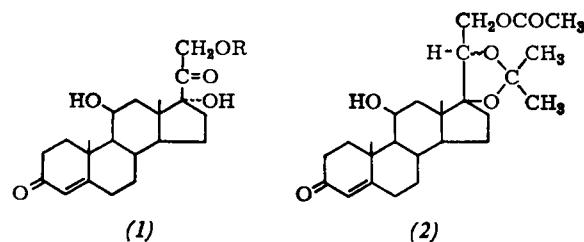


Einfluß der Kristallform auf die Luftoxidation von 11 β -Hydroxysteroiden

Von G. Brenner, F. E. Roberts, A. Hoinowski, J. Budavari, B. Powell, D. Hinkley und E. Schoenewaldt^[*]

Wir haben die spontane Luftoxidation von kristallinem Hydrocortison-21-tert.-butylacetat (1a) zu Cortison-tert.-butylacetat beobachtet und unsere Studien auf zahlreiche andere 11 β -Hydroxysteroid-21-ester ausgedehnt. Eine Veröffentlichung über eine ähnliche Oxidation von kristallinem (2)^[1] veranlaßt uns zur Bekanntgabe unserer Ergebnisse.



(1a), R = CO-CH₂-C(CH₃)₃

(1b), R = CO-(CH₂)₄CH₃

(1c), R = CO-(CH₂)₁₄CH₃

(1d), R = CO-(CH₂)₂-cyclo-C₅H₉

(1e), R = CO-C(CH₃)₃

(1f), R = CO-CH₃

(1g), R = CO-C₂H₅

1–2 Jahre gelagertes kristallines (1a) besteht bis zu 40% aus Cortison-tert.-butylacetat mit 11-Ketogruppe; eine 15 Jahre alte Probe war zu 80% oxidiert. Dünnsschichtchromatogramm, Röntgendiagramm, IR- und NMR-Spektren bewiesen, daß nur Ausgangs- und Oxidationsprodukt vorlagen. Die durch Erwärmung beschleunigte Oxidation von Proben kann durch Änderung des Signals der 18-Methylgruppe [τ = 9.04 (11 β -ol) \rightarrow τ = 9.33 (11-on)] leicht verfolgt werden. Die Reaktion benötigt molekularen Sauerstoff und liefert Wasser. Sie wird durch Wärme beschleunigt, durch Radikalinitiatoren und UV-Bestrahlung stark beschleunigt und durch Radikalinhibitoren gehemmt. Verunreinigungen spielen keine Rolle.

Ähnlich verhielten sich alte Proben von (1b)–(1d) und, weniger ausgeprägt, Prednisolon-tert.-butylacetat. 15–17 Jahre altes (1e)–(1g) sowie 9 α -Fluorhydrocortison-tert.-butylacetat waren dagegen völlig ketonfrei und konnten auch unter schärfsten Bedingungen (thermisch und photolytisch) im festen Zustand nicht oxidiert werden.

Tabelle 1. Abhängigkeit der Oxidation von der Kristallform. Thermische Oxidation bei 100 °C, photolytische Oxidation bei 50 °C.

Steroid	Solvat	Typ	Therm. Oxidation		Photolyt. Oxidation 2.5 Tage, Ausb. (%)
			Zeit (Tage)	Ausb. (%)	
(1a)	H ₂ O, C ₂ H ₅ OH	A	7	6–9	72
(1a)	—	C	7	0	0
(1b)	(C ₂ H ₅) ₂ O	A	[a]	0	40
(1b)	—	C	2.5	0	0
(1d)	C ₂ H ₅ OH	A	[a]	0	66
(1d)	—	C	2.5	0	0
(1e)	1 C ₂ H ₅ OH	B	2.5	0	0
(1e)	—	C	2.5	0	0
(1f)	—	C	2.5	0	0
(1g)	—	C	2.5	0	—
9 α -Fluor- (1a)	—	C	2.5	0	0
Predni- solon- tert.- butylester	H ₂ O	A	7	4–5	11
Predni- solon- tert.- butylester	1 C ₂ H ₅ OH	B	7	0	0
Predni- solon- tert.- butylester	—	C	7	0	0

[a] Bei 80 °C Umwandlung in Typ C.

Wir führen die Sauerstoffsensitivität auf die Kristallform zurück, da polymorphe Modifikationen von Hydrocortison- und Prednisolon-tert.-butylacetat hergestellt werden konnten, die ebenfalls sauerstoffbeständig sind. Derartige Ester kristallisieren gewöhnlich in einer oder mehreren der folgenden Formen:

Typ A: Nichtstöchiometrisch zusammengesetztes Solvat, das sich im Vakuum ohne Änderung des Röntgendiagramms vom Lösungsmittel befreien läßt.

Typ B: Stöchiometrisch zusammengesetztes Solvat. Die Desolvatation gelingt nur bei erhöhter Temperatur unter Änderung des Röntgendiagramms.

Typ C: Nichtsolvatisierte Form.

Wir fanden, daß alle luftoxidablen Steroidester zum Typ A gehören, alle luftbeständigen zu den Typen B und C. Wir konnten Kristalle vom Typ C herstellen, die gegen photolytische Oxidation völlig beständig waren, während Kristalle vom Typ A weitgehend oxidiert wurden (s. Tabelle 1).

In Lösung mit Druckluft bei 100 °C lassen sich alle 11 β -Hydroxysteroid-21-ester ausdehnen. Demnach gibt es keine chemische Oxidationsbarriere.

Eingegangen am 8. September 1969 [Z 82]

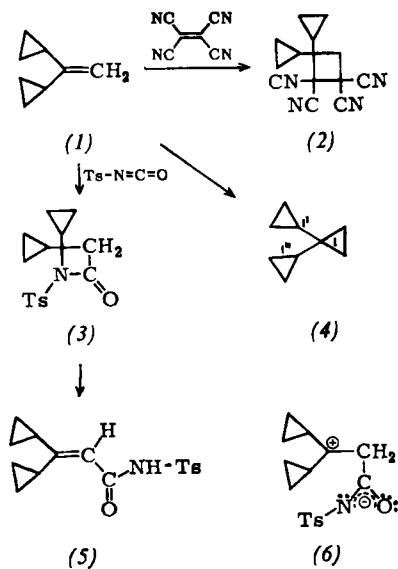
[*] Dr. G. Brenner, Dr. F. E. Roberts, A. Hoinowski, J. Budavari, Dr. B. Powell, Dr. D. Hinkley und Dr. E. Schoenewaldt, Merck, Sharp & Dohme Research Laboratories, Rahway, N. J. 07065 (USA)

[1] M. L. Lewbart, Nature (London) 222, 663 (1969).

Cycloadditionen an 1,1-Dicyclopentyläthylen^[1]

Von F. Effenberger und W. Podszun^[*]

Die Stabilisierung kationischer Zentren durch α -ständige Cyclopentylgruppen ist durch viele Beispiele belegt^[2,3], dagegen ist unseres Wissens nichts über den Einfluß von Cyclopentylgruppen als Substituenten auf die Reaktionsweise von Mehrfachbindungen bekannt. Die Umlagerungsmöglichkeit eventuell gebildeter α -Cyclopentyl-carboniumionen^[4] sollte zusätzliche Aussagen über den Mechanismus von Cycloadditionen — synchroner oder polärer Verlauf — erlauben. Wir haben daher 1,1-Dicyclopentyläthylen (1) mit elektrophilen Reaktionspartnern umgesetzt. Mit Tosylisocyanat entsteht bei 0 °C in Äther das β -Lactam (3) (Ausbeute 50%; Fp = 93 °C; IR: $\nu_{C=O}$ = 1788 cm⁻¹). Die Umlagerung in siedendem Benzol in das Acrylamid (5) (Ausbeute 109%; Fp = 98 °C; IR: $\nu_{C=O}$ = 1704 cm⁻¹, ν_{NH} = 3276 cm⁻¹) ist nur über den Dipol (6) möglich. Führt man die Umsetzung von (1) mit Tosylisocyanat bei 20 °C durch, erhält man ein Gemisch von (3) und (5).



Tetracyanäthylen reagiert mit (1) bei 20 °C zum Cyclobutan-derivat (2). Die beim Zusammensehen der Reaktionspartner in Benzol kurzzeitig auftretende blutrote Färbung deutet auf eine vorgelagerte π -Komplex-Bildung. Die thermische Isomerisierung von (2) in ein dem Amid (5) entsprechendes Substitutionsprodukt gelingt nicht. Bei längerem Stehen in $[D_6]$ -DMSO nimmt die Intensität der Cyclopropylprotonen-Signale ab, was auf eine Umlagerung des (6) analogen Carbeniumionen-Dipols schließen lässt.

Mit Diphenylketen reagiert (1) sehr viel langsamer als mit Tosylisocyanat. Aus einem Vergleich mit entsprechenden Cycloadditionen an Enoläther^[5] folgt: der Cyclopropylrest begünstigt, im Verhältnis zur stärker mesomer wirkenden R—O-Gruppe, Cycloadditionen mit polarem Übergangszustand eher als solche mit synchronem Verlauf.

Über eine Simmons-Smith-Reaktion $[CH_2J_2, Zn(Cu)]$ erhält man aus (1) in mäßiger Ausbeute das interessante 1,1-Dicyclopropylcyclopropan (4), das gaschromatographisch abgetrennt werden kann [1H -NMR: $\tau \approx 8.95$ (m/2H an C^{1'} u. C^{1''}); ≈ 9.8 (m/8H an C^{2'}, C^{3'}, C^{2''}, C^{3''}); 10.0 (s/4H an C² u. C³)].

Eingegangen am 1. September 1969 [Z 85]

[*] Doz. Dr. F. Effenberger und cand. chem. W. Podszun
Institut für Organische Chemie der Universität
7 Stuttgart 1, Azenbergstraße 14/16

[1] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

[2] Zusammenfassung: D. Bethell u. V. Gold: Carbonium Ions. Academic Press, New York 1967; M. Hanack u. H. J. Schneider, Angew. Chem. 79, 709 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 702 (1967); N. C. Deno, Progr. physic. org. Chem. 2, 129 (1964).

[3] S. A. Sherrod u. R. G. Bergman, J. Amer. chem. Soc. 91, 2115 (1969); M. Hanack u. T. Bässler, ibid. 91, 2117 (1969).

[4] R. Breslow in P. de Mayo: Molecular Rearrangements. Bd. 1, Interscience, New York 1963, Kap. 4.

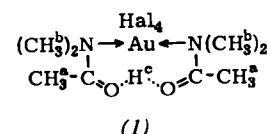
[5] R. Huisgen, L. Feiler u. G. Binsch, Angew. Chem. 76, 892 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 753 (1964); Tetrahedron Letters 1968, 4497; F. Effenberger, Angew. Chem. 81, 386 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. 8, 306 (1969), dort weitere Lit.

Hydrogen-tetrahalogenobis(*N,N*-dimethylacetamid)aurate(III)

Von M. Ziegler, P. Barth und H. Winkler [*]

In wässrigen Lösungen (≥ 8 -proz.) von Hydrogen-tetrahalogenauraten(III) entstehen mit *N,N*-Dimethylacetamid (DMA) schwerlösliche, kristalline Komplexe: $H[AuCl_4(DMA)_2]$ (1a), gelb, $F_p = 66$ °C; $H[AuBr_4(DMA)_2]$ (1b), dunkelrot, $F_p = 79$ °C. Diese Addukte sind außer in Wasser oder Alkoholen im Gegensatz zu den Ausgangsverbindungen $H[AuHal_4]$ auch in aliphatischen Halogenkohlenwasserstoffen sehr gut löslich und können damit extrahiert werden.

Die neuen Verbindungen entsprechen nach Elementaranalyse, IR- und 1H -NMR-Spektren der Formel (1).



Da im IR-Spektrum oberhalb 3000 cm⁻¹ keine Banden registriert werden, ist eine Protonenkoordination am Stickstoff, wie z.B. im Ammoniumsalz $[HN(C_4H_9)_3][AuCl_4]$ mit $\nu_{NH} = 3150$ cm⁻¹ ($[\text{DN}(\text{C}_4\text{H}_9)_3][\text{AuCl}_4]$, $\nu_{ND} = 2395$ cm⁻¹), unwahrscheinlich. Hingegen deuten bis auf 200 cm⁻¹ verbreiterte Banden um 812 cm⁻¹ auf Brückenspektren eines Protons entsprechend $-\text{CO} \cdots \text{H} \cdots \text{OC}-$ ^[11]. Die Formulierung (1) wird durch das Intensitätsverhältnis der 1H -NMR-Signale $H^{\text{a}} : H^{\text{b}} : H^{\text{c}} = 6 : 12 : 1$ (H^{c} : Acetamid = 1 : 2) bestätigt; die δH^{c} -Werte ($CDCl_3$; TMS als externer Stan-

dard) sind mit -17.45 [(1a)] bzw. -17.05 ppm [(1b)] Extremwerte innerhalb der zu erwartenden diamagnetischen Verschiebungen.

Lösungsmittelreaktionen der Verbindungen (1) mit aliphatischen Halogenkohlenwasserstoffen, z.B. CH_2Cl_2 , sind an einer Verringerung ausschließlich der δH^{c} -Werte durch konkurrierenden Protonenaustausch zu erkennen; dabei steigt $\delta H(\text{Methylen})$ von -1.88 auf etwa -10 ppm an.

Eingegangen am 15. September 1969 [Z 96]

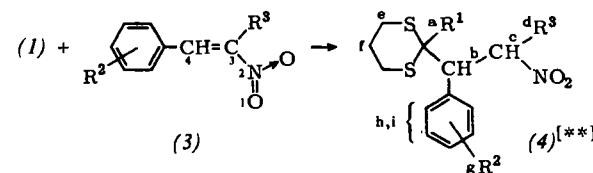
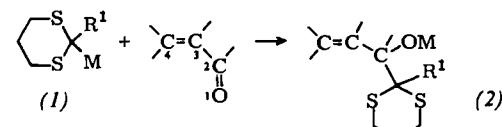
[*] Prof. Dr. M. Ziegler, Dipl.-Chem. P. Barth und Dr. H. Winkler
Anorganisch-Chemisches Institut der Universität
34 Göttingen, Hospitalstraße 8–9

[1] R. G. Sinclair, A. F. McKay u. R. N. Jones, J. Amer. chem. Soc. 74, 2570 (1952).

1,4-Addition von 2-Lithium-1,3-dithianen an substituierte ω -Nitrostyrole

Von D. Seebach und H. F. Leitz [*]

Metallierte 1,3-Dithiane (1) [$M = Li, Mg, Mg/Cu^I, Zn, Cd$], die sich als nucleophile Acylierungsmittel bewährt haben^[1], addieren sich an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen ausschließlich in 1,2-Stellung zu (2) [1b, 2].



R ¹	R ²	R ³	(4) [3]	
			Ausb. (%) [a]	Fp (°C)
(a)	H	4-CH ₃ O	25	89.6–91.0
(b)	H	2,5-(CH ₃ O) ₂ -4-CH ₃	90	143.1–144.2
(c)	H	4-CH ₃ O	50	132.8–134.2
(d)	H	2,5-(CH ₃ O) ₂ -4-CH ₃	70	155.0–156.1
(e)	CH ₃	4-CH ₃ O	25	81.0–82.0
(f)	C ₆ H ₅	4-CH ₃ O	90	93.1–94.2
(g)	C ₆ H ₅	2,5-(CH ₃ O) ₂	72	138.2–139.2

[a] Ausbeuten nicht in allen Fällen optimiert.

Wir fanden jetzt, daß bei langsamer Zugabe der Nitrostyrole (3) zu den 2-Li-1,3-dithianen (1) (beide in THF, -78 °C) 1,4-Addition eintritt: nach der Hydrolyse isolierten wir die β -nitroalkylierten 1,3-Dithiane (4). Die Struktur der Produkte (4)^[3] wurde chemisch (Elementaranalyse, Herstellung von optisch aktivem (4)^[4] und Reduktion zu primären Aminen) und spektroskopisch bewiesen; im IR-Spektrum sind keine C=N-, O—H- oder N—H-Absorptionen vorhanden. Es folgen 1H -NMR-Daten^[3] (in $CDCl_3$, TMS als interner Standard, 60 MHz) für zwei Beispiele: (4a), $\tau = 2.78$ und 3.14 ($H^{\text{b}}, \text{H}^{\text{d}}$), $J_{\text{hi}} = 8.5$ Hz; $\tau = 4.92$ (H^{c}, dd), $J_{\text{cd}} = 13$ Hz, $J_{\text{bc}} = 5.5$ Hz; $\tau = 5.28$ (H^{d}, dd), $J_{\text{bd}} = 9$ Hz; $\tau = 5.72$ (H^{a}, d), $J_{\text{ab}} = 7.5$ Hz; $\tau = 6.14$ (H^{b}, ddd); $\tau = 6.22$ ($3 H^{\text{g}}, \text{s}$); $\tau = 7.2$ ($4 H^{\text{e}}, \text{br. m}$); $\tau = 8.4$ ($2 H^{\text{f}}, \text{br. m}$). (4c), $\tau = 4.76$ (H^{c}, dq), $J_{\text{bc}} = 9$ Hz, $J_{\text{cd}} = 6.5$ Hz; $\tau = 5.52$ (H^{a}, d), $J_{\text{ab}} = 6$ Hz; $\tau = 6.58$ (H^{b}, dd); $\tau = 8.35$ ($3 H^{\text{d}}, \text{d}$); restliche Signale etwa wie bei (4a).

Die 1,4-Addition halten wir für ungewöhnlich, weil 1. die Nitrostyrole wie andere Oxidationsmittel die Li-Dithiane radikalisch dimerisieren könnten^[1b]; 2. hohe Ausbeuten bei