

temperatur. Zur Herstellung von Platten kontinuierlich ansteigender Schichtdicke wurde an eine beschichtete (20×20 cm) Platte von 3 mm Dicke mit sauberer unterer Glasseite am oberen und unteren Rand je eine gereinigte Trägerscheibe (20×5 cm) gelegt. Die 3 Platten müssen von möglichst gleicher Dicke sein. Am linken Rand wurde unter die 2 schmalen Trägerscheiben je ein Glasstreifen von 3 mm Dicke (gewünschte Schichtdicke) und 0,5 cm Breite gelegt. Dadurch erhält man eine Gleitschiene (links 3 mm und rechts 0 mm Höhe), mit welcher man mittels eines planen Glasstreifens oder Lineals die Adsorptionsschicht auf eine kontinuierliche Schichtdicke abkratzen kann. Am einfachsten werden die 3 Platten von einer Person festgehalten, während die andere das vorsichtige Abtragen vornimmt. Die Schichtdicke von Platte zu Platte ist nicht genau reproduzierbar. Das Testgemisch DESAGA wurde auf eine Startlinie aufgetragen, deren seitliche Einrückung von der Adsorptionsschicht her 0,5 cm und deren Abstand vom unteren Plattenrand her 1,5 cm betrug. Die von Hand aufpipettierte Substanzmenge betrug 25 mm^3 pro 1,5 cm Startlinie. Als Trennkammern dienten die bereits beschriebenen Systeme²⁾. Jede Wanne wurde mit 120 ml Benzol (*p. a.* MERCK) beschickt. Der Zwischenraum Schicht:Deckplatte im SN-System betrug 1 mm und im SK-System 2 mm. Zur Regulierung des Abstandes verwendeten wir Glasstreifen von 0,5–1 cm Breite und 20 cm Länge. Die Dicke dieser Streifen wurde der Höhe der Adsorptionsschicht angepasst: 1 mm für SN- bzw. 2 mm für SK-System (Schichtdicke 0,25 mm) auf der rechten Seite und 4 mm für SN- bzw. 5 mm für SK-System (Schichtdicke 3 mm) auf der linken Seite. Auch hier wurde darauf geachtet, dass zwischen Adsorptionsschicht und Glasstreifen ein Zwischenraum von mindestens 0,2 cm bestand. Die Laufstrecke betrug 10 cm, bezogen auf die 0,25 mm dicke Seite der Adsorptionsschicht.

Frh. E. Giss danke ich für ihre geschickte experimentelle Mithilfe.

ZUSAMMENFASSUNG

Im Hinblick auf die präparative Dünnschichtchromatographie wird der Einfluss der Kammersättigung, Trenntemperatur und Aktivität der Adsorptionsschicht bei kontinuierlich ansteigender Dicke (0,25–3 mm) auf die Rf-Werte von Indophenol, Sudanrot G und Buttergelb untersucht. Die Aktivität der Schicht zeigt sich von grösster Bedeutung für das Trennergebnis.

Forschungslaboratorium der Neurologischen Universitätsklinik
Basel, Socinstrasse 55

196. Steroide und Sexualhormone

229. Mitteilung¹⁾

Herstellung von B-Homo-6,10-cyclo-19-nor-androstan-Verbindungen

(Vorläufige Mitteilung)

von J. J. Bonet, H. Wehrli und K. Schaffner

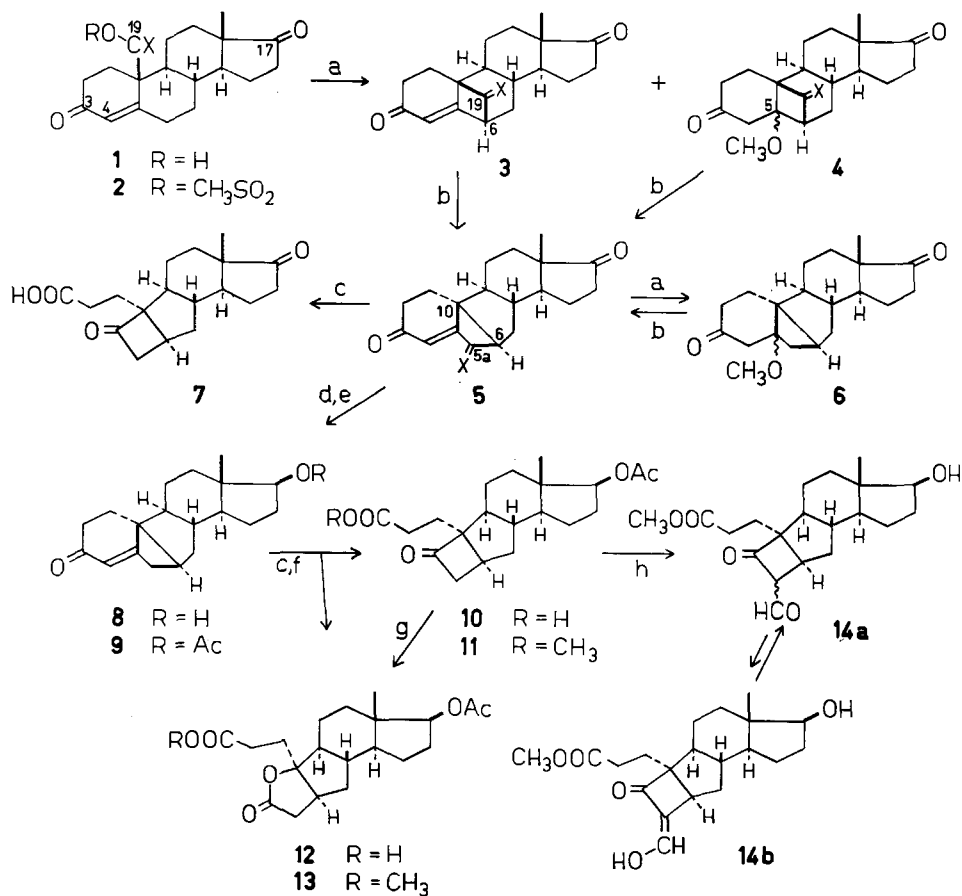
(25. VI. 63)

In einer kürzlich erschienenen Mitteilung¹⁾ beschrieben wir die Überführung des Mesylesters **2** ($X = H_2$) in die 3,17-Dioxo-6 β ,19-cyclo-androstane **3** und **4** (beide $X = H_2$). Im folgenden (vgl. Reaktionsschema) berichten wir nun kurz über die Umwandlung der Verbindungen **3** und **4** in das 3,17-Dioxo- Δ^4 -B-homo-6,10-cyclo-19-nor-androsten **5**.

¹⁾ 228. Mitt.: J. J. BONET, H. WEHRLI & K. SCHAFFNER, *Helv. 45*, 2615, 2739 (1962).

Die Behandlung sowohl des ungesättigten Diketons **3** ($X = H_2$) wie auch des gesättigten Methoxy-diketons **4** ($X = H_2$) mit siedendem Eisessig lieferte in beiden Fällen praktisch quantitativ das gleiche, auf Grund der Dünnschichtchromatogramme einheitliche Produkt der Zusammensetzung $C_{19}H_{24}O_2$ (**5**, $X = H_2$). Die spektroskopischen Daten von **5** lassen nebst den unveränderten Verhältnissen im

Reaktionsschema



a) $NaOCH_3$ in Methanol/Siedetemp. – b) Eisessig/Siedetemp. – c) 1. O_3 /Essigester-Eisessig-(1:1)/ -20° ; 2. + Zn /Zimmertemp. – d) $LiAlH_4(t-BuO)_3$ in Tetrahydrofuran/ 0° . – e) Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)/Zimmertemp. – f) CH_2N_2 in Aceton/Zimmertemp. – g) Benzopersäure + *p*-Toluolsulfonsäure in Chloroform/Zimmertemp. – h) $HCOOC_2H_5 + NaH$ in Benzol/Zimmertemp.

Bereich des Ringes D [$\nu_{max} = 1735\text{ cm}^{-1}/CO-17$; $\delta = 0,91/s\ CH_3-18$] das Vorliegen einer α,β -ungesättigten Sechsring-Ketogruppe [$\nu_{max} = 1658, 1625$ (Schulter) cm^{-1} ; $\lambda_{max} = 251\text{ m}\mu$, $\epsilon = 11780$] mit einem einzigen, α -ständigen Vinylproton [$\delta = 5,81/s\ CH-4$] erkennen. Analog zur umkehrbaren Umwandlung von **3** in **4** ($X = H_2$)¹ kann auch die neue Verbindung **5** ($X = H_2$) reversibel in das gesättigte Methoxyderivat **6** [$X = H_2$; $\nu_{max} = 1730, 1711\text{ cm}^{-1}$; $\delta = 3,10/s\ 5-OCH_3$] übergeführt werden. Die partielle Reduktion des Diketons **5** ($X = H_2$) mittels Lithiumaluminium-tri-*t*-

butoxyhydrid führte zum Keto-alkohol **8** und Acetylierung desselben zum Keto-acetat **9** [$\nu_{max} = 1720, 1655, 1255 \text{ cm}^{-1}$; $\lambda_{max} = 252 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 11880$]. Bei der Ozonisation von **9** wurden zwei Carbonsäuren erhalten: die Acetoxy-keto-carbonsäure **10**, die auch als Methylester [**11**; $\nu_{max} = 1764, 1728$ (breit), 1258 cm^{-1} ; $\delta = 0,77/s \text{ CH}_3$ -18, $2,05/s \text{ 17-OCOCH}_3$, $3,67/s \text{ 3-OCH}_3$, ca. $4,65/b \text{ CH-17}$] charakterisiert wurde, sowie die Acetoxy- γ -lacton-carbonsäure **12**, welche man direkt zum Dérivat **13** [$\nu_{max} = 1760, 1720\text{--}1735$ (breit), 1255 cm^{-1} ; $\delta = 0,80/s \text{ CH}_3$ -18, $2,05/s \text{ 17-OCOCH}_3$, $3,68/s \text{ 3-OCH}_3$, ca. $4,65/b \text{ CH-17}$] veresterte. Die strukturelle Beziehung zwischen den beiden Ozonisationsprodukten ergibt sich aus der Oxydation des Ketons **11** nach BAEYER-VILLIGER zum Lacton **13**. Das Fehlen eines $>\text{CH-O}$ -Signals im Bereich von $\delta = \text{ca. } 3,0\text{--}4,0$ des NMR.-Spektrums von **13** spricht für die tertiäre Haftstelle des Äthersauerstoffs im Lactonring. Die Methylengruppe in Stellung 5a der Verbindungen **5**–**13** wurde durch die Herstellung eines Formylderivates (**14**) aus dem Cyclobutanon-Produkt **11** nachgewiesen. Aus den spektroskopischen Daten von **14** ist ersichtlich, dass das tautomere Gleichgewicht **14a** \rightleftharpoons **14b** dieses Derivates in neutraler Lösung [$\nu_{max} = 3630, 2740, 1770, 1710\text{--}1730$ (breit) cm^{-1} ; $\lambda_{max} = \text{ca. } 303 \text{ m}\mu$ (breit), $\epsilon = 3380$] mehrheitlich auf der Seite der β -Dicarbonylform **14a** liegt. Erwartungsgemäss wird das UV.-Absorptionsmaximum in $0,01N$ äthanolischer Kaliumhydroxid-Lösung intensiviert [$\epsilon_{301} = 12250$].

Die mit diesen Resultaten bewiesene Struktur der Verbindung **5** wird noch zusätzlich durch die folgende Versuchsreihe mit deuterierten Analoga gestützt, die speziell die Identität der Methylengruppe 5a von **5** mit der Methylengruppe 19 des Vorläufers **3** nachweist. Als Ausgangsmaterial diente 3,17-Diäthylendioxy-19-hydroxy- Δ^5 -19- d_2 -androst²⁾, das mit Essigsäure zum Alkohol **1** ($\text{X} = \text{D}_2$) hydrolysiert wurde. In Anlehnung an die bereits beschriebenen Versuche in der nicht deut-

Die neuen Verbindungen

Verbindung	Bruttoformel	Smp.	$[\alpha]_D$	–	pK_{MCS}^*
1 ($\text{X} = \text{D}_2$)	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{D}_2\text{O}_3$	159°	+ 185° ($c = 0,79$)	–	
2 ($\text{X} = \text{D}_2$)	$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{D}_2\text{O}_5\text{S}$	154°	+ 182° ($c = 0,89$)	–	
3 ($\text{X} = \text{H}_2$) ³⁾	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2$	132°	– 73° ($c = 0,83$)	–	
3 ($\text{X} = \text{D}_2$)	$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{D}_2\text{O}_2$	125°	– 79° ($c = 0,75$)	–	
4 ($\text{X} = \text{H}_2$) ³⁾	$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3$	135°	+ 77° ($c = 0,59$)	–	
4 ($\text{X} = \text{D}_2$)	$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{D}_2\text{O}_3$	129–130°	+ 76° ($c = 0,63$)	–	
5 ($\text{X} = \text{H}_2$)	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2$	163–164°	+ 285° ($c = 0,77$)	–	
5 ($\text{X} = \text{D}_2$)	$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{D}_2\text{O}_2$	157°	+ 266° ($c = 0,89$)	–	
6	$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3$	148–149°	+ 160° ($c = 0,53$)	–	
7	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4$	141–142°	+ 147° ($c = 0,55$)	6,82	
8	$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2$	171°	+ 240° ($c = 0,87$)	–	
9	$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3$	125°	+ 186° ($c = 1,12$)	–	
10	$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_5$	132°	+ 204° ($c = 0,50$)	6,85	
11	$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_5$	94,5°	+ 66° ($c = 0,70$)	–	
13	$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_6$	149°	– 4° ($c = 0,41$)	–	
14	$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_5$	110°	+ 52° ($c = 0,41$)	–	

²⁾ J. IRIARTE, J. HILL, K. SCHAFFNER & O. JEGER, Proc. chem. Soc. 1963, 114.

³⁾ Eine Überprüfung der spez. Drehungen der Verbindungen **3** und **4** (beide $\text{X} = \text{H}_2$) ergab, dass die in der vorangehenden Mitteilung¹⁾ veröffentlichten Werte nicht zutreffen und durch die hier aufgeführten Zahlen ersetzt werden müssen.

rierten Reihe¹⁾ wurden aus **1** (X = D₂) über den Mesylester **2** (X = D₂) die 6 β ,19-Cyclo-androstan-Derivate **3** und **4** (beide X = D₂) hergestellt. Siedender Eisessig lagerte die Verbindung **3** (X = D₂) in das Isomere **5** (X = D₂) um, das in Essigester-Eisessig-Gemisch ozonisiert wurde. Die Zersetzung des Ozonids erfolgte mit Zink bei Zimmertemperatur. Der saure Anteil wurde mit 2N Natriumhydroxid-Lösung aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt und bei Zimmertemperatur durch Ansäuern mit Schwefelsäure wieder ausgefällt. Es resultierte so die auch nach der gleichen Reaktionsvorschrift aus der nicht deuterierten Verbindung **5** (X = H₂) zugängliche Diketocarbonsäure **7** [ν_{max} = 2400–3550 (breit), 1765, 1735, 1711 cm⁻¹]. Die UV-, IR- und NMR.-Spektren der deuteriumhaltigen Verbindungen stehen mit den Formeln **1–5** (X = D₂) in Übereinstimmung. Die massenspektroskopische Analyse ergab durchwegs einen Deuteriumgehalt von 98,5 \pm 1% des Sollwertes.

Die in den Formeln **5–14** zur Diskussion gestellte Stereochemie im Bereich der Ringe A und B ergibt sich durch Austausch der Haftstellen der Kohlenstoffatome 6 und 19 am Ring A von **3**, der eine Inversion des Asymmetriezentrums 10 einschliesst.

In der Tabelle sind die Smp. (nicht korrigiert), spez. Drehungen (CHCl₃) und pK_{MCS}^{*}-Werte der beschriebenen neuen Verbindungen zusammengefasst. Für die Produkte **5–11** (X = H₂), **13** und **14** liegen zufriedenstellende Elementaranalysen vor. Die Molekulargewichte von **1** und **3–5** (X = H₂ und D₂) sowie **6**, **7**, **11** und **13** wurden von Herrn Dr. J. SEIBL mit einem AEI-Massenspektrometer, Mod. MS 2/H, bestimmt.

Die IR.-Spektren wurden in CHCl₃ und die UV.-Spektren in C₂H₅OH gemessen. Die Aufnahme der NMR.-Spektren erfolgte auf einem VARIAN-Spektrographen, Mod. A-60, bei 60 Megahertz. Die Signale [δ -Werte (ppm), internes Tetramethylsilan (δ = 0) als Bezugssignal] werden durch die Abkürzungen *s* (Singlett) und *b* (breites, undeutlich struktuiertes Signal) charakterisiert.

Der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit. Der eine von uns (J. J. B.) dankt der FUNDACIÓN JUAN MARCH, Madrid, für ein Stipendium.

SUMMARY

The smooth conversion of the 3,17-dioxo-6 β ,19-cyclo-androstane derivatives **3** and **4** into the 3,17-dioxo- Δ^4 -B-homo-6,10-cyclo-19-nor-androstene **5** is described.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

197. In 4,5-Stellung ungleich substituierte *o*-Nitrilaniline¹⁾

von Istvan Molnar

(26. VI. 63)

Zur Synthese von 5,6- bzw. 6,7- mit Chlor disubstituierten Benzimidazolen, Benztriazolen und Chinoxalinen benötigt man das 1,2-Diamino-4,5-dichlorbenzol (III), dessen Synthese in den letzten 15 Jahren mehrfach beschrieben wurde²⁾. Vor einiger Zeit wurde festgestellt, dass 2,4,5-Trichlor-nitrobenzol (I), im Autoklaven

¹⁾ Siehe auch das Österr. Pat. 222. 679 der SIEGFRIED AG., Zofingen, vom 24. 2. 1961.

²⁾ R. M. ACHESON & N. F. TAYLOR, J. chem. Soc. 1956, 4727; R. M. ACHESON, F. E. KING & P. C. SPENSLEY, Nature 160, 53 (1947); R. K. BROWN & N. A. NELSON, J. Amer. chem. Soc. 76, 5149 (1954).