

## 194. Photochemische Reaktionen

78. Mitteilung [1]

Anwendung der  $\pi \rightarrow \pi^*$ -induzierten Cyclisierung von  $\alpha, \beta$ -ungesättigten  $\gamma$ -Dimethoxymethylketonen auf 19-Methoxy- bzw. 19-Dimethoxy-Steroid-ene und -dienonevon Milan Karvaš<sup>1)</sup>, Franz Marti, Hansuli Wehrli, Kurt Schaffner<sup>2)</sup> und Oskar Jeger

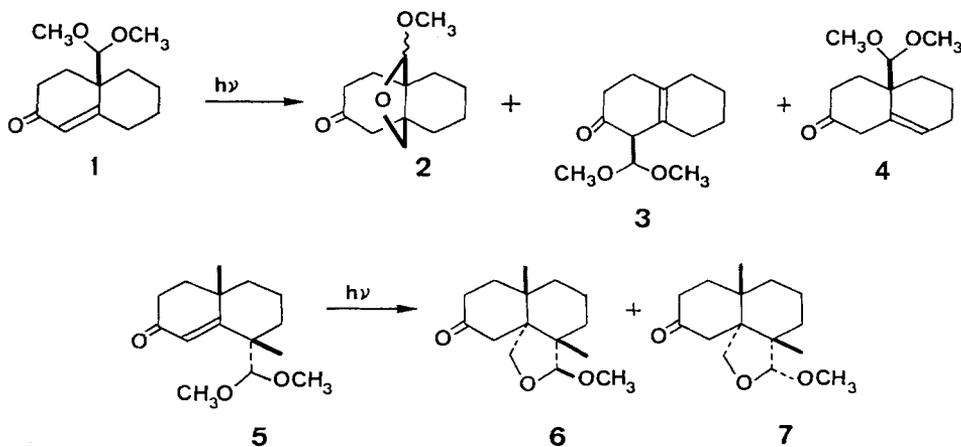
Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, 8006 Zürich

(2. V. 74)

*Summary.* Irradiation at 254 nm of 19-dimethoxyandrost-4-en-17 $\beta$ -ol-3-one acetate (**8**) afforded the epimeric cyclization products **9** (yield 20%) and **10** (4%). Similar transformations were also achieved with the analogous dimethoxy-ene **24** ( $\rightarrow$  **25**, 65%), and-dienone **30** ( $\rightarrow$  **31**, 72%), and with the methoxy-ene **33** ( $\rightarrow$  **34**, 30%), and-dienone **35** ( $\rightarrow$  **36**, 17%).

Die vorliegende Mitteilung befasst sich mit der Anwendung der von Gloor, Schaffner & Jeger [2] beschriebenen, spezifisch  $\pi \rightarrow \pi^*$ -induzierten Cyclisierung von 10-Dimethoxymethyl- $\Delta^{1(9)}$ -octal-2-on (**1**) zum [4.4.3]Oxapropellan **2** (Schema 1) auf

Schema 1



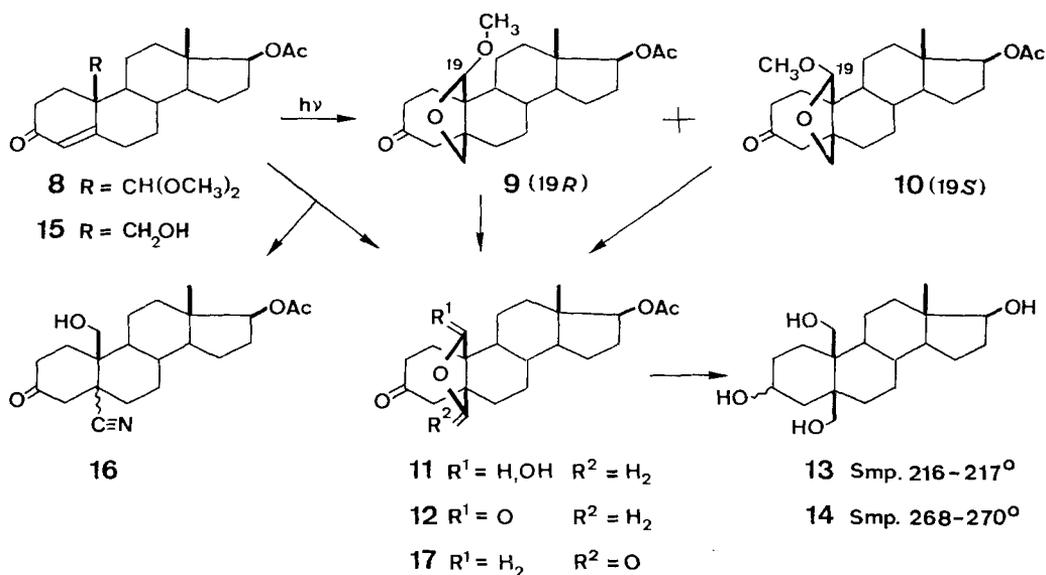
analoge Steroidverbindungen (Schema 2 und 3). Zudem wurde die Untersuchung auch auf Verbindungen mit modifizierten Reaktionszentren – Erweiterung des Enon – zum linear konjugierten Dienon-Chromophor (Schema 4) und Vereinfachung des Dimethylacetals zum Methyläther (Schema 5) – ausgedehnt.

<sup>1)</sup> Forschungsinstitut CHZJD Bratislava/Tschechoslowakei.

<sup>2)</sup> Ecole de Chimie, Département de Chimie Organique, 30, quai Ernest Ansermet, 1211 Genève 4.

Ausgangspunkt bildete das von uns bereits früher beschriebene, leicht zugängliche 3-Oxo-19-dimethoxy- $\Delta^4$ -androst-8-en (8) [3]. Die Bestrahlung<sup>3)</sup> von 8 lieferte die epimeren (19*R*)- und (19*S*)-Cyclisierungsprodukte 9 bzw. 10 in Ausbeuten von 20% und 4%<sup>4)</sup> (Schema 2). Die beiden Verbindungen wurden getrennt durch Säurehydrolyse, in Gemische der C(19)-epimeren Halbacetale (11) übergeführt, welche zu demselben Fünfringlacton 12 oxydiert werden konnten. Die Reduktion von 12 mit  $\text{LiAlH}_4$  lieferte die Tetrole 13 und 14 im ungefähren Verhältnis 1:1. Zum gleichen Verbindungspaar gelangte man auch durch HCN-Anlagerung an 15 [5]. Dabei wurde neben dem erwarteten 5- $\xi$ -Cyanoderivat 16 in ca. 35proz. Ausbeute direkt das Lacton 17 erhalten, das sich mit  $\text{LiAlH}_4$  wiederum zum ca. 1:1-Tetrolgemisch 13 + 14 reduzieren liess. Die durch diese Reaktionsfolge bis auf die C(19)-Chiralitätsbestimmung ableitbare Struktur der Photoprodukte 9 und 10 wurde schliesslich durch eine

Schema 2



<sup>3)</sup> Alle Bestrahlungen wurden in Isooctanlösung oder einem im exp. Teil vermerkten Lösungsmittel mit einem Hg-Niederdruckbrenner (Hauptemission bei 254 nm) in einem Quarz-Tauchrohr durchgeführt. Die Produktausbeuten beziehen sich auf kristallisierte, reine Verbindungen.

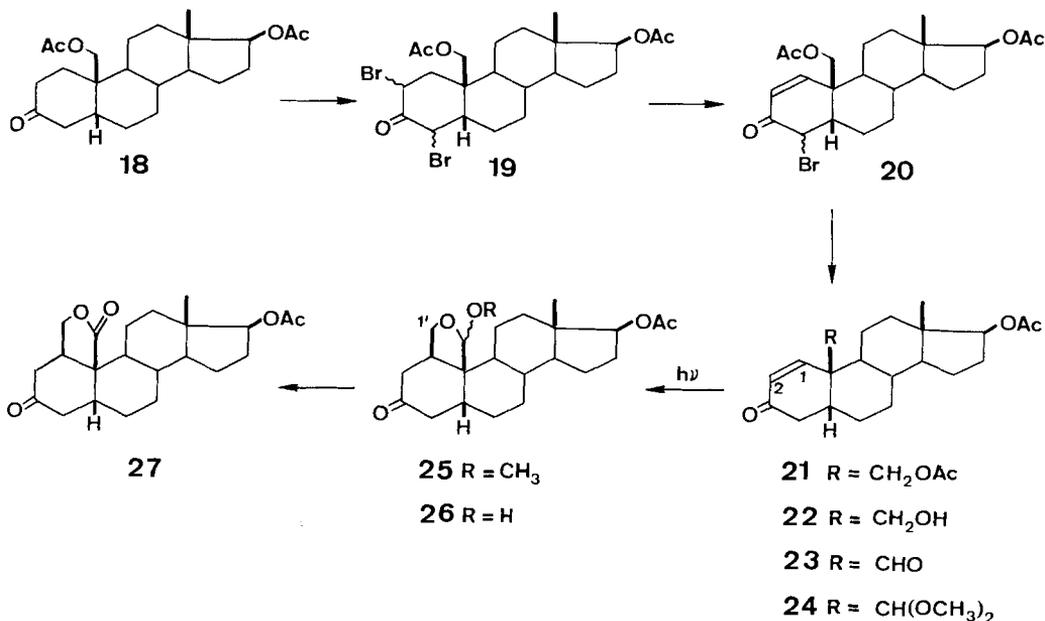
<sup>4)</sup> Nebst Materialverlusten bei der relativ aufwendigen chromatographischen Auftrennung an Kieselgel entstand zudem noch ein Gemisch weiterer nicht identifizierter Photoprodukte, deren Herkunft (aus 8<sup>5)</sup> durch Absorption der Restemission im längeren Wellenlängenbereich des Brenners<sup>3)</sup>) nicht abgeklärt wurde.

<sup>5)</sup> Eine 1,3-Verschiebung des angularen Substituenten analog zu **1** → **3**, die ebenfalls nur bei der Anregung in der zweiten Absorptionsbande eintritt sowie Folgeprodukte durch Oxa-di- $\pi$ -methan-Umlagerung, scheinen mindestens nicht stark ins Gewicht zu fallen. Vgl. im übrigen [2] und [4] für Photoreaktionen solcher Enone aus dem Triplett-Anregungszustand (z. B. **1** → **4**), welche spezifisch  $\pi \rightarrow \pi^*$ -induzierte Prozesse beträchtlich konkurrenzieren können.

Röntgenanalyse des (19*R*)-Hauptproduktes **9** von Jones & Karle [6] bestätigt und ergänzt<sup>6)</sup>.

Als zweites Substrat der Bestrahlungsversuche wurde die Verbindung **24** – das  $\Delta^1$ -Analoge zu **8** – gewählt, welche sich aus **18** [3] nach einem in der 10 $\beta$ -Methylreihe beschriebenen Verfahren [7] herstellen liess. Dazu wurde **18** mit Pyridinhydrobromid-perbromid dibromiert und das Rohprodukt (**19**) direkt unter vergleichsweise milden Bedingungen (LiBr/Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in DMF bei 95°) zu einem Gemisch von **20** mit seinem 2-Brom- $\Delta^1$ -Isomeren dehydrobromiert. Eine Reduktion dieser Mischung mit Zn-Staub in Äthanol lieferte nach sorgfältiger chromatographischer Auftrennung in kleiner Gesamtausbeute das gewünschte ungesättigte Keton **21**. Durch selektive Verseifung der primären Acetoxygruppe ( $\rightarrow$  **22**) und anschliessende CrO<sub>3</sub>-Oxydation gelangte man zum Aldehydo-enon **23**<sup>7)</sup>, das durch Behandlung mit HCl/CH<sub>3</sub>OH zu **24** acetalisiert wurde. Nach der UV.-Bestrahlung von **24**<sup>3)</sup> isolierte man in 65proz. Ausbeute das an C(19) sterisch einheitliche Produkt **25**. Mit Ausnahme der Konfigurationszuordnung für C(19) liess sich die Struktur dieser Verbindung wie folgt festlegen: Das gesättigte Sechsringsketon und die Protonenanordnung im Bereich des neugebildeten Rings sind aus den IR.- (1720 cm<sup>-1</sup>, CCl<sub>4</sub>) und NMR.-Spektren ( $\delta$  = 3,43/s, CH<sub>3</sub>O; 3,50 + 4,07/2 «t», CH<sub>2</sub>(1'); 4,94/s, CH(19)) ersichtlich. Der ABX-Typus

Schema 3



<sup>6)</sup> Wir danken Frau Dr. I. L. Karle, Laboratory for the Structure of Matter, U.S. Naval Research Laboratory, Washington, D.C., bestens für die Ausführung dieser Analyse und Mitteilung des Resultats vor der Veröffentlichung.

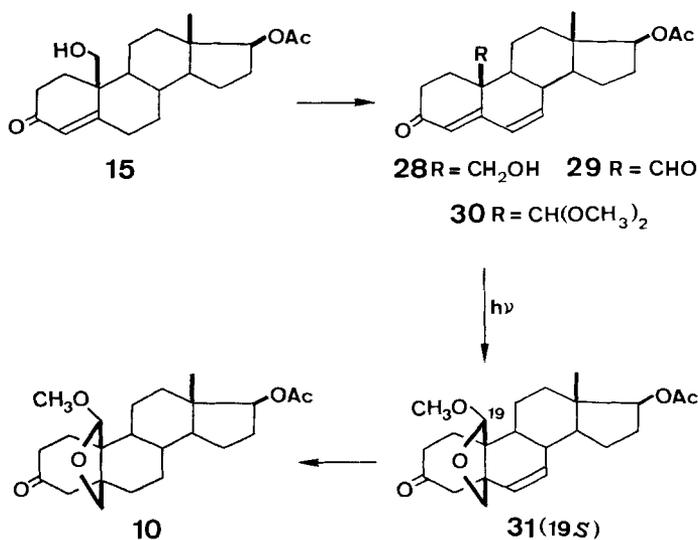
<sup>7)</sup> Die Reaktionsfolge **18**  $\rightarrow$  **23** wurde erstmals in unserem Laboratorium von Frau Dr. L. Berner-Fenz im Zusammenhang mit unveröffentlichten Untersuchungen der Photochemie von  $\alpha$ , $\beta$ -ungesättigten  $\delta$ -Aldehydketonen realisiert (vgl. [5]).

der NMR.-Signalgruppen von  $\text{CH}_2(1')$ , welche im Spektrum von **25** auf je drei Linien zusammenfallen ( $J_{1'\alpha,1'\beta} = J_{1'\alpha,1} = J_{1'\beta,1} = 9 \text{ Hz}$ ), ebenso wie Grösse und damit auch die Verknüpfungsstelle des neuen Rings ergeben sich aus den Spektren des Lactons **27**, das durch säurekatalysierte Hydrolyse von **25** zum C(19)-epimeren Halbacetalgemisch (**26**) und  $\text{CrO}_3$ -Oxydation hergestellt wurde ( $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1770 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\delta = 3,90 + 4,31/\text{je } 4 \text{ Linien}$ ,  $J_{1'\alpha,1'\beta} = 10$ ,  $J_{1'\alpha,1} = J_{1'\beta,1} = 8 \text{ Hz}$ ).

Die Photocyclisierung **24**  $\rightarrow$  **25**, und speziell ihre hohe chemische Ausbeute, ist auch in mechanistischer Hinsicht von Interesse. Die photochemische Primärreaktion erfordert eine Wasserstoffübertragung von einer Methoxygruppe an die angeregte Enongruppe. Eine Abstraktion durch den Carbonylsauerstoff, die ursprünglich [2] für **1** unter Annahme eines verdrillten Enon-Chromophors u.a. in Betracht gezogen worden war, liesse sich für den Fall von **24** nur bei gleichzeitiger Wannenkongformation der Ringe A und B realisieren. Das Modell **24** erschien daher für diese Reaktionsvariante *a priori* sehr ungeeignet. Andererseits lässt sich das Resultat der Umwandlung **24**  $\rightarrow$  **25** gut mit einer direkten Wasserstoffübertragung an das  $\alpha$ -Kohlenstoffatom C(2) des Enons vereinbaren, wie sie kürzlich mit Hilfe noch zwingenderer struktureller Faktoren am Beispiel **5**  $\rightarrow$  **6** + **7** [8] nachgewiesen worden ist<sup>8)</sup>).

Für die Anwendung der Photocyclisierung auf ein Substrat mit linear konjugiertem Dienon-Chromophor war die Verbindung **30** - hergestellt durch Dehydrierung von **15** mit Chloranil zu **28** [10] (Schema 4),  $\text{CrO}_3$ -Oxydation zu **29** und Acetalisierung mit  $\text{HCl}/\text{CH}_3\text{OH}$  - leicht zugänglich<sup>10)</sup>. Das Dienon **30** lieferte bei der Bestrahlung<sup>9)</sup>

Schema 4



<sup>8)</sup> Vgl. dazu die gleichzeitige Veröffentlichung dieser Resultate in vollständiger Form [1].

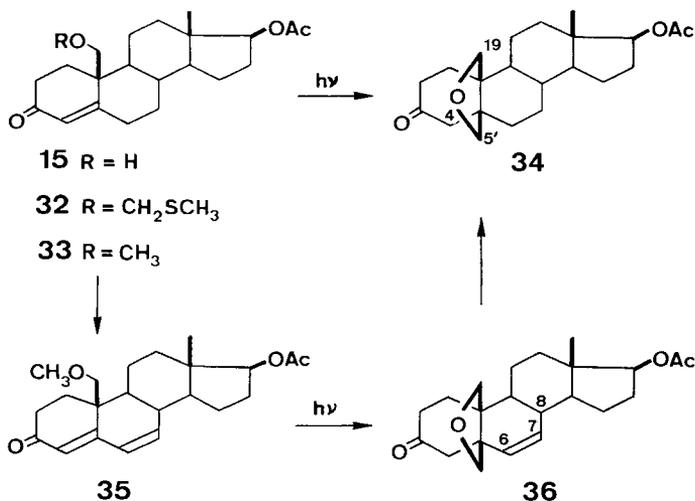
<sup>9)</sup> Es ist dabei zu beachten, dass  $\Delta^1$ -3-Oxo-10 $\beta$ -methyl-Steroide nach eigenen unveröffentlichten Versuchen und [9] keine Tendenz zu anderen monomolekularen Photoreaktionen zeigen.

<sup>10)</sup> Die Umwandlung **28**  $\rightarrow$  **30** wurde in unserem Laboratorium in einem anderen Zusammenhang erstmals von Dr. J. Pfister durchgeführt. Vgl. dazu [11].

in einer Ausbeute von 72% ausschliesslich das (19*S*)-konfigurierte Cyclisierungsprodukt **31**. Seine Struktur ergibt sich aus den spektralanalytischen Daten sowie insbesondere aus der katalytischen Hydrierung zur Verbindung **10**. Beim Vergleich der Umsetzungen von einfach und doppelt ungesättigtem Keton,  $8 \rightarrow 9 + 10$  und  $30 \rightarrow 31$ , sind die Unterschiede in der Stereoselektivität bei der Auswahl der Methoxylgruppen als Wasserstoffdonatoren sowie in der chemischen Ausbeute erwähnenswert. Eine Photocyclodimerisierung, wie sie in der 10 $\beta$ -Methyldienon-Reihe [12] anstelle der Doppelbindungsverschiebung in der 3-Oxo-*A*<sup>4</sup>-Verbindung auf ebenfalls bimolekularer Reaktionsbasis [4] vorherrscht, war auch in relativ konzentrierten Lösungen von **30** nicht festzustellen.

Zur Herstellung der 19-Monomethoxy-Verbindungen **33** und **35** wurde die bereits früher von *Schlatter et al.* [13] aus **15** durch Dimethylsulfoxid/Acetanhydrid/Eisessig-Behandlung bereitete Methylthiomethoxy-Verbindung **32** verwendet (*Schema 5*). Entschwefelung mit deaktiviertem *Raney*-Nickel führte zum Methoxy-enon **33**, das mit Chloranil zum Dienon **35** dehydriert wurde. Die Bestrahlung<sup>3)</sup> der beiden Verbindungen lieferte die Photoproducte **34** (Ausbeute 30%) bzw. **36** (17%). Sie konnten durch katalytische Hydrierung ( $36 \rightarrow 34$ ) miteinander verknüpft werden. Die [4.4.3]Oxapropellan-Struktur ist NMR.-spektroskopisch festgelegt. In den Spektren beider Produkte treten im 3,4–4,3  $\delta$ -Bereich die *AB*-Signalgruppen der Methylenprotonen an C(5') und C(19) mit Kopplungskonstanten von 8 (**34**) und 9 Hz (**36**) auf. Zudem kann im Spektrum von **34** ein weiteres deutlich abgetrenntes *AB*-System bei 2,18 und 2,60  $\delta$ ,  $J = 16$  Hz, der Methylengruppe C(4) zugeordnet werden, und die olefinischen Protonen von **36** sind als Teil eines *ABX*-Spektrums bei 5,40 [CH(7),  $J_{6,7} = 10$ ,  $J_{7,8} = 3$  Hz] und 5,72  $\delta$  [CH(6),  $J_{6,8} = 1$  Hz] lokalisiert.

Schema 5



Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und der Ciba-Geigy AG, Basel, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

## Experimenteller Teil

Für allg. Bemerkungen vgl. [3].

Die UV.-Bestrahlung von 3-Oxo-17 $\beta$ -acetoxy-19-dimethoxy- $\Delta^4$ -androsten (**8**). 486 mg **8** [7] wurden in 250 ml *t*-Amylalkohol 40 Std. bestrahlt. Dann dampfte man im Vakuum ein und filtrierte das Bestrahlungsröhrchen in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durch neutrales Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Akt. II). Anschliessend wurde in Benzol/Essigester 4:1 an Kieselgel chromatographiert. Dabei wurden u. a. 118 mg (19*R*)-3-Oxo-17 $\beta$ -acetoxy-19,5 $\beta$ -epoxymethano-19-methoxy-androstan (**9**) eluiert, die nach drei Kristallisationen bei 150–151° schmolzen.  $[\alpha]_D = -32^\circ$  ( $c = 0,64$ , CHCl<sub>3</sub>). – IR. (CCl<sub>4</sub>): 1740, 1725, 1240. – NMR.: 0,86, s, CH<sub>3</sub>(18); 2,09, s, 17-OCOCH<sub>3</sub>; 3,43, s, 19-OCH<sub>3</sub>; 3,73, s, 5 $\beta$ ,19-CH<sub>2</sub>O; 4,57, s, CH(19); 4,65, bm, CH(17). – MS.:  $M^+ - OCH_3 = 359$ .

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub> (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,59 H 8,79%

Aus weiteren Fraktionen wurden zusätzlich 41 mg (19*S*)-3-Oxo-17 $\beta$ -acetoxy-19,5 $\beta$ -epoxymethano-19-methoxy-androstan (**10**) isoliert, die nach drei Kristallisationen bei 155° schmolzen.  $[\alpha]_D = +48^\circ$  ( $c = 0,58$ , CHCl<sub>3</sub>). – IR. (CCl<sub>4</sub>): 1738, 1725, 1240. – NMR.: 0,86, s, CH<sub>3</sub>(18); 2,09, s, 17-OCOCH<sub>3</sub>; 3,42 + 3,94, 2*d*,  $J = 8$ , 5 $\beta$ ,19-CH<sub>2</sub>O; 3,48, s, 19-OCH<sub>3</sub>; 4,65, bm, CH(17); 5,21, s, CH(19). – MS.:  $M^+ - CH_3COOH = 330$ .

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub> (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,70 H 8,74%

3,19-Dioxo-17 $\beta$ -acetoxy-19,5 $\beta$ -epoxymethano-androstan (**12**). – a) 86 mg **9** wurden mit 10 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 10 ml 90proz. wässrigem Aceton 14 Std. gekocht. Dann arbeitete man wie üblich auf und chromatographierte in Benzol/Essigester 1:1 an Kieselgel. Dabei wurden neben 12 mg unverändertem Edukt **9** zusätzlich 62 mg C(19)-Epimerengemisch **11** (IR.: 3590, 1715, 1250) erhalten, das in 4 ml Aceton bei Zimmertemp. mit 0,2 ml 8*N* CrO<sub>3</sub> in 8*N* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> während 15 Min. oxydiert wurde. Die anschliessende Aufarbeitung lieferte 55 mg Lacton **12**, die nach zwei Kristallisationen bei 209–210° schmolzen.  $[\alpha]_D = -29^\circ$  ( $c = 0,72$ , CHCl<sub>3</sub>). – IR. (CCl<sub>4</sub>): 1780, 1740, 1725, 1240. – NMR.: 0,93, s, CH<sub>3</sub>(18); 2,09, s, 17-OCOCH<sub>3</sub>; 3,76 + 4,07, 2*d*,  $J = 10$ , 5 $\beta$ ,19-CH<sub>2</sub>O; 4,65, bm, CH(17). – MS.:  $M^+ = 374$ .

C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub> (374,46) Ber. C 70,56 H 8,08% Gef. C 70,38 H 7,97%

b) 42 mg **10** wurden wie **9** → **11** sauer hydrolysiert, aufgearbeitet und chromatographiert. Dabei resultierten neben 8 mg unumgesetztem Edukt **10** zusätzlich 25 mg des C(19)-Epimerengemisches **11**, die wie unter a) beschrieben zum Lacton **12** oxydiert wurden. Identifizierung mit dem unter a) dargestellten Lacton **12** nach Misch-Smp., IR.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm.

LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion von **12**. 45 mg **12** wurden mit 48 mg LiAlH<sub>4</sub> in 10 ml abs. Dioxan 8 Std. gekocht. Dann kühlte man ab und zersetzte den Hydridüberschuss durch vorsichtige Zugabe von gesättigter wässriger (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Lösung. Anschliessend filtrierte man von den anorganischen Rückständen ab, wusch mit viel Essigester nach, dampfte im Vakuum ein und chromatographierte in Essigester/Methanol 9:1 an Kieselgel. Dabei wurden zuerst 17 mg 3 $\xi$ ,17 $\beta$ ,19-Trihydroxy-5 $\beta$ -hydroxymethyl-androstan (**13**) vom Smp. 216–217° (4mal aus Aceton umkristallisiert) eluiert.  $[\alpha]_D = +58^\circ$  ( $c = 0,32$ , CHCl<sub>3</sub>). – IR. (KBr): 3330, 1450, 1385, 1055. – MS.:  $M^+ - CH_2O = 308$ .

C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> (338,47) Ber. C 70,97 H 10,13% Gef. C 70,96 H 10,10%

Spätere Fraktionen lieferten 15 mg des zu **13** an C(3) epimeren 3 $\xi$ ,17 $\beta$ ,19-Trihydroxy-5 $\beta$ -hydroxymethyl-androstans (**14**) vom Smp. 268–270° (4mal umkristallisiert aus Methanol/Essigester).  $[\alpha]_D = +18^\circ$  ( $c = 0,27$ , EtOH). – IR. (KBr): 3380, 3270, 1470, 1455, 1035, 1010, 965. – MS.:  $M^+ = 338$ .

C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> (338,47) Ber. C 70,97 H 10,13% Gef. C 70,96 H 10,10%

3,5'-Dioxo-17 $\beta$ -acetoxy-19,5 $\beta$ -epoxymethano-androstan (**17**). 128 mg **15** [9] wurden mit 52 mg KCN und 32 mg NH<sub>4</sub>Cl unter Rühren in 3,2 ml Dimethylformamid und 0,4 ml Wasser 14 Std. auf 100° erwärmt. Dann dampfte man im Vakuum ein, arbeitete wie üblich auf und chromatographierte in Benzol/Essigester 1:1 an Kieselgel. Dabei eluierte man u. a. 45 mg **17**, die nach zwei Kristallisationen bei 205–206° schmolzen.  $[\alpha]_D = -4^\circ$  ( $c = 2,0$ , CHCl<sub>3</sub>). – IR.: 1775, 1725, 1255. – NMR.: 0,87, s, CH<sub>3</sub>(18); 2,09, s, 17-OCOCH<sub>3</sub>; 3,95 + 4,46, 2*d*,  $J = 9$ , CH<sub>2</sub>(19); 4,65, bm, CH(17). – MS.:  $M^+ = 374$ .

C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub> (374,46) Ber. C 70,56 H 8,08% Gef. C 70,46 H 8,10%

Spätere Fraktionen bestanden aus 35 mg 3-Oxo-5 $\xi$ -cyano-17 $\beta$ -acetoxy-19-hydroxy-androstan (**16**), die nach vier Kristallisationen bei 174° schmolzen.  $[\alpha]_D = +48^\circ$  ( $c = 1,14$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). – IR.: 3580, 2235, 1730, 1250. – NMR.: 0,78, s,  $\text{CH}_3(18)$ ; 2,09, s, 17-OCOCH<sub>3</sub>; 4,00, d,  $J_{19,19} = 10$ , CH(19); 4,24, d,  $J_{19,19} = 10$  (zusätzliche Feinstruktur durch  $J_{19,1\text{ bzw. }9} = 3$ ), CH(19); 4,62, bm, CH(17). – MS.:  $M^+ = 373$ .

$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_4$  (373,48) Ber. C 70,75 H 8,37 N 3,75% Gef. C 70,76 H 8,39 N 3,61%

*LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion von 17.* 16 mg **17** wurden wie **12** → **13** + **14** reduziert, aufgearbeitet und chromatographiert. Dabei wurden 5 mg **13** und 7 mg **14** erhalten. Identifizierungen in beiden Fällen nach Misch-Smp., IR.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm.

*3-Oxo-17 $\beta$ ,19-diacetoxy- $\Delta^1$ -5 $\beta$ -androgen (21).* 12 g **18** wurden in 200 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei 0° mit 23,8 g Pyridinhydrobromid-perbromid versetzt und anschliessend unter Rühren auf Zimmertemp. aufgewärmt. Nach 2 Std. Reaktionsdauer verdünnte man mit viel Essigester, wusch mit gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und arbeitete wie üblich auf. Dabei resultierten 17,6 g Dibromid **19**, die in 125 ml Dimethylformamid unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre mit 3,5 g LiBr und 7,0 g  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  40 Min. auf 95° erwärmt wurden. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 15 g Rohprodukt (vgl. **20**) erhalten, die in 110 ml peroxidfreiem Dioxan und 550 ml Äthanol unter heftigem Rühren 7 Std. mit 110 g Zn-Staub gekocht wurden. Dann filtrierte man vom überschüssigen Zn-Staub ab, dampfte im Vakuum ein, filtrierte das Rohprodukt in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  an neutralem  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Akt. III) und chromatographierte in Benzol/Essigester 4:1 an Kieselgel. Dabei resultierten u. a. 1,40 g **21**, die nach zwei Kristallisationen bei 127–130° schmolzen.  $[\alpha]_D = +59^\circ$  ( $c = 0,29$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). – IR.: 1730, 1680, 1620, 1250. – UV.: 231 (8900).

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5$  (388,49) Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 70,97 H 8,28%

*3-Oxo-17 $\beta$ -acetoxy-19-hydroxy- $\Delta^1$ -5 $\beta$ -androgen (22).* 1,4 g **21** wurden in 290 ml Methanol mit 32 ml 1proz. methanolischer  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung 1 Std. gekocht. Anschliessend arbeitete man wie üblich auf und chromatographierte in Benzol/Essigester 2:1 an Kieselgel. Dabei ergaben sich u. a. 587 mg **22**, die nach zwei Kristallisationen aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Hexan bei 165–167° schmolzen.  $[\alpha]_D = +46^\circ$  ( $c = 0,71$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). – IR.: 3600, 1725, 1675, 1620 (schwach), 1250. – UV.: 233 (8390).

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4$  (346,45) Ber. C 72,80 H 8,73% Gef. C 72,64 H 8,36%

*3,19-Dioxo-17 $\beta$ -acetoxy- $\Delta^1$ -5 $\beta$ -androgen (23).* 580 mg **22** wurden bei 0° in 20 ml Aceton mit 0,7 ml 8N  $\text{CrO}_3$  in 8N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  während 3 Min. oxydiert. Dann gab man 2 ml Methanol zu, arbeitete auf und chromatographierte in Benzol/Essigester 5:1 an Kieselgel. Dabei ergaben sich 302 mg Kristalle, die nach drei Kristallisationen bei 165–166° schmolzen.  $[\alpha]_D = +38^\circ$  ( $c = 0,47$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). – IR.: 2720, 1725, 1680, 1620, 1255. – UV.: 230 (7820), 312 (127).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4$  (344,44) Ber. C 73,22 H 8,19% Gef. C 73,00 H 8,14%

*3-Oxo-17 $\beta$ -acetoxy-19-dimethoxy- $\Delta^1$ -5 $\beta$ -androgen (24).* 130 mg **23** wurden in 10 ml 0,14N HCl in Methanol 48 Std. bei Zimertemp. belassen. Dann gab man auf gesättigte wässrige  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und arbeitete wie üblich auf. Dabei wurden 110 mg Kristalle erhalten, die nach zwei Kristallisationen bei 121° schmolzen.  $[\alpha]_D = +90^\circ$  ( $c = 0,25$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). – IR. ( $\text{CCl}_4$ ): 1740, 1680, 1240. – NMR.: 0,85, s,  $\text{CH}_3(18)$ ; 2,06, s, 17-OCOCH<sub>3</sub>; 3,52 + 3,59, 2 s, 19-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 4,58, bm, CH(17); 4,71, s, CH(19); 5,98, d,  $J_{1,2} = 10$ , CH(2); 7,19, d,  $J_{1,2} = 10$ , CH(1). – MS.:  $M^+ = 390$ .

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5$  (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,80 H 8,76%

*3-Oxo-17 $\beta$ -acetoxy-19,1 $\beta$ -epoxymethano-19 $\xi$ -methoxy-5 $\beta$ -androgen (25).* 100 mg **24** wurden in 250 ml Isooctan 15 Std. bestrahlt. Dann dampfte man im Vakuum ein und chromatographierte das Rohprodukt in Benzol/Essigester 4:1 an Kieselgel. Dabei resultierten 65 mg **25** die 3mal umkristallisiert bei 176–177° schmolzen.  $[\alpha]_D = +54^\circ$  ( $c = 0,50$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). – IR. ( $\text{CCl}_4$ ): 1735, 1720, 1240. – NMR.: 0,84, s,  $\text{CH}_3(18)$ ; 2,07, s, 17-OCOCH<sub>3</sub>; 3,43, s, 19-OCH<sub>3</sub>; 3,50, t,  $J = 9$ , CH(1'); 4,07, t,  $J = 9$ , CH(1'); 4,61, bm, CH(17); 4,94, s, CH(19). – MS.:  $M^+ - H = 389$ .

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_6$  (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,36 H 8,69%

*3,19-Dioxo-17 $\beta$ -acetoxy-19,1 $\beta$ -epoxymethano-5 $\beta$ -androgen (27).* 45 mg **25** wurden wie **9** → **11** umgesetzt, aufgearbeitet und anschliessend chromatographiert. Dabei resultierten neben 17 mg Edukt **25** zusätzlich 19 mg C(19)-Halbacetalepimerengemisch **26** [IR. ( $\text{CCl}_4$ ): 3600, 1740, 1720, 1240. – MS.:  $M^+ = 376$  ( $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_6$ )], die ohne weitere Charakterisierung, roh, wie **11** → **12** oxydiert

wurden. Dabei ergaben sich 12 mg **27**, die nach zwei Kristallisationen bei 167° schmolzen.  $[\alpha]_D = +77^\circ$  ( $c = 0,43$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). – IR. ( $\text{CCl}_4$ ): 1770, 1735, 1725, 1240. – NMR.: 0,88, s,  $\text{CH}_3(18)$ ; 2,07, s, 17- $\text{OCOCH}_3$ ; 3,90, d,  $J_{1',1'} = 10$  (zusätzliche Feinstruktur durch  $J_{1,1'} = 8$ ),  $\text{CH}(1')$ ; 4,31, d,  $J_{1',1'} = 10$  (zusätzliche Feinstruktur durch  $J_{1,1'} = 8$ ),  $\text{CH}(1')$ ; 4,63, bm,  $\text{CH}(17)$ . – MS.:  $M^+ = 374$ .

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_5$  (374,46) Ber. C 70,56 H 8,08% Gef. C 70,50 H 8,03%

(19S)-3-Oxo-17 $\beta$ -acetoxy-19,5 $\beta$ -epoxymethano-19 $\xi$ -methoxy- $\Delta^6$ -androgen (**31**). 194 mg **30** [11] wurden in 250 ml Isooctan 15 Std. bestrahlt. Dann dampfte man im Vakuum ein und chromatographierte in Benzol/Essigester 4:1 an Kieselgel. Dabei konnten 140 mg **31** eluiert werden, die nach zwei Kristallisationen bei 114° schmolzen.  $[\alpha]_D = -31^\circ$  ( $c = 0,42$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). – IR. ( $\text{CCl}_4$ ): 1735, 1720, 1240. – NMR.: 0,88, s,  $\text{CH}_3(18)$ ; 2,10, s, 17- $\text{OCOCH}_3$ ; 3,48, s, 19- $\text{OCH}_3$ ; 3,54 + 3,71, 2d,  $J = 8$ , 5 $\beta$ -19- $\text{CH}_2\text{O}$ ; 4,78, bm,  $\text{CH}(17)$ ; 5,00, s,  $\text{CH}(19)$ ; 5,37, d,  $J_{6,7} = 10$  (zusätzliche Feinstruktur durch  $J_{7,8} = 3$ )  $\text{CH}(7)$ ; 5,82, d,  $J_{6,7} = 10$   $\text{CH}(6)$ . – MS.:  $M^+ = 338$ .

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5$  (388,49) Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 70,87 H 8,22%

*Katalytische Hydrierung von 31*. 15 mg **31** wurden in 3 ml Essigester in Gegenwart von 20 mg 5proz. Pd/C erschöpfend hydriert. Dann filtrierte man vom Katalysator ab, dampfte im Vakuum ein und kristallisierte das Rohprodukt 3mal um. Dabei resultierten 11 mg **10** vom Smp. 155°. Identifizierung mit **10** nach Misch-Smp., IR-, NMR.- und Massenspektrum sowie Dünnschichtchromatogramm.

3-Oxo-17 $\beta$ -acetoxy-19-methoxy- $\Delta^4$ -androgen (**33**). 70 mg **32** [13] wurden in 20 ml Aceton mit einem grossen Überschuss an Raney-Ni (Raney-Ni: Fluka AG; 3mal gewaschen mit Äthanol, dann 2mal mit Aceton und vorgängig zur Entschweflung  $\frac{1}{2}$  Std. gekocht in Aceton) 1 Std. gekocht. Dann filtrierte man vom Nickel ab, dampfte im Vakuum ein und chromatographierte das Rohgemisch in Benzol/Essigester 4:1 an Kieselgel. Dabei wurden u. a. 29 mg **33** eluiert, die nach zwei Kristallisationen bei 159° schmolzen.  $[\alpha]_D = +120^\circ$  ( $c = 0,50$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). – IR. ( $\text{CCl}_4$ ): 1735, 1672, 1620, 1240. – UV.: 242 (15,230). – NMR.: 0,86, s,  $\text{CH}_3(18)$ ; 2,06, s, 17- $\text{OCOCH}_3$ ; 3,32, s, 19- $\text{OCH}_3$ ; 3,55 + 3,72, 2d,  $J = 9$ ,  $\text{CH}_2(19)$ ; 4,60, bm,  $\text{CH}(17)$ ; 5,88, s,  $\text{CH}(4)$ . – MS.:  $M^+ = 360$ .

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4$  (360,48) Ber. C 73,30 H 8,95% Gef. C 73,25 H 8,79%

3-Oxo-17 $\beta$ -acetoxy-19,5 $\beta$ -epoxymethano-androstan (**34**). a) 45 mg **33** wurden  $3\frac{1}{2}$  Std. in 70 ml Isooctan bestrahlt. Dann dampfte man im Vakuum ein und chromatographierte in Benzol/Essigester 4:1 an Kieselgel. Dabei resultierten u. a. 11,5 mg **34**, die nach drei Kristallisationen bei 205° schmolzen.  $[\alpha]_D = +20^\circ$  ( $c = 0,82$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). – IR. ( $\text{CCl}_4$ ): 1738, 1720, 1140. – NMR.: 0,82, s,  $\text{CH}_3(18)$ ; 2,06, s, 17- $\text{OCOCH}_3$ ; 2,18 + 2,60, 2d,  $J_{4,4} = 16$ ,  $\text{CH}_2(4)$ ; 3,50 + 3,76 sowie 3,56 + 4,12, je 2d,  $J_{3',5'} = J_{19,19} = 8$ ,  $\text{CH}_2(5')$  +  $\text{CH}_2(19)$ ; 4,63, bm,  $\text{CH}(17)$ . – MS.:  $M^+ = 360$ .

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4$  (360,48) Ber. C 73,30 H 8,95% Gef. C 73,06 H 8,95%

b) 6 mg **36** wurden in 1 ml Essigester in Gegenwart von 10 mg 5proz. Pd/C erschöpfend hydriert. Dann filtrierte man vom Katalysator ab, dampfte im Vakuum ein und kristallisierte 2mal aus Äther/Hexan. Identifizierung mit **34** nach Misch-Smp., IR.- und NMR.-Spektrum sowie Dünnschichtchromatogramm.

3-Oxo-17 $\beta$ -acetoxy-19-methoxy- $\Delta^{4,6}$ -androstadien (**35**). 150 mg **33** kochte man 3 Std. mit 300 mg Chloranil in 12 ml *t*-Butylalkohol. Dann verdünnte man mit viel Äther, wusch mit 5proz. wässriger NaOH und arbeitete darauf wie üblich auf. Das anfallende Rohprodukt wurde zuerst in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  durch neutrales  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Akt. III) filtriert und anschliessend in Benzol/Essigester 2:1 an Kieselgel chromatographiert. Dabei fielen 110 mg **35** an die nach zwei Kristallisationen bei 185° schmolzen.  $[\alpha]_D = +29^\circ$  ( $c = 0,82$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). – IR. ( $\text{CCl}_4$ ): 1735, 1665, 1618, 1585, 1240. – UV.: 284 (24,700). – NMR.: 0,90, s,  $\text{CH}_3(18)$ ; 2,06, s, 17- $\text{OCOCH}_3$ ; 3,33, s, 19- $\text{OCH}_3$ ; 3,38 + 3,60, 2d,  $J = 10$   $\text{CH}_2(19)$ ; 6,63, bm  $\text{CH}(17)$ ; 5,77 + 6,12, 2s, 1H + 2H,  $\text{CH}(4)$  +  $\text{CH}(6)$  +  $\text{CH}(7)$ . – MS.:  $M^+ = 358$ .

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4$  (358,46) Ber. C 73,71 H 8,44% Gef. C 73,64 H 8,41%

3-Oxo-17 $\beta$ -acetoxy-19,5 $\beta$ -epoxymethano- $\Delta^6$ -androgen (**36**). 40,5 mg **35** wurden 26 Std. in 200 ml Isooctan bestrahlt. Dann dampfte man ein und chromatographierte in Benzol/Essigester 4:1 an Kieselgel. Dabei resultierten u. a. 7 mg **36**, die nach zwei Kristallisationen bei 111° schmolzen.  $[\alpha]_D = -25^\circ$  ( $c = 0,47$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). – IR. ( $\text{CCl}_4$ ): 1735–1720 (breit), 1240. – NMR.: 0,86, s,  $\text{CH}_3(18)$ ;

2,08, s, 17-OCOCH<sub>3</sub>; 3,51 + 3,68 sowie 3,68 + 4,03, je 2d,  $J_{5',5''} = J_{19,19} = 9$ , CH<sub>2</sub>(5') + CH<sub>2</sub>(19); 5,40, d,  $J_{6,7} = 10$  (zusätzliche Feinstruktur durch  $J_{7,8} = 3$ ), CH(7); 5,72, d,  $J_{6,7} = 10$  (zusätzliche Feinstruktur durch  $J_{6,8} = 1$ ) CH(6). – MS.:  $M^+ = 358$ .

C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> (358,46) Ber. C 73,71 H 8,44% Gef. C 73,68 H 8,39%

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETHZ (Leitung: W. Manser) ausgeführt. Ein Teil der NMR.-Spektren wurde im Laboratorium von Herrn Prof. Dr. J. F. M. Oth aufgenommen. Für die massenspektroskopischen Analysen danken wir Herrn Prof. Dr. J. Seibl.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 77. Mitt.: J. Gloor & K. Schaffner, Helv. 57, 1815 (1974).
- [2] J. Gloor, K. Schaffner & O. Jeger, Helv. 54, 1864 (1971).
- [3] R. Binder & H. Wehrli, Helv. 51, 1989 (1968).
- [4] D. Belluš, D. R. Kearns & K. Schaffner, Helv. 52, 971 (1969); P. Margaretha & K. Schaffner, Helv. 56, 2884 (1973).
- [5] E. Pfenninger, D. E. Poel, C. Berse, H. Wehrli, K. Schaffner & O. Jeger, Helv. 51, 772 (1968).
- [6] D. S. Jones & I. L. Karle, Acta cryst. B, 30, 624 (1974).
- [7] R. Joly & J. Warnant, Bull. Soc. chim. France 1958, 367.
- [8] J. Gloor, G. Bernardinelli, R. Gerdil & K. Schaffner, Helv. 56, 2520 (1973).
- [9] O. L. Chapman, zitiert von P. J. Kropp in «Organic Photochemistry», Bd. 1, S. 74 (Ed.: O. L. Chapman, Verlag M. Dekker, New York, 1967).
- [10] J.-J. Bonet, Promotionsarbeit ETHZ, 1965.
- [11] J. Pfister, Promotionsarbeit ETHZ, 1968.
- [12] H. Thronsdon, G. Cainelli, D. Arigoni & O. Jeger, Helv. 45, 2342 (1962).
- [13] H. R. Schlatter, C. Lüthi & W. Graf, Helv. 57, 1044 (1974).

## 195. A Thermodynamic and Kinetic Study on the Stability of the Conformational States of N-Acetyl-proline-methylamide by IR. Spectroscopy and Chemical Relaxation

by **Rudolf Hopmann**

Dept. of Biophysical Chemistry

Biocenter of the University of Basle, CH-4056 Basle/Switzerland, Klingelbergstrasse 70

(20. V. 1974)

*Summary.* N-Acetyl-proline-methylamide (APMA) was synthesized by the mixed anhydride method and investigated by IR. spectroscopy and chemical relaxation measurements. The temperature-induced variation of the IR. absorption bands of the internally hydrogen bonded (b) and of the extended, unbonded (e) species at 3330 and 3450 cm<sup>-1</sup> respectively, were used to evaluate the molar absorptivities, a(b) = 280 and a(e) = 50 l/mol · cm, the equilibrium constant  $K = 0.70$ , and the molar enthalpy of reaction  $\Delta H = -2280 \pm 60$  cal/mol. The entropy was estimated to be in the range  $-8$  to  $-9$  e.u. The reaction rates of this conformational transition were measured by the chemical dipole field effect. The relaxation time of the rate process is  $\tau = 2.7 \cdot 10^{-9}$  s, the rate constant for the formation of the hydrogen bond  $k(b)$  is  $2.2 \cdot 10^8$  s<sup>-1</sup>, and that for the unfolding accompanied by the breakage of the amide hydrogen bond  $k(e)$  is  $1.5 \cdot 10^8$  s<sup>-1</sup>.

The interest in small molecules containing peptide bonds, e.g. N-acetyl amino acid alkylamides, has increased during the last few years because of their importance for the understanding of the forces and interactions responsible for the intrinsic structures and stabilities of polypeptides and enzymes. Moreover, since the introduc-