 Megahertz aufgenommen. Die Lage der Signale ist in δ -Werten (ppm) angegeben, bezogen auf internes Tetramethylsilan ($\delta = 0$). Die Signale wurden durch folgende Abkürzungen charakterisiert: *s* (Singlett), *d* (Doublett), *b* (breites, undeutlich strukturiertes Signal). Die der jeweils anschliessenden Zuordnung entsprechende Protonenzahl wurde durch elektronische Integration sichergestellt.

A. Herstellung von 3,20-Di-äthylendioxy-11-oxo-4,4-dimethyl- Δ^5 -pregnen (5) und 3,20-Di-äthylendioxy-11-oxo-4,4-dimethyl-5 α -pregnan (7). – 3,20-Dioxo-11 α -hydroxy-4,4-dimethyl- Δ^5 -pregnen (2). 3,5 g **2** wurden in 160 ml *t*-Butanol gelöst und unter N_2 mit 8 g 11 α -Hydroxyprogesteron (**1**)⁴ versetzt. Der homogenen Lösung fügte man 11,2 ml CH_3J zu und rührte 4 Std. bei Zimmertemperatur. Nach dem Aufarbeiten erhielt man 8,2 g eines kristallinen Rohgemisches, das nach dreimaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther bei 227–228° schmolz (5,1 g). $[\alpha]_{\text{D}} = +52^\circ$ ($c = 0,85$), $+49^\circ$ ($c = 0,76$). IR.: $\nu_{\text{max}} = 3620, 1700, 1662 \text{ cm}^{-1}$. NMR. (12%): $\delta = 0,67/s \text{ CH}_3-18$; 0,99, 1,24, 1,28/3s $\text{CH}_2-19, -4'$ und $-4''$; 2,13/s CH_3-21 ; ca. 4,05/*b* CH-11; ca. 5,6/*b* CH-6.

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3$ Ber. C 77,05 H 9,56% Gef. C 76,78 H 9,48%

3,20-Dioxo-11 α -acetoxy-4,4-dimethyl- Δ^5 -pregnen (3). 100 mg **2** wurden in je 2 ml Acetanhydrid und Pyridin bei Zimmertemperatur über Nacht acetyliert. Nach dem Eindampfen der Lösung im Vakuum und viermaliger Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid-Äther betrug der Smp. 170–171°. $[\alpha]_{\text{D}} = -153^\circ$ ($c = 0,82$), -156° ($c = 0,70$). IR.: $\nu_{\text{max}} = 1728, 1708, 1665, 1252 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_4$ Ber. C 74,96 H 9,06% Gef. C 74,74 H 8,86%

3,11,20-Trioxo-4,4-dimethyl- Δ^5 -pregnen (4). 1,5 g **2** wurden in 300 ml Aceton gelöst und bei 5° tropfenweise mit 2 ml einer 8N Lösung von CrO_3 in 8N H_2SO_4 versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde darauf mit wässriger NaCl-Lösung versetzt und der ausgefallene Niederschlag abfiltriert (1,35 g). Nach fünfmaliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther betrug der Smp. 165–165,5°. $[\alpha]_{\text{D}} = +94^\circ$ ($c = 0,83$). IR.: $\nu_{\text{max}} = 1703, 1666 \text{ cm}^{-1}$. NMR. (14%): $\delta = 0,62/s \text{ CH}_3-18$; 1,06 (3H), 1,25 (6H)/2s $\text{CH}_3-19, -4'$ und $-4''$; 2,12/s CH_3-21 ; ca. 5,6/*b* CH-6.

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_3$ Ber. C 77,49 H 9,05% Gef. C 77,51 H 9,04%

3,20-Di-äthylendioxy-11-oxo-4,4-dimethyl- Δ^5 -pregnen (5). 4,0 g **4** und 600 mg *p*-Toluolsulfonsäure wurden in 40 ml Äthylenglykol und 400 ml Benzol am Wasserabscheider 20 Std. gekocht. Das Gemisch wurde darauf in wässrige NaHCO_3 -Lösung gegossen und aufgearbeitet. Das resultierende Rohprodukt (4,2 g) wurde dreimal aus Methylenchlorid-Methanol und einmal aus Methylenchlorid-Äther umkristallisiert; Smp. 214–215°. $[\alpha]_{\text{D}} = -32^\circ$ ($c = 1,27$). IR.: $\nu_{\text{max}} = 1695 \text{ cm}^{-1}$. NMR. (14%): $\delta = 0,75/s \text{ CH}_3-18$; 1,04, 1,24, 1,26/3s $\text{CH}_3-19, -4'$ und $-4''$; 1,33/s CH_3-21 ; ca. 5,55/*b* CH-6.

$\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_5$ Ber. C 72,94 H 9,07% Gef. C 72,74 H 9,04%

3,11,20-Trioxo-4,4-dimethyl-5 α -pregnan (6). Eine Lösung von 200 mg **2** in 40 ml Eisessig wurde in Gegenwart von 50 mg Pt-Katalysator bei Zimmertemperatur und Normaldruck in H_2 -Atmosphäre 12 Std. geschüttelt. Der Katalysator wurde darauf abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Das kristalline Rohprodukt [$\nu_{\text{max}} = 3400 \text{ cm}^{-1}$, keine Carbonylbanden (Nujol)] wurde in 40 ml Aceton gelöst und bei 5° tropfenweise mit einer 8N Lösung von CrO_3 in 8N H_2SO_4 versetzt. Nach 5 Min. wurde Wasser zugegeben und der ausgefallene Niederschlag abfiltriert (147 mg). Nach viermaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther erhielt man Kristalle vom Smp. 195–196°. $[\alpha]_{\text{D}} = +90^\circ$ ($c = 0,71$). IR.: $\nu_{\text{max}} = 1705 \text{ cm}^{-1}$. NMR. (11%): $\delta = 0,59/s \text{ CH}_3-18$; 1,07/s CH_3-4' und $-4''$; 1,24/s CH_3-19 ; 2,10/s CH_3-21 .

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3$ Ber. C 77,05 H 9,56% Gef. C 77,02 H 9,56%

3, 20-Di-äthylendioxy-11-oxo-4, 4-dimethyl-5 α -pregnan (**7**). Ein Gemisch von 200 mg **6**, 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure, 10 ml Äthylenglykol und 300 ml Benzol wurde 10 Std. am Wasserabscheider gekocht. Nach Zugabe von wässriger NaHCO₃-Lösung wurde aufgearbeitet. Nach viermaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther erhielt man 125 mg Kristalle vom Smp. 224–226°. [α]_D = +14° (*c* = 0,73). IR.: ν_{max} = 1702 cm⁻¹. NMR. (15%): δ = 0,71/s CH₃-18; 0,83, 0,95, 1,12/3s CH₃-19, -4' und -4"; 1,25/s CH₃-21; 3,95/s 3- und 20-O₂(CH₂)₂.

C₂₇H₄₂O₅ Ber. C 72,61 H 9,48% Gef. C 72,67 H 9,32%

3, 20-Di-äthylendioxy-11 β -hydroxy-4, 4-dimethyl-5 α -pregnan (**8**). Eine Lösung von 400 mg **7** in 60 ml Dioxan wurde mit 0,8 g LiAlH₄ 20 Std. zum Sieden erhitzt. Das überschüssige Reduktionsmittel wurde durch Zugabe von wässriger Na₂SO₄-Lösung zerstört. Die Aufarbeitung lieferte 320 mg kristallines Rohprodukt; Smp. nach viermaliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther: 238–239°. [α]_D = +7° (*c* = 1,21). IR.: ν_{max} = 3640 cm⁻¹. NMR. (13%): δ = 0,82/s CH₃-18; 0,98 (6H), 1,20, 1,28 (je 3H)/3s CH₃-4', -4", -19 und -21; 3,95/s 3- und 20-O₂(CH₂)₂; ca. 4,3/b CH-11.

C₂₇H₄₄O₅ Ber. C 72,28 H 9,89% Gef. C 72,22 H 9,95%

3, 20-Di-äthylendioxy-11 β , 11- α , 4, 4-dimethyl-5 α -pregnen (**9**). Eine Lösung von 88 mg **8** in 1,1 ml Dimethylformamid und 1,0 ml abs. Pyridin wurde bei 0° tropfenweise mit 1,0 ml Methansulfonsäurechlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 27 Std. bei Zimmertemperatur stehen gelassen und darauf in wässrige NaHCO₃-Lösung gegossen. Die Aufarbeitung ergab 72 mg Kristalle, die nach dreimaligem Umlösen aus Äther-Petroläther bei 199–201° schmolzen. [α]_D = -4° (*c* = 2,16). NMR. (13%): δ = 0,70, 0,84, 0,98, 1,07/4s CH₃-4', -4", -18 und -19; 1,30/s CH₃-21; 3,95/s 3- und 20-O₂(CH₂)₂; ca. 5,25/b CH-11.

C₂₇H₄₂O₄ Ber. C 75,31 H 9,83% Gef. C 74,89 H 9,77%

3, 20-Dioxo-4, 4-dimethyl-5 α -pregnan (**10**). – a) Aus 3, 20-Di-äthylendioxy-11 β , 11- α , 4, 4-dimethyl-5 α -pregnen (**9**). 35 mg Substanz wurde in 10 ml Eisessig gelöst und mit 30 mg Pt-Katalysator bei Zimmertemperatur und Normaldruck 2 Std. in H₂-Atmosphäre geschüttelt. Der Katalysator wurde darauf abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde in 20 ml Aceton gelöst, mit 5 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 0,5 ml Wasser versetzt und 20 Min. auf Siedetemperatur erhitzt. Extraktion des mit Wasser versetzten Reaktionsgemisches lieferte ein Rohprodukt, das chromatographiert wurde. Elution mit Benzol-Äther-(1:1) ergab 14 mg Kristalle, die nach zweimaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther bei 184–185° schmolzen. [α]_D = +59° (*c* = 0,86). Nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum war das Präparat mit der nach b) bereiteten Verbindung **10** identisch.

b) Aus (20R)-3-Oxo-20-hydroxy-4, 4-dimethyl-5 α -pregnan (**15**). 327 mg Substanz wurden in 40 ml Aceton gelöst und unter Rühren bei Zimmertemperatur tropfenweise mit einer 8N Lösung von CrO₃ in 8N H₂SO₄ bis zur bleibenden Rotfärbung versetzt. Bei der Aufarbeitung erhielt man 259 mg Kristalle, deren Benzollösung durch neutrales Al₂O₃ (Akt. II) filtriert wurde. Smp. nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton-Hexan: 184–185°. [α]_D = +64° (*c* = 0,74). IR.: ν_{max} = 1694 cm⁻¹. NMR. (12%): δ = 0,63/s CH₃-18; 1,08/s CH₃-4', -4" und -19; 2,12/s CH₃-21.

C₂₃H₃₆O₂ Ber. C 80,18 H 10,53% Gef. C 80,28 H 10,56%

(20R)-3-Oxo-20-hydroxy-4, 4-dimethyl- Δ^4 -pregnen (**11**)⁸) [Smp. 167–168°] wurden unter N₂ zu einer Lösung von *K*-*t*-butylat in *t*-Butanol (hergestellt aus 880 mg *K* und 50 ml *t*-Butanol) gegeben. Unter Rühren tropfte man bei Zimmertemperatur 3 ml CH₃J zu. Nach 4stdg. Reaktionsdauer wurde aufgearbeitet. Nach Filtration des Rohproduktes (2,01 g) in Benzollösung durch neutrales Al₂O₃ (Akt. II) erhielt man 1,85 g Kristalle. Smp. nach sechsmaliger Kristallisation aus Aceton-Hexan: 156–157°. [α]_D = -23° (*c* = 0,51). IR.: ν_{max} = 3630, 1702, 1657 cm⁻¹.

C₂₃H₃₆O₂ Ber. C 80,18 H 10,53% Gef. C 79,60 H 10,29%

(20R)-3-Oxo-20-acetoxy-4, 4-dimethyl- Δ^5 -pregnen (**13**). 1,25 g Keto-alkohol **12** wurde über Nacht bei Zimmertemperatur in je 12 ml Pyridin und Acetanhydrid acetyliert. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Benzollösung durch neutrales Al₂O₃ (Akt. II) filtriert. Man erhielt 1,20 g Kristalle, die nach viermaligem Umlösen aus Aceton-Hexan bei 128–129° schmolzen. [α]_D = +8° (*c* = 0,71). IR.: ν_{max} = 1720, 1710, 1658, 1258 cm⁻¹.

C₂₅H₃₈O₃ Ber. C 77,67 H 9,91% Gef. C 77,91 H 9,91%

(20R)-3-Oxo-20-acetoxy-4,4-dimethyl-5 α -pregnan (**14**). 840 mg **13** wurden in 150 ml Eisessig in Gegenwart von 400 mg Pt-Katalysator hydriert. H₂-Aufnahme: 2 Mol. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 70 ml Aceton gelöst und bei Zimmertemperatur unter Rühren mit einer 8N Lösung von CrO₃ in 8N H₂SO₄ versetzt. Bei der Aufarbeitung fielen 695 mg Kristalle an, die nach viermaligem Umlösen aus Aceton-Hexan bei 176–177° schmolzen. $[\alpha]_D = +13^\circ$ ($c = 0,53$). Rotationsdispersion⁶): Konz. 3,735 mg/ml Dioxan; negativer Corron-Effekt bei 305 m μ , molare Amplitude ca. 1300°. IR.: $\nu_{max} = 1718, 1699, 1258$ cm⁻¹. NMR. (6%): $\delta = 0,64/s$ CH₃-18; 1,06/s CH₃-4', -4'' und -19; 1,15/d/J = 6 Hz CH₃-21; 2,01/s 20-OCOCH₃; ca. 4,85/b CH-20.

C₂₅H₄₀O₃ Ber. C 77,27 H 10,38% Gef. C 77,60 H 10,45%

(20R)-3-Oxo-20-hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -pregnan (**15**). 550 mg Keto-acetat **14** wurden in 20 ml Methanol, das mit K₂CO₃ gesättigt war, 3 Std. in der Siedehitze verseift. Nach Filtration des Rohproduktes in Benzollösung durch neutrales Al₂O₃ (Akt. II) resultierten 480 mg Kristalle, die nach viermaligem Umlösen aus Aceton-Hexan bei 142–143° schmolzen. $[\alpha]_D = -15^\circ$ ($c = 0,56$). IR.: $\nu_{max} = 3605, 1695$ cm⁻¹.

C₂₃H₃₈O₂ Ber. C 79,71 H 11,05% Gef. C 79,78 H 11,00%

B. Darstellung und Umwandlungen von 3,20-Di-äthylendioxy-11 α -hydroxy-4,4-dimethyl- Δ^5 -11,19-cyclo-pregnen (16**).** - UV.-Bestrahlung von 3,20-Di-äthylendioxy-11-oxo-4,4-dimethyl- Δ^5 -pregnen (**5**). Eine Lösung von 6,0 g **5** in 1,45 l Äthanol, der mit K₂CO₃ gesättigt war, wurde 36 Std. bei Zimmertemperatur unter Stickstoff bestrahlt. Als Lichtquelle diente ein Hg-Hochdruckbrenner Q 81 (QUARZLAMPE GMBH, Hanau), der zentral angeordnet und von einem mit Wasser gekühlten Quarzfinger umschlossen war. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand mit Wasser digeriert und der unlösliche Niederschlag chromatographiert. Mit Benzol wurden 858 mg unverändertes Ausgangsmaterial **5** zurückgewonnen (identifiziert mittels Smp., Misch-Smp. und IR.).

In den folgenden Benzolfractionen erhielt man 618 mg eines noch unbekanntes Produktes; Smp. 209–210° nach viermaliger Kristallisation aus Methylchlorid-Äther. $[\alpha]_D = +61^\circ$ ($c = 0,73$). IR.: $\nu_{max} = 3460$ cm⁻¹, keine Carbonylbanden. NMR. (13%): $\delta = 0,88, 1,05, 1,14, 1,30$ (je 3H)/4s; ca. 3,9 (4H)/b; 3,98 (4H)/s; ca. 4,2 (2H)/b.

Schliesslich wurden durch weitere Elution mit Benzol und mit Äther 4,086 g kristallines 3,20-Di-äthylendioxy-11 α -hydroxy-4,4-dimethyl- Δ^5 -11,19-cyclo-pregnen (**16**) isoliert; Smp. 223–225° nach viermaliger Kristallisation aus Methylchlorid-Äther. $[\alpha]_D = +25^\circ$ ($c = 2,0$). IR.: $\nu_{max} = 3605, 1620$ cm⁻¹. NMR. (13%): $\delta = 0,91$ (3H), 1,01 (6H)/2s CH₃-18, -4' und -4''; 1,29/s CH₃-21; 3,91/s 3- und 20-O₂(CH₂)₂; ca. 5,75/b CH-6.

C₂₇H₄₀O₅ Ber. C 72,94 H 9,07% Gef. C 72,99 H 9,08%

Oxydationsversuche mit den isomeren Photoprodukten Smp. 209–210° und Smp. 223–225° (**16**) mit CrO₃ in Pyridin während je 20 Std. bei Zimmertemperatur lieferten in beiden Fällen praktisch quantitativ unverändertes Ausgangsmaterial zurück.

3,20-Dioxo-11 α -hydroxy-4,4-dimethyl- Δ^5 -11,19-cyclo-pregnen (**17**). - a) Aus 3,20-Di-äthylendioxy-11 α -hydroxy-4,4-dimethyl- Δ^5 -11,19-cyclo-pregnen (**16**). 150 mg **16** wurden in 50 ml Aceton gelöst und mit 200 mg *p*-Toluolsulfonsäure in Wasser versetzt. Nach 1stdg. Sieden wurde die Reaktionslösung auf Wasser gegossen und vom Niederschlag abfiltriert. Nach viermaliger Kristallisation des Produktes aus Methylchlorid-Äther betrug der Smp. 177–178° (83 mg). $[\alpha]_D = +113^\circ$ ($c = 1,63$).

C₂₃H₃₂O₃ Ber. C 77,49 H 9,05% Gef. C 77,32 H 9,11%

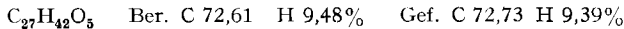
b) Aus 3,20-Dioxo-11 α -hydroxy- Δ^4 -11,19-cyclo-pregnen (**18**)^{3 a) 20}). 710 mg Substanz **18** [$\lambda_{max} = 253$ m μ ($\epsilon = 11700$)] wurden in 20 ml *t*-Butanol unter N₂ zu einer Lösung von 1,5 g *K-t*-Butylat in 20 ml *t*-Butanol gegeben und das Gemisch unter Rühren mit 1 ml CH₃J versetzt. Nach 20 Min. wurde nochmals 1 ml CH₃J zugefügt und darauf das Reaktionsgemisch 48 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das nach der Aufarbeitung resultierende, ölige Rohprodukt [$\lambda_{max} = 253$ m μ ($\epsilon = 6000$)] wurde an neutralem Al₂O₃ (Akt. II) chromatographiert. Mit Äther wurden 340 mg Kristalle eluiert, die nach dreimaligem Umlösen aus Methylchlorid-Äther bei 177–178°

²⁰) Teilweise bearbeitet von Herrn U. VON MEYENBURG, Diplomarbeit ETH, 1962.

schmolzen. $[\alpha]_D = +109^\circ$ ($c = 0,77$). Das Präparat war nach Misch-Smp. und IR. identisch mit der unter a) beschriebenen Verbindung **17**.

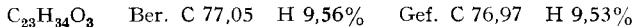
C. Darstellung und Umwandlungen von 3,20-Di-äthylendioxy-11 α -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -11,19-cyclo-pregnan (19). – UV.-Bestrahlung von 3,20-Di-äthylendioxy-11-oxo-4,4-dimethyl-5 α -pregnan (**7**). 1,5 g **7** wurde in 1,35 l mit K_2CO_3 gesättigtem Äthanol 28 Std. in der im Abschnitt B beschriebenen Versuchsanordnung bestrahlt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt mit Wasser digeriert und der unlösliche Rückstand chromatographiert. Mit Benzol konnten dabei 190 mg unverändertes Ausgangsmaterial (**7**) zurückgewonnen werden (identifiziert mittels Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum).

Weitere Elution mit Benzol ergab 1,00 g reines kristallines 3,20-Di-äthylendioxy-11 α -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -11,19-cyclo-pregnan (**19**); Smp. 242–245° nach dreimaliger Kristallisation aus Methylchlorid-Äther. $[\alpha]_D = +35^\circ$ ($c = 0,94$). IR.: $\nu_{max} = 3500\text{ cm}^{-1}$. NMR. (13%): $\delta = 0,79, 0,83, 0,90/3s\text{ CH}_3-18, -4'$ und $-4''$; $1,28/s\text{ CH}_3-21$; $3,95/s\text{ 3- und }20-O_2(CH_2)_2$.

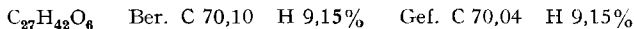


Ein 20stdg. Oxydationsversuch des Photoproduktes **19** mit CrO_3 in Pyridin bei Zimmertemperatur lieferte quantitativ unverändertes Ausgangsmaterial zurück.

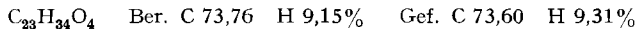
3,20-Dioxo-11 α -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -11,19-cyclo-pregnan (**20**). 410 mg **19** in 50 ml Aceton wurden mit 150 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 10 ml Wasser 30 Min. auf Rückflusstemperatur erhitzt. Der abgekühlten Lösung wurde wässrige NaCl-Lösung zugesetzt und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Durch Chromatographie des Rückstandes (368 mg) mit Benzol-Äther-(1:1)-Gemisch und Äther wurden 316 mg Kristalle eluiert, die nach viermaligem Umlösen aus Methylchlorid-Äther bei 201–202° schmolzen. $[\alpha]_D = +121^\circ$ ($c = 1,23$). IR.: $\nu_{max} = 3610, 1697\text{ cm}^{-1}$. NMR. (12%): $\delta = 0,78, 0,97, 1,01/3s\text{ CH}_3-18, -4'$ und $-4''$; $2,12/s\text{ CH}_3-21$.



3,20-Di-äthylendioxy-11-oxo-19-hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -pregnan (**21**). 1,0 g $CaCO_3$ und 1,3 g $Pb(OAc)_4$, das 30 Min. im Hochvakuum getrocknet worden war, wurden kurz in 200 ml abs. Benzol erhitzt; darauf wurden 600 mg **19** zugegeben und das Gemisch 24 Std. zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, das Filtrat in Wasser gegossen und aufgearbeitet. Es resultierten 450 mg Kristalle, die nach viermaligem Umlösen aus Methylchlorid-Äther bei 238–240° schmolzen. $[\alpha]_D = +7^\circ$ ($c = 1,19$). IR.: $\nu_{max} = 3400$ (breit), 1682 cm^{-1} . Die relative Intensität der Hydroxylbande (3400 cm^{-1}) blieb bei verschiedenen Konzentrationen unverändert (intramolekulare Wasserstoffbrückenbildung). NMR. (10%): $\delta = 0,73/s\text{ CH}_3-18$; $0,84, 1,00/2s\text{ CH}_3-4'$ und $-4''$; $1,23/s\text{ CH}_3-21$; $3,95/s\text{ 3- und }20-O_2(CH_2)_2$; ca. $3,9/b\text{ CH}_2-19$.



3,11,20-Trioxo-19-hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -pregnan (**22**). 250 mg **21** wurden 1 Std. in siedender 90-proz. Essigsäure etkatalisiert. Es resultierten 196 mg Kristalle vom Smp. 211–212° nach dreimaligem Umlösen aus Methylchlorid-Petroläther. $[\alpha]_D = +81^\circ$ ($c = 0,98$). IR.: $\nu_{max} = 3600, 1701\text{ cm}^{-1}$. NMR. (6%): $\delta = 0,58/s\text{ CH}_3-18$; $1,03, 1,08/2s\text{ CH}_3-4$ und $-4''$; $2,11/s\text{ CH}_3-21$; $3,98, 4,43/2d/J = 10\text{ Hz}\text{ CH}_2-19$.



D. 12- und 24-stündige Bestrahlungsversuche mit den Verbindungen 5, 7, 23 und 25 (vgl. Tab. 2). – Lösungen von jeweils 2,0 g Substanz in 800 ml Äthanol, das mit K_2CO_3 gesättigt war, wurden in der im Abschnitt B (UV.-Bestrahlung von **5**) beschriebenen Versuchsanordnung bestrahlt. Die Reaktionslösungen wurden darauf im Vakuum eingedampft und der Rückstand wie üblich aufgearbeitet und chromatographiert. Die einzelnen Fraktionen wurden mittels Dünnschichtchromatogrammen [Träger: Kieselgel G MERCK; Fließmittel: Aceton-Hexan-(1:3); Fleckennachweis mit Fluoreszenzlicht sowie 50-proz. H_2SO_4 und Erhitzen auf 100°] auf ihre Einheitlichkeit geprüft und, wenn erforderlich, wiederholt chromatographiert. Die Identifizierung der Produkte erfolgte anhand der Dünnschichtchromatogramme, Misch-Smp. und IR.-Spektren.

Die Analysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung W. MANSER) ausgeführt. Frau A. VON WARTBURG verdanken wir die Aufnahme der NMR.-Spektren und Herrn R. DOHNER die Aufnahme der IR.-Spektren. Herr H. MARKWALDER leistete wertvolle Hilfe bei der Ausführung zahlreicher Versuche.

SUMMARY

The photochemical cyclisation of 11-keto steroids to 11 β ,19-cyclo-11-hydroxy compounds is strongly influenced by steric factors. The presence of a *gem*-dimethyl group at C-4 gives rise to a marked improvement in the yield of the cyclic product. The nature of this steric interaction is briefly discussed.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

176. Über die Geschwindigkeit der Aminolyse von verschiedenen neuen, aktivierten, N-geschützten α -Aminosäure-phenylestern, insbesondere 2,4,5-Trichlorphenylestern¹⁾

von J. Pless und R. A. Boissonnas

(22. V. 63)

Um das Risiko einer Razemisierung weitgehend zu vermeiden, benützt man bei den Peptidsynthesen vorzugsweise diejenigen Wege, bei welchen die Peptidkette vom Carboxylende her aufgebaut wird, wobei man jeweils die endständige Aminogruppe mit einem reaktionsfähigen Derivat einer N-CBO-Aminosäure kondensiert²⁾³⁾. Als reaktionsfähige Derivate von N-CBO-Aminosäuren haben sich während der letzten Jahre die *p*-Nitrophenylester⁴⁾ besonders bewährt. Um diese mit anderen, neuen, reaktionsfähigen substituierten Phenylestern von N-geschützten Aminosäuren vergleichen zu können, haben wir eine systematische Untersuchung über die Geschwindigkeit der Reaktion aller dieser Derivate mit Aminen durchgeführt.

Zunächst haben wir eine Serie von substituierten, meistens neuen, Phenylestern des N-CBO-L-Phenylalanins hergestellt (Strukturen s. Tabelle 1; Eigenschaften s. Tabelle 10). Die *Tabelle 1* enthält auch die Reaktionsgeschwindigkeiten dieser Ester (ausgedrückt als Halbwertszeit) mit einem Überschuss von Benzylamin in Dioxan-Wasser (8:2)⁵⁾. Vergleicht man diese Reaktionsgeschwindigkeiten mit den Dissoziationskonstanten der bei dieser Reaktion freigesetzten Phenole, so bemerkt man, dass zwischen Reaktionsfähigkeit und Dissoziationskonstante bzw. zwischen Halb-

¹⁾ Eine erste Übersicht über diese Versuche wurde durch einen von uns (J. P.) am 5. Europäischen Peptid-Symposium (3.–7. Sept. 1962) in Oxford mitgeteilt. Pergamon Press (im Druck).

²⁾ R. A. BOISSONNAS, St. GUTTMANN, P.-A. JAQUENOUD & J.-P. WALLER, *Helv.* **38**, 1491 (1955).

³⁾ M. BODANSZKY & V. DU VIGNEAUD, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 2504 (1959).

⁴⁾ M. BODANSZKY, *Nature* **175**, 685 (1955).

⁵⁾ Die spektrophotometrischen Messungen der Reaktionsgeschwindigkeiten wurden in unserer physikalisch-chemischen Abteilung von den Herren Dres. K. STICH und H. G. LEEMANN, die die angewandte Methodik in einer nachstehenden Arbeit beschreiben werden, vorgenommen. Die Reaktionen wurden stets in Anwesenheit eines 100fachen Überschusses der Aminokomponente durchgeführt, um eine Reaktionskinetik erster Ordnung zu gewährleisten. Um eine optische Verfolgung der Reaktion zu ermöglichen, wurde mit niedrigeren Konzentrationen gearbeitet, als dies sonst in der Peptidchemie üblich ist. Daher sind die hier beobachteten Reaktionszeiten viel grösser als unter normalen Konzentrationsbedingungen.