

37. Synthese eines steroidischen 17 β -Pyrrolinons

Partialsynthetische Versuche in der Reihe der Herzgifte. 10. Mitteilung¹⁾

von Theodor W. Güntert, Horst H. A. Linde, Mohamed S. Ragab und Sigrid Spengel

Pharmazeutisches Institut der Universität Basel, Totengässlein 3, 4051 Basel

Herrn Prof. Dr. Cyril Grob mit den besten Wünschen zu seinem 60. Geburtstag gewidmet

(9. XII. 76)

Synthesis of a steroidal 17 β -pyrrolinone

Summary

We describe the synthesis of 4'-(3 β -hydroxy-androst-5-ene-17 β -yl)-3'-pyrrolin-2'-one (6) starting from 3 β -acetoxy-21-hydroxy-pregn-5-ene-20-one (1).

Im Sinne einer Abklärung der strukturellen Faktoren, die für die Pharmakologie der cardiotonischen Steroide von Wichtigkeit sein können (siehe dazu [2–6]), haben wir es unternommen, Steroide zu synthetisieren, die an C(17) β -ständig ein Pyrrolinon tragen. So berichteten wir kürzlich [1] vom Aufbau einer Verbindung, in der über eine Methylenbrücke ein Pyrrolinon mit der 17 β -Stellung eines Steroids verknüpft ist. In dieser Mitteilung beschreiben wir zwei Synthesen der Substanz 6.

Zur Synthese von 2 setzten wir 1 direkt mit einer ätherischen Lösung von Stickstoffwasserstoffsäure [7] in Gegenwart von Triphenylphosphin und Azodicarbonsäurediäthylester um (zum Reaktionstyp siehe [8] [9]). Die Ausbeute an kristallinem 2 betrug ohne Optimierungsversuche 35%. Der weitere Aufbau des Pyrrolinons erfolgte einerseits analog wie in [1] beschrieben über die Hydrierung in Gegenwart von Essigsäureanhydrid zu 3 und von dort mittels einer *Reformatzky*-Reaktion mit aktiviertem Zink [10] zu 4. Die Wasserabspaltung aus dem gesättigten Lactam 4 zum Pyrrolinon 5 bzw. 6 verlief ohne Komplikationen.

Von verschiedenen Autoren ist die Verwendung von C(21) α -Bromacetaten zum Aufbau von steroidischen Lactonen beschrieben worden [11] [12] (nicht reproduzierbar²⁾), siehe dazu auch [11] [13]. Nun konnten wir zwar 2 in Gegenwart von Essigsäureanhydrid in ausgezeichneten Ausbeuten zum Amid 3 hydrieren, sobald wir aber von Essigsäureanhydrid zum α -Bromessigsäureanhydrid übergingen, blieb die Reaktion aus. Es wurde aus dem Azid kein α -Bromacetamid gebildet [6]. Für uns ebenso überraschend war, dass sich das Azid in Gegenwart von Pd und α -Chloressigsäureanhydrid dagegen zum Chloracetamid 7 hydrieren liess. So war es jetzt möglich, nach der Methode von *Lehmann & Wiechert* [13] mittels einer intramolekularen Ylid-Reaktion ebenfalls zu 5 bzw. 6 zu gelangen.

¹⁾ 9. Mitt. siehe [1].

²⁾ Unveröffentlichte Versuche.

¹H-NMR.-Daten (Spektren in CDCl₃ aufgenommen (TMS=0 ppm))

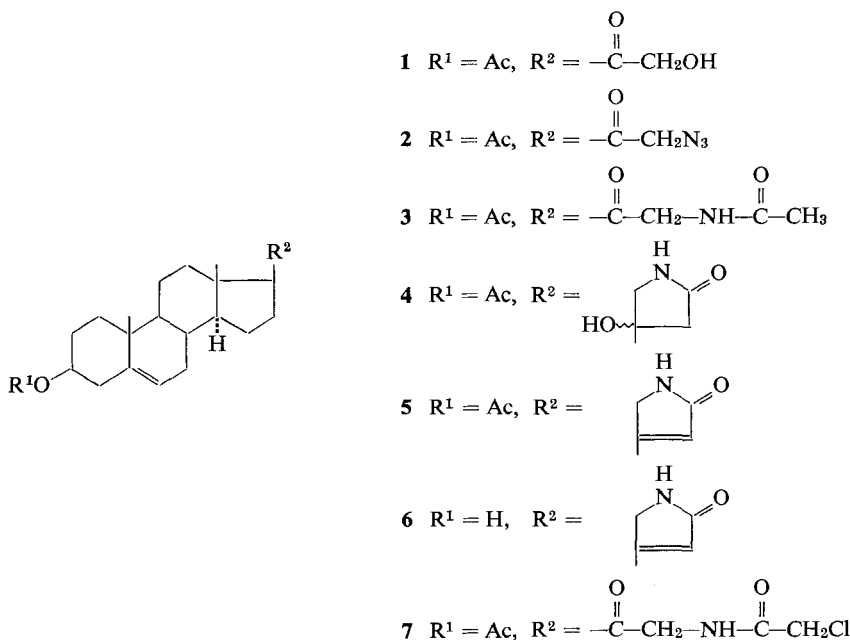
	3 H-C(18)	3 H-C(19)	2 H-C(21)	x H-C(22)
2	0,68 s	1,03 s	3,87 s	
3	0,63 s	1,02 s	4,07 d (4,5 Hz)	
4 ^{a)}	0,79 s	1,00 s		
5	0,61 s	1,03 s	3,91 BH 5,5 Hz	5,83 1H; BH 5,5 Hz
6 ^{b)}	0,59 s	0,98 s	3,88 BH 4 Hz	5,73 1H; BH 4 Hz
7	0,66 s	1,01 s	4,09 d (4,5 Hz)	4,04 s 2H

d=Dublett, *s*=Singulett, BH=Signalbreite bei halber Höhe in Hz, ()=Aufspaltung in Hz.

^{a)} Spektrum aufgenommen in DMSO-d₆/CDCl₃ 2:1 (v/v); wegen zu geringer Löslichkeit ist die Spektrqualität schlecht. Daher nur Angabe der Methylverschiebungen.

^{b)} Spektrum aufgenommen in DMSO-d₆/CDCl₃ 5:3 (v/v).

Schema



Die Ausbeuten an **5**, ausgehend von **1** betragen auf dem Wege über die *Reformatsky*-Reaktion 2% und über das Ylid 10,9%, beide Male ohne Versuche, die Ausbeuten zu optimieren.

Diese Arbeit wurde in dankenswerter Weise vom *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* unterstützt.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Siehe [1].

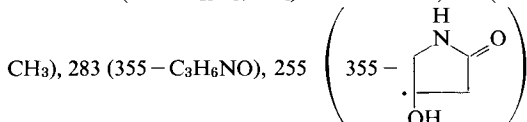
1. *3 β -Acetoxy-21-azido-pregn-5-en-20-on (2) aus 1*. Zur Lösung von 10,0 g **1** (26,70 mmol) und 17,5 g Triphenylphosphin (66,72 mmol) in 300 ml trockenem Tetrahydrofuran (über Natrium vortrocknet, vor Gebrauch frisch von LiAlH₄ destilliert) 35 ml ätherische Stickstoffwasserstoffsäurelösung (ca. 80 mg Stickstoffwasserstoffsäure/ml) (~65,07 mmol) gegeben. Dazu innerhalb von 30 Min. die Lösung von 12,0 g Azodicarbonyldiäthylester (68,90 mmol) in 60 ml trockenem Tetrahydrofuran getropft. Das Gemisch erwärmte sich dabei auf 35–40°. Die Lösung 3½ Std. bei RT. reagieren lassen. Anschliessendes Einengen i. V. ergab 45,2 g Rückstand. Seine Chromatographie erfolgte an 500 g TS-SiO₂ (Säulendurchmesser: 4,4 cm) mit Benzol in Frakt. von je 30 ml. Aus Frakt. 10–11 konnten 837 mg **2**, aus Frakt. 12–19 2,863 g **2** und aus Frakt. 20–33 1,451 g **2** gewonnen werden, das nach DC. (Chloroform/Methanol 99,5:0,5) mit unpolareneren und polareneren Substanzen schwach verunreinigt war. Die folgenden Fraktionen, die mit Benzol, Chloroform und Chloroform/Methanol 9:1 extrahiert wurden, enthielten polarerer Material. Die Kristallisation aus Methylenchlorid/Petroläther lieferte aus Frakt. 10–11 466 mg vom Smp. 146–151°, aus Frakt. 12–19 1,980 g vom Smp. 149–153° und 498 mg vom Smp. 143–150°, aus Frakt. 20–33 768 mg vom Smp. 143–147°. Alle vier Kristallisate zeigten im DC. noch zwei schwache polare sowie eine schwache unpolare Verunreinigung. Die Ausbeute betrug 34,8% der Theorie. – $[\alpha]_D^{25} = +59,1^\circ$ ($c = 1,19$; Chloroform). – IR. (Chloroform): ~2110 (Azid); ~1722 (Carbonyl). – MS. (*m/e*): Molekelion (399 = C₂₃H₃₃N₃O₃) nicht sichtbar, 343 ($M^+ - \text{CH}_2\text{N}_3$), 339 ($M^+ - \text{CH}_3\text{COOH}$), 311 ($M^+ - (\text{CH}_3\text{COOH} + \text{N}_2)$), 255

$$(M^+ - (\text{CH}_3\text{COOH} + \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} - \text{CH}_2\text{N}_3)).$$

2. *3 β -Acetoxy-21-acetamido-pregn-5-en-20-on (3) aus 2*. Zu 5,968 g **2** (14,9 mmol) in 40 ml Methylenchlorid gelöst, 240 ml Essigsäureanhydrid und 3,0 g Pd/CaCO₃ 5% (1,41 mmol Pd) gegeben und 6¾ Std. in Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt. Den Katalysator über Hyflo abfiltriert, mit Benzol nachgewaschen und i. V. eingengt. Mehrmals mit Benzol eingengt und so die Hauptmenge des Essigsäureanhydrids entfernt, den Rückstand in Benzol/Chloroform 5:1 gelöst, mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und anschliessend mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen, getrocknet, i. V. eingengt: 5,835 g. Umkristallisation aus Methylenchlorid/Petroläther ergab 4,296 g (69,2%) vom Smp. 203–208°. Die Umkristallisation von 400 mg **3** aus Methylenchlorid/Petroläther lieferte 320 mg nach DC. (Chloroform/Methanol 97:3) einheitliche Blättchen vom Smp. 212–214°. – $[\alpha]_D^{25} = -3,44^\circ$ ($c = 0,75$; Chloroform). – IR. (Chloroform): ~3420 (NH); 1715–1725 (Ester, Keton); ~1665 (Amid I); ~1508 (Amid II). – MS. (*m/e*): Molekelion (415 = C₂₅H₃₇NO₄) nicht sichtbar, 355 ($M^+ - \text{CH}_3\text{COOH}$), 283 (355 – CH₂–NH–CO–CH₃), 255 (283 – CO).

3. *4'-(3 β -Acetoxy-androst-5-en-17 β -yl)-4'-hydroxy-2'-pyrrolidinon (4) aus 3*. 30,0 g Zinkbromid (133 mmol) (über Nacht i. HV. bei 150° getrocknet) in 150 ml trockenem Tetrahydrofuran (siehe Versuch 1) gelöst, 10,0 g Kalium (255 mmol) zugegeben und 4 Std. unter Rückfluss erwärmt. Danach zur Entfernung des Tetrahydrofurans mehrmals mit je 100 ml Benzol versetzt und auf ca. die Hälfte bis ein Drittel des Volumens konzentriert. 5,13 g **3** (12,3 mmol) in 150 ml Benzol suspendiert zugegeben und erneut 50 ml Lösungsmittel abdestilliert. Nach dem Abkühlen der Mischung auf RT. 10 ml Bromessigsäureäthylester (89,8 mmol) zugegeben und langsam erwärmt. Bei 90° Badtemperatur starkes Aufschäumen, danach 30 Min. unter Rückfluss erwärmt. Das noch warme Gemisch über Hyflo filtriert, mit Benzol und Chloroform nachgewaschen, i. V. eingengt. Den Rückstand in Chloroform/Äthanol 4:1 aufgenommen und wie üblich ausgeschüttelt, getrocknet, i. V. eingengt: 4,935 g Neutrales. Daraus kristallisierten aus Chloroform/Petroläther nacheinander 546 mg nach DC. (Chloroform/Methanol 97:3) schwach mit einer polareneren Substanz verunreinigtes **4** vom Smp. 298–308° (Zersetzung, Subl. ab 250°) und 643 mg **4**, das mit wenig einer polareneren und unpolareneren Substanz verunreinigt war. Durch Chromatographie der Mutterlauge an 75 g TS-SiO₂ mit Chloroform in Frakt. von je 10 ml (Säulendurchmesser: 2,5 cm) konnten aus Frakt. 101–120 152 mg rohes **4** gewonnen werden, aus denen 91 mg schwach verunreinigtes **4** kristallisierten. Gesamtausbeute: 24,9% der Theorie. Die Umkristallisation von 200 mg **4** aus den obigen 546 mg aus Chloroform mit wenig Methanol/Petroläther ergab 161 mg Blättchen vom Smp. 320–328° (Zersetzung, Subl. ab 250°). – IR. (KBr): ~3440; ~3220 (>NH und –OH); ~1720 (Carbonyl); 1640. – MS. (*m/e*):

Molekelion ($415 = C_{25}H_{37}NO_4$) nicht sichtbar, 355 ($M^+ - CH_3COOH$), 337 ($355 - H_2O$), 322 ($337 -$



4. 4'-(3β-Acetoxy-androst-5-en-17β-yl)-3'-pyrrolin-2'-on (5) aus 4. Zu der auf -12° abgekühlten Lösung von 1,200 g 4 (2,88 mmol) in 120 ml Pyridin innerhalb von 30 Min. die Lösung von 3 ml Thionylchlorid (41,2 mmol) in 60 ml Pyridin getropft und anschliessend $1\frac{1}{2}$ Std. bei -3° stehen gelassen. Unter Rühren im Eisbad mit Wasser versetzt, mit Chloroform extrahiert, die organische Phase mit 2N Schwefelsäure extrahiert, mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet, i. V. eingeeengt: 1,150 g. Die Chromatographie an 30 g TS-SiO₂ mit Chloroform/Methanol 98:2 in Frakt. von je 8 ml (Säulendurchmesser: 2 cm) ergab: aus Frakt. 1–9 96 mg nach DC. (Chloroform/Methanol 95:5) unpolare Produkte, aus Frakt. 10–11 490 mg und aus Frakt. 12–14 160 mg, die zur Hauptsache aus 5 bestanden, und aus Frakt. 15–40 280 mg polarere Substanzen. Der Rückstand der Frakt. 10–11 und 12–14 wurde in Chloroform/Benzol gelöst, die braunen Lösungen mit Aktivkohle versetzt, filtriert (nur geringe Aufhellung), i. V. eingeeengt und aus Chloroform/Petroläther kristallisiert. Aus Frakt. 10–11 konnten so 262 mg 5 vom Smp. 250–254° (Subl. ab 220°) und aus Frakt. 12–14 120 mg 5 vom Smp. 248–252° (Subl. ab 220°) gewonnen werden. Ausbeute: 33,3% der Theorie. Die Umkristallisation der beiden vereinigten Kristallisate aus Chloroform/Methanol lieferte 230 mg Plättchen vom Smp. 255–260°. – $[\alpha]_D^{25} = -66,09^\circ$ ($c = 1,02$; Chloroform). – IR. (Chloroform): ~ 3470 ($>NH$); ~ 1730 (Ester); ~ 1680 – 1690 (Lactam); ~ 1615 ($>C=C<$). – λ_{max}^{EtOH} (1 mm Schichtdicke) = 209 nm ($\epsilon = 17500$). – MS. (m/e): 398 ($M^+ + 1 = C_{25}H_{35}NO_3 + H$), 337 ($M^+ - CH_3COOH$), 322 ($M^+ - (CH_3COOH + CH_3)$).

5. 4'-(3β-Hydroxy-androst-5-en-17β-yl)-3'-pyrrolin-2'-on (6) aus 5. Zu 350 mg 5 (0,880 mmol) in 70 ml Methanol gelöst, 350 mg Natriumcarbonat · 1 Wasser (2,82 mmol) in 10 ml Wasser gegeben. Der dabei entstandene Niederschlag wurde mittels 15 ml Wasser und 10 ml Methanol gelöst. Nach 5,5stdg. Stehen bei RT. mit 2N Schwefelsäure angesäuert, mit Wasser verdünnt, das Methanol i. V. bei 40° entfernt, der Rückstand mit Chloroform extrahiert und in üblicher Weise aufgearbeitet: 267 mg Neutrales. Daraus kristallisierten aus Methanol/Äther 216 mg Stäbchen vom Smp. 288–294° (Zers.). Ausbeute: 69,0% der Theorie. – IR. (KBr): ~ 3400 – 3200 (br., $>NH$ und $-OH$); ~ 1680 (Lactam). – λ_{max}^{EtOH} (1 mm Schichtdicke) = 209 nm ($\epsilon = 17000$). – MS. (m/e): 355 ($M^+ = C_{23}H_{33}NO_2$), 337 ($M^+ - H_2O$), 322 ($337 - CH_3$).

6. 3β-Acetoxy-21-chloracetamido-pregn-5-en-20-on (7) aus 2. 1,042 g 2 (2,61 mmol) und 10,4 g Chloressigsäureanhydrid (60,82 mmol) in 20 ml Methylchlorid gelöst, mit 260 mg Pd/CaCO₃ 5% (0,122 mmol Pd) versetzt und 48 Std. in Wasserstoff-Atmosphäre bei etwa 16° geschüttelt. Die immer langsamer verlaufende Reaktion wurde unterbrochen, obwohl nach DC. (Chloroform/Methanol 99:1) noch nicht alles 2 verbraucht war. Das Gemisch über Hyflo filtriert und mit Chloroform gewaschen. Aus dem Filtrat wurden nach dem Waschen mit 2N Natronlauge und Wasser, Trocknen und Einengen i. V. 1,225 g Rückstand gewonnen. Die Chromatographie an 30 g TS-SiO₂ mit Methylchlorid in Frakt. von je 10 ml (Säulendurchmesser: 2 cm) erbrachte aus Frakt. 1–3 566 mg 2, aus Frakt. 4 55 mg 2, eine polarere Substanz und 7, aus Frakt. 5–22 357 mg 7 und aus Frakt. 23–42 mit Chloroform/Methanol 9:1 als Eluierungsmittel 30 mg 7 und mehrere polarere Substanzen. 566 mg aus obiger Chromatographie aus Frakt. 1–3 zurückgewonnenes 2 (1,42 mmol) und 5,66 g Chloressigsäureanhydrid (33,10 mmol) in 11 ml Methylchlorid gelöst und mit 130 mg Pd/CaCO₃ 5% (0,0611 mmol Pd) versetzt, wurden 65 Std. bei etwa 17° in Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt. Die Aufarbeitung erfolgte wie oben beschrieben und ergab 644 mg Produkt, das nach DC. (Chloroform/Methanol 99:1) immer noch nicht umgesetztes 2 enthielt. Die Chromatographie an 20 g TS-SiO₂ (Säulendurchmesser: 1,5 cm) mit Methylchlorid in Frakt. von je 9 ml lieferte aus Frakt. 1–2 176 mg 2, aus Frakt. 3–5 30 mg Gemisch, aus Frakt. 6–20 401 mg 7 und aus Frakt. 21–45 16 mg 7 und mehrere polarere Substanzen. Aus den 758 mg 7, das aus den beiden Chromatographien gewonnen wurde, kristallisierten aus Methylchlorid/Petroläther nacheinander 520 mg vom Smp. 188–190° und 119 mg vom Smp. 177–185°. Ausbeute: 54,4% der Theorie. Die Kristalle zeigten im DC. neben 7 noch geringe Mengen einer nur wenig unpolaren Substanz, die nur vor dem Besprühen der Platten mit Schwefelsäure/Äthanol 1:1 bei 254 nm sichtbar war. Durch Umkristallisation aus

Methanol/Methylenchlorid und anschliessende präp. DC. konnte das Material nicht weiter gereinigt werden. – $[\alpha]_D^{27} = +4,09^\circ$ ($c=0,69$; Chloroform). – IR. (Chloroform): ~ 3400 (>NH); ~ 1722 (Ester); ~ 1670 (Amid I); ~ 1525 (Amid II). – MS. (*m/e*): Molekelion ($449 = \text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{ClNO}_4$) nicht sichtbar; 389 ($M^+ - \text{CH}_3\text{COOH}$); 283 ($389 - \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{CO} - \text{CH}_2\text{Cl}$); 255 ($283 - \text{CO}$).

7. 4'-(3 β -Acetoxy-androst-5-en-17 β -yl)-3'-pyrrolin-2'-on (5) aus 7. 1,500 g 7 (3,33 mmol) und 900 mg Triphenylphosphin (3,43 mmol) in 60 ml Nitromethan gelöst und unter Durchleiten von N_2 auf 100° erwärmt. Nach 24 Std. und nach 48 Std. jeweils 300 mg Triphenylphosphin (1,14 mmol) zugeetzt. Nach insgesamt 72stdg. Erwärmen wurde die Lösung i. V. eingengt und 2 Std. bei RT. i. HV. getrocknet. Das Phosphoniumsalz in 30 ml trockenem Dimethylsulfoxid gelöst, 120 mg 50proz. Natriumhydrid (0,5 mmol) in 6 ml trockenem Dimethylsulfoxid zugetropft, den Tropftrichter mit 6 ml Dimethylsulfoxid nachgespült und 2 Std. unter Durchleiten von N_2 auf 100° erwärmt. Das Gemisch in mit 2N Schwefelsäure angesäuerte, ges. NaCl-Lösung gegossen, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen, in Chloroform gelöst, einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. V. eingengt: 2,588 g. Die Chromatographie erfolgte an 75 g TS-SiO₂ (Säulendurchmesser: 2 cm) mit Chloroform in Frakt. von je 10 ml. Aus Frakt. 1–17 konnten 795 mg unpolarere Substanzen als 5, die sich im DC. (Chloroform/Methanol 96:4) beim Besprühen mit Schwefelsäure/Äthanol 1:1 nicht anfärben, aus Frakt. 18–20 448 mg 5 und eine unpolarere Substanz ca. 1:1, die sich beim Besprühen im DC. nicht anfärbte, aus Frakt. 21–24 627 mg 5 und die unpolarere Substanz, ca. 2:1 und schliesslich aus Frakt. 25–33 268 mg 5 und aus Frakt. 34–60 200 mg polarere Substanzen gewonnen werden. Frakt. 18–20 (448 mg) wurden erneut an 12 g TS-SiO₂ (Säulendurchmesser: 1,3 cm) mit Chloroform in Frakt. von je 5 ml chromatographiert und ergaben aus Frakt. 4–7 133 mg der unpolareren, sich mit Schwefelsäure im DC. nicht anfärbenden Substanz, aus Frakt. 8–9 106 mg 5 und die Verunreinigung ca. 1:1, aus Frakt. 10–14 178 mg hauptsächlich 5 und aus Frakt. 15–28 14 mg 5. Die Kristallisation von 282 mg aus den Chromatographien gewonnenem 5 ergab aus Methylenchlorid/Petroläther 164 mg vom Smp. $260\text{--}265^\circ$. Durch Umkristallisation aus Methylenchlorid/Petroläther wurden 137 mg (10,3% der Theorie) feine Prismen vom Smp. $265\text{--}270^\circ$ erhalten, die sich im DC. (Chloroform/Methanol 93:7) als einheitlich erwiesen. Der Misch-Smp. mit 5 aus der Reformatzky-Reaktion gab keine Depression. Das Misch-DC. (Chloroform/Methanol 93:7) zeigte nur einen Fleck; die NMR-, IR.- und UV.-Spektren waren identisch.

8. 4'-(3 β -Hydroxy-androst-5-en-17 β -yl)-3'-pyrrolin-2'-on (6) aus 5. 910 mg verunreinigte Fraktionen 5 (aus Versuch 7) (ca. 2 mmol) in 180 ml Methanol gelöst, 910 mg Na₂CO₃ · H₂O (7,34 mmol) in 25 ml Wasser gelöst zugegeben. Den dabei entstandenen Niederschlag mit 30 ml Wasser und 15 ml Methanol in Lösung gebracht. Darauf bei RT. 5 $\frac{1}{2}$ Std. stehengelassen, die Lösung angesäuert, mit Wasser verdünnt, das Methanol i. V. entfernt, den Niederschlag abgesaugt, neutral gewaschen, in Chloroform/Äthanol 4:1 gelöst, einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, i. V. eingengt: 637 mg. DC. (Chloroform/Methanol 93:7): hauptsächlich 6, wenig einer etwas unpolareren Verunreinigung und Reste der schon im Ausgangsmaterial enthaltenen Verunreinigung. Die wässrige Lösung wurde mit Chloroform/Äthanol 4:1 ausgeschüttelt und ergab 191 mg, die nach DC. kein 6 mehr enthielten und hauptsächlich aus der Verunreinigung von 5 bestanden. In gleicher Weise wurden 145 mg Mutterlauge von 5 (Versuch 7) verseift und ergaben 100 mg rohes 6. Durch Kristallisation konnten aus den 637 mg aus Chloroform/Methanol/Äther nacheinander 460 mg vom Smp. $290\text{--}298^\circ$ (Zers.) und 36 mg vom Smp. $283\text{--}290^\circ$ (Zers.) und aus den 100 mg 64 mg vom Smp. $282\text{--}290^\circ$ (Zers.) gewonnen werden. DC. (Chloroform/Methanol 9:1): 6, das schwach mit einer unpolareren Substanz verunreinigt war. Ausbeute an 6 aus 7: ca. 47%. Ausgehend von 7 betrug die Gesamtausbeute an acetyliertem (Versuch 7) und nicht acetyliertem (Versuch 8) Lactam 5 bzw. 6 etwa 57%. Durch Umkristallisation konnte keine weitere Reinigung erzielt werden. 956 mg schwach verunreinigtes 6 (aus mehreren Versuchen) wurden deshalb an 300 g SiO₂ (Merck, 0,05–0,20 mm) in Frakt. von je 8 ml (bis Frakt. 100) und je 12 ml (ab Frakt. 100) mit Chloroform/2-Propanol 95:5 (Säulendurchmesser: 3,2 cm) chromatographiert. Die Frakt. 51–102 lieferten 47 mg der unpolareren Substanz im Gemisch mit 6, Frakt. 103–132 585 mg 6 ganz schwach verunreinigt und Frakt. 133–186 281 mg 6. Es kristallisierten aus den 585 mg 522 mg vom Smp. $290\text{--}294^\circ$ und aus den 281 mg 256 mg vom Smp. $290\text{--}295^\circ$. Die Umkristallisation der vereinigten Kristallisate ergab 703 mg feine Prismen vom Smp. $291\text{--}295^\circ$, die nach DC. (Chloroform/2-Propanol 9:1) einheitlich waren. – $[\alpha]_D^{27} = -68,31^\circ$ ($c=0,32$; Chloroform/Methanol 1:1 (v/v)). – Die NMR-, IR.- und UV.-Spektren waren mit denen von 6 aus der Reformatzky-Reaktion identisch.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *Th. W. Güntert, H. H. A. Linde, M. S. Ragab & S. Spengel*, *Helv.* 59, 2138 (1976).
[2] *L. S. Goodman & A. Gilman*, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 5. Auflage 1975, p. 653 ff.
[3] *U. Stache, W. Haede, W. Fritsch, K. Radscheit & E. Lindner*, DOS 2013032 (1971); vgl. *Chem. Abstr.* 76, 14816 (1972).
[4] *J. Boutagy, A. Gelbart & R. Thomas*, *Austral. J. pharm. Sci.* NS 2, 1973, 41.
[5] *W. Eberlein, J. Heider & H. Machleidt*, *Chem. Ber.* 107, 1275 (1974).
[6] Dissertation *Th. W. Güntert*, Universität Basel 1975.
[7] *Inorganic Syntheses*, Vol. I, Ed.: H. S. Booth, McGraw Book Co. New York, London 1939, p. 77.
[8] *A. K. Bose, B. Lal, W. A. Hoffman & M. S. Manhas*, *Tetrahedron Letters* 1973, 1619.
[9] *O. Mitsunobu, M. Wada & T. Sano*, *J. Amer. chem. Soc.* 94, 679 (1972).
[10] *R. D. Rieke, S. J. Uhm & Ph. M. Hudnall*, *J. chem. Soc. Chem. Commun.* 1973, 269.
[11] *P. A. Plattner & H. Heusser*, *Helv.* 28, 1044 (1945).
[12] F.P. 891237 (1943), *Ciba. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie*, G. Thieme, Stuttgart 1963, Vol. 6/2, p. 629.
[13] *H. G. Lehmann & R. Wiechert*, *Angew. Chem.* 80, 317 (1968).

38. Isolation and Structure Analysis of a Photoproduct of the New Photoaffinity Label *p*-Nitrophenylalanine

Preliminary Communication

by Emanuel Escher¹⁾

Institut für Molekularbiologie und Biophysik, ETH Hönggerberg, 8093 Zürich, Switzerland

(29. XI. 76)

Summary

The isolation and structural analysis of a photoproduct of Ac · *p*-nitrophenylalanine ethyl ester is described and discussed. Nitrophenylalanine is proposed as a hydrogen fluoride stable photoaffinity label.

In previous work [1] [2] the amino acid *L*-*p*-Nitrophenylalanine has been found to be photolabile and described as a new photoaffinity label besides the already known *p*-Azidophenylalanine [3]. This unexpected behaviour of the nitro compound led to further photochemical investigation about photoproducts and mechanisms.

This photolabel has become of importance because of its stability against HF-treatment with the *Sakakibara* technique [4], whereas *p*-Azidophenylalanine is quickly

¹⁾ Present address: Département de Physiologie et de Pharmacologie, Faculté de Médecine, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada J1H 5N4.