

- [3] *F. Gerson, J. Heinzer & E. Vogel*, *Helv.*, in Vorbereitung.
 [4] *E. Vogel, M. Biskup, A. Vogel & H. Günther*, *Angew. Chem.* **78**, 755 (1966); *ibid.*, *Internat. Edit.* **5**, 734 (1966); *E. Vogel & H. Günther, ibid.* **79**, 429 (1967); *ibid.*, *Internat. Edit.* **6**, 385 (1967).
 [5] *P. Ganis & J. D. Dunitz*, *Helv.* **50**, 2369 (1967).
 [6] *G. Wolf*, Diplomarbeit ETH, Zürich 1967.
 [7] *J. Heinzer*, Dissertation Nr. 4255, ETH, Zürich 1968.
 [8] *M. Karplus & G. K. Fraenkel*, *J. chem. Physics* **35**, 1312 (1961).
 [9] *M. T. Melchior*, *J. chem. Physics* **50**, 511 (1969).
 [10] *A. D. McLachlan*, *Mol. Physics* **3**, 233 (1960).
 [11] *M. Dobler & J. D. Dunitz*, *Helv.* **48**, 1429 (1965).
 [12] *L. Salem*: «The Molecular Orbital Theory of Conjugated Systems», Kapitel 2, W. A. Benjamin, Inc., New York 1966.
 [13] *D. T. Clark, J. N. Murrell & J. M. Tedder*, *J. chem. Soc.* **1963**, 1250; *D. T. Clark*, *Chem. Commun.* **1966**, 390; *J. H. Hammons*, *J. org. Chemistry* **33**, 1123 (1968).
 [14] *E. de Boer & J. P. Colpa*, *J. physic. Chemistry* **71**, 21 (1967); *R. G. Lawler & G. K. Fraenkel*, *J. chem. Physics* **49**, 1126 (1967); *D. Purins & M. Karplus, ibid.* **50**, 214 (1969).
 [15] *E. König & H. Fischer*, *Z. Naturforsch.* **17a**, 1063 (1962).
 [16] *F. Gerson & W. L. F. Armarego*, *Helv.* **48**, 112 (1965).
 [17] *E. A. C. Lucken*, *J. chem. Soc.* **1964**, 4234.
 [18] *G. A. Russell & R. D. Stephens*, *J. physic. Chemistry* **70**, 1320 (1966).

12. Herstellung von 3-Oxo-17 β -hydroxy-1,19-cyclo-5 α -androstan

Über Steroide, 219. Mitteilung¹⁾

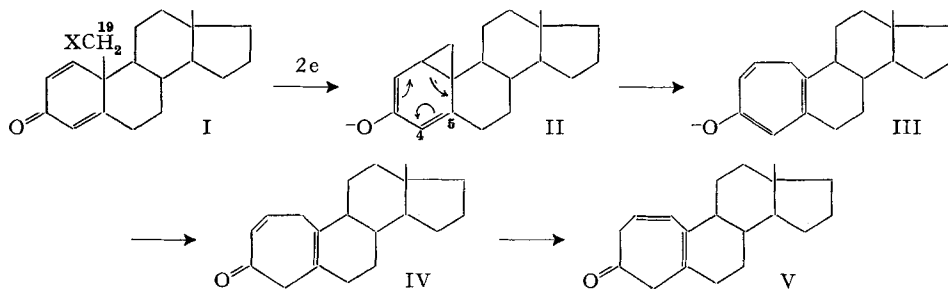
von **P. Wieland** und **G. Anner**

Chemische Forschungslaboratorien des Departementes Pharmazeutika
 der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel, Schweiz

(2. XII. 69)

Summary. Under the influence of radical anions generated from lithium and biphenyl, 3-oxo-17 β -acetoxy-19-mesyloxy- Δ^1 -5 α -androstanone was converted into 3-oxo-17 β -acetoxy-1,19-cyclo-5 α -androstanone.

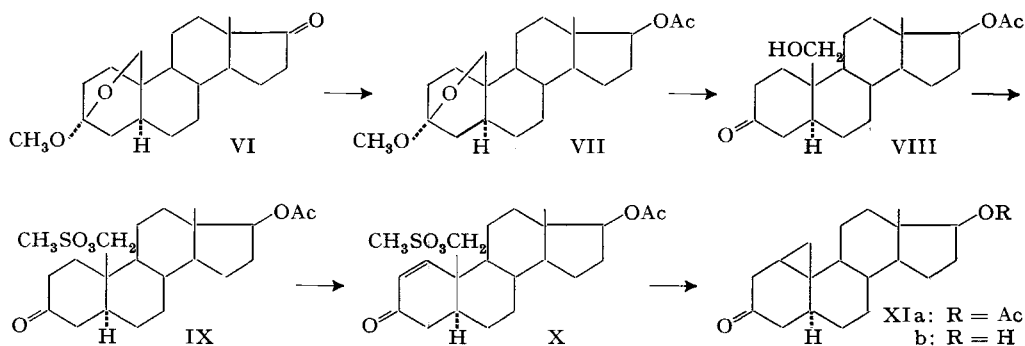
Unter Anwendung des Prinzips der reduktiven Umpolarisierung der 1,2-Doppelbindung in einem α,β -ungesättigten Keton gelang uns vor kurzem [2] die Überführung



¹⁾ 218. Mitteilung vgl. [1].

von 19-substituierten $\Delta^{1,4}$ -3-Oxo-Steroiden vom Typus I in Verbindungen der Formel V. Diese Reaktion verläuft über das nicht isolierbare Cyclopropylderivat II, das sich weiter zu III isomerisiert. Nach Hydrolyse des letzteren bildet sich das instabile α,β -ungesättigte Keton IV, das bereits bei der Chromatographie an Florisil in das konjugierte Dien V übergeht.

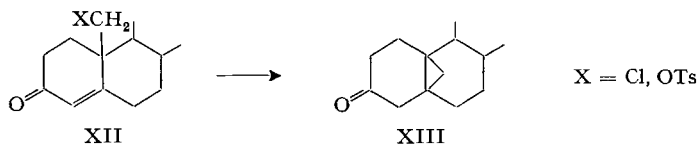
Da bei Abwesenheit einer 4,5-Doppelbindung eine Valenzisomerisierung entsprechend $II \rightarrow III$ ausgeschlossen ist, sollte es möglich sein, ausgehend von der 4,5-Dihydro-Verbindung X das Steroid XIa mit intaktem Cyclopropanring zu isolieren.



Zur Bereitung des Ausgangsmaterials X diente uns die bekannte 3,19-Oxido-5 α -Verbindung VI [3], für die im experimentellen Teil ein modifiziertes Herstellungsverfahren angegeben ist. Reduktion von VI mit Lithiumaluminiumhydrid und anschließende Acetylierung lieferte das 17-O-Acetylderivat VII, das mit Salzsäure zum 3-Keton VIII hydrolysiert wurde. Umsetzung des letzteren mit Methansulfonylchlorid führte zum Mesylat IX, das durch Bromierung und anschließende Bromwasserstoffabspaltung in den gewünschten Ausgangsstoff X überging. Wurde dieser nun mit den aus Lithium und Diphenyl erzeugten Radikal-Anionen umgesetzt, so erhielten wir nach Acetylierung tatsächlich das 3-Oxo-17 β -acetoxy-1,19-cyclo-5 α -androstan (XIa). Aus der verseiften Mutterlauge von XIa konnte die 17 β -Hydroxyverbindung XIb gewonnen werden, wodurch die Gesamtausbeute in dem reduktiven Cyclisierungsschritt $X \rightarrow XI$ ca. 48% betrug²⁾.

2-Substituierte und 2,3-disubstituierte 1,19-Cyclo-Steroide sind bereits früher von Wolff & Morioka [5] auf anderem Wege erhalten worden. Ein Verfahren zur Herstellung 3-monooxygenerter 1,19-Cyclo-Steroide ist jedoch noch nicht beschrieben.

²⁾ Bereits früher gelang Knox *et al.* [4] eine ähnliche reduktive Cyclisierung eines Δ^4 -3-Oxo-19-tosyloxy- bzw. -19-chlor-steroids XII mit Lithium und Ammoniak zur 3-Oxo-5,19-Cycloverbindung XIII:



Experimentelles³⁾. – *3 α -Methoxy-17-oxo-3 β ,19-oxido-5 α -androstan (VI)* [3]: Das Rohprodukt, das nach Reduktion von 22,5 g 3,17-Dioxo-19-tetrahydro-pyranolyoxy- Δ^4 -androsten mit Lithium in Ammoniak erhalten wurde, versetzten wir gelöst in 1,1 l Aceton unter Rühren bei -5 bis 0° mit 44 ml *Kiliani*-Lösung. 5 Min. später wurde auf Natriumhydrogencarbonat-Lösung geleert, mit Äther extrahiert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Zur Lösung des Rückstandes in 800 ml Methanol gaben wir 132 ml 2N Salzsäure und liessen 40 Min. bei Zimmertemperatur rühren. Darauf wurde auf 2N Sodalösung gegossen, mit Toluol extrahiert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der so erhaltene Rückstand wurde mit einer 20 Min. vorher zubereiteten Mischung von 200 ml Methanol und 4 ml Acetylchlorid versetzt. 50 Min. später gossen wir auf gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung und extrahierten mit Methylenchlorid, worauf die organischen Lösungen mit verdünnter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft wurden. Durch Chromatographie des Rückstandes an 675 g Aluminiumoxid (Aktivität II) und Kristallisation der mit Toluol-Essigester-(49:1)-Gemisch eluierten Fraktionen aus einem Methylenchlorid-Äther-Petroläther-Gemisch erhielten wir 9,8 g der 3,19-Oxido-Verbindung VI von Smp. 183–185,5°.

3 α -Methoxy-17 β -acetoxy-3 β ,19-oxido-5 α -androstan (VII): Zu einer Mischung von 1 g Lithiumaluminiumhydrid und 100 ml Tetrahydrofuran gaben wir unter Rühren und Eiskühlung im Stickstoffstrom 4,89 g der 17-Oxo-Verbindung VI. 30 Min. später wurde unter Kühlung mit Toluol-Essigester-(1:1)-Gemisch und anschliessend mit gesättigter *Seignette*-Salzlösung versetzt. Die weitere Aufarbeitung erfolgte durch Ausschütteln mit Toluol und Waschen mit gesättigter *Seignette*-Salzlösung. Darauf wurde mit einer Mischung von 50 ml Pyridin und 50 ml Acetanhydrid 15 Std. bei Zimmertemperatur stengelassen. Nach Eindampfen im Vakuum filtrierten wir den Rückstand in Toluollösung durch 40 g Aluminiumoxid (Aktivität II) unter Nachwaschen mit 1,5 l Toluol. Das Eluat wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus einem Methylenchlorid-Äther-Petroläther-Gemisch umkristallisiert. Dabei erhielten wir 4,59 des 17-O-Acetylderivates VII vom Smp. 148,5–151°. $[\alpha]_D = +32^\circ$.

$C_{22}H_{34}O_4$ (362,49) Ber. C 72,89 H 9,45% Gef. C 72,92 H 9,81%

3-Oxo-17 β -acetoxy-19-hydroxy-5 α -androstan (VIII): 4,32 g des 17 β -O-Acetylderivates VII wurden in einer Mischung von 180 ml Dioxan, 10 ml Wasser und 10 ml konz. Salzsäure gelöst. Nach 3-stündigem Rühren gossen wir auf 300 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung und extrahierten mehrmals mit Toluol. Die organischen Lösungen wurden mit verdünnter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Durch Kristallisation aus einem Methylenchlorid-Äther-Petroläther-Gemisch erhielten wir 3,81 g des 3-Ketons VIII, das nach erneutem Umlösen bei 151–153° schmolz. Neben der Hydroxyllande bei 2,76 μ zeigte das IR.-Spektrum eine breite Bande bei 5,76 μ .

$C_{21}H_{32}O_4$ (348,47) Ber. C 72,38 H 9,26% Gef. C 72,60 H 9,35%

3-Oxo-17 β -acetoxy-19-mesyloxy-5 α -androstan (IX): Zu einer Lösung von 3,42 g der 19-Hydroxy-Verbindung VIII in 34 ml Pyridin gaben wir unter Kühlung mit einer Eis-Methanol-Mischung 3,42 ml Methansulfonylchlorid. Nach 22 Std. Stehen bei -10° wurde unter Rühren mit Eis versetzt und 30 Min. später mehrmals mit Toluol extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Bei der Chromatographie des Rückstandes an 170 g Florisil erhielten wir aus den mit Toluol-Essigester-(4:1)-Gemisch eluierten Fraktionen durch Kristallisation aus einem Methylenchlorid-Äther-Petroläther-Gemisch 3,72 g des Mesylates IX, das nach erneutem Umlösen bei 153,5–156° schmolz. $[\alpha]_D = +11^\circ$; IR.-Spektrum: Banden bei 5,79; 5,83; 7,35; 7,46; 8,10; 8,50 μ .

$C_{22}H_{34}O_6S$ (426,57) Ber. C 61,95 H 8,03% Gef. C 61,96 H 8,06%

³⁾ Die Smp. sind mit verkürzten Thermometern im Flüssigkeitsbad bestimmt. Die IR.-Spektren wurden in Methylenchlorid aufgenommen, und für die Drehungen diente Chloroform als Lösungsmittel ($t = 20^\circ$, $c \cong 0,5$). Für die bei 100 MHz in Deuteriochloroform aufgenommenen NMR.-Spektren ist die Lage der Signale in δ -Werten bezogen auf internes Tetramethylsilan ($\delta = 0$) angegeben; s (Singlett), d (Dublett), m (Multipllett).

3-Oxo-17 β -acetoxy-19-mesyloxy- Δ^1 -5 α -androgen (X): Zu einer auf -18° abgekühlten Lösung von 3 g Mesylat IX in 105 ml Methylenchlorid gaben wir unter Rühren 2,52 g der Additionsverbindung von Brom und Pyridin-hydrobromid. 15 Min. später wurde mit 70 mg *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach 70 Min. war das Bromierungsmittel gelöst, worauf wir zur farblosen Lösung eine Lösung von 14 g Natriumacetat in 140 ml Wasser gaben. Die wässrige Phase wurde darauf abgetrennt und mit Methylenchlorid nachextrahiert. Nach Trocknen der organischen Lösungen dampften wir im Vakuum in einem Bad von 20 bis 30° ein. Der Rückstand wurde 10 Std. mit 140 ml Dimethylformamid, 14 g Lithiumbromid und 14 g Lithiumcarbonat unter Rühren im Stickstoffstrom auf 100° erwärmt. Dann gossen wir die abgekühlte Lösung auf 420 ml Wasser + 28 ml Eisessig und extrahierten mehrmals mit Methylenchlorid. Die organischen Lösungen wurden mit verdünnter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Zur Entfernung von verbliebenem Dimethylformamid wurde in Xylol gelöst und dieses im Vakuum abgedampft. Diese Operation wiederholten wir noch einmal mit Toluol. Bei der Chromatographie des Rückstandes an 150 g Kieselgel erhielten wir aus den mit Toluol-Essigester-(19:1)- und -(9:1)-Gemisch eluierten Fraktionen durch Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther 1,6 g 3-Oxo-17 β -acetoxy-19-mesyloxy- Δ^1 -5 α -androgen (X), das nach erneutem Umlösen bei 173 – 175° schmolz. Der Rückstand der eingedampften Mutterlauge (900 mg) wurde an 9 Platten Kieselgel à 1 m im System Toluol-Aceton-(4:1) aufgetrennt, wodurch weitere 375 mg derselben Verbindung erhalten wurden. $[\alpha]_D = -21^\circ$; $\epsilon_{227} = 10400$ (Feinsprit). IR.-Spektrum: 5,76 (Acetat), 5,94 (3-Keton), 8,12 (Acetat) und 8,48 μ (Mesylat). NMR.-Spektrum: H-C(1) 6,96 (*d*; $J = 10$ cps; 1 H); H-C(2) 6,06 (*d*; $J = 10$ cps; 1 H); H-C(17 α) + H-C(19) 4,28–4,65 (*m*; 3 H); H von $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ 2,91 (*s*; 3 H); H von $-\text{O}_2\text{CCH}_3$ 2,01 (*s*; 3 H); H-C(18) 0,83 (*s*; 3 H).

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{S}$ (424,56) Ber. C 62,24 H 7,60% Gef. C 62,00 H 7,58%

3-Oxo-17 β -acetoxy-1,19-cyclo-5 α -androgen (XIa) und 3-Oxo-17 β -hydroxy-1,9-cyclo-5 α -androgen (XIb): Eine Mischung von 300 ml Tetrahydrofuran, 18 g Diphenyl und 900 mg Lithium wurde $4\frac{1}{2}$ Std. im Stickstoffstrom gerührt. Dann kühlten wir die tiefblaue Lösung auf -70° ab und versetzten mit einer Lösung von 4,5 g der Δ^1 -3-Oxo-Verbindung X in 30 ml Tetrahydrofuran. 3 Min. später wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt und mit Toluol extrahiert. Nach Waschen mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, Trocknen und Eindampfen im Vakuum versetzten wir den Rückstand mit 100 ml Pyridin und 100 ml Acetanhydrid. 14 Std. später wurde im Vakuum eingedampft, in Xylol gelöst und erneut im Vakuum eingedampft. Bei der Chromatographie des Rückstandes an 225 g Florisil erhielten wir aus den mit Toluol-Essigester-(19:1)-Gemisch eluierten Fraktionen durch Kristallisation aus Äther-Pentan 830 mg 3-Oxo-17 β -acetoxy-1,19-cyclo-5 α -androgen (XIa) vom Smp. $101,5$ – 108° . Durch Chromatographie des Mutterlauge-rückstandes an 90 g Aluminiumoxid (Aktivität II) gewannen wir weitere 370 mg derselben Verbindung. IR.-Spektrum: 5,78 und 8,10 (Acetat) und 5,85 μ (3-Keton). NMR.-Spektrum: H-C(17 α) 4,4–4,65 (*m*; 1 H); H-C(2) 2,55 (*d*; $J = 4$ cps; 2 H); H von $-\text{O}_2\text{CCH}_3$ 1,98 (*s*; 3 H); H-C(18) 0,75 (*s*; 3 H); Cyclopropyl-H 0,2–0,63 (*m*; 3 H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3$ (330,45) Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 76,58 H 9,40%

Der Rückstand der verbliebenen Mutterlauge (1,58 g) wurde in 6 ml Methanol gelöst und in Stickstoffatmosphäre mit einer Lösung von 1,5 g Kaliumcarbonat in 7,5 ml Wasser und anschliessend mit 19 ml Methanol versetzt. Nach 64 Std. verdünnten wir mit Äther und schüttelten mit Wasser aus. Der Rückstand der getrockneten und im Vakuum unter Zugabe von Methylenchlorid eingedampften organischen Lösung wurde an 45 g Aluminiumoxid (Aktivität II) chromatographiert. Aus den mit Toluol und Toluol-Essigester-(19:1)-Gemisch eluierten Fraktionen erhielten wir durch Kristallisation aus Äther-Pentan-Gemisch 425 mg 3-Oxo-17 β -hydroxy-1,19-cyclo-5 α -androgen (XIb) vom Smp. $123,5$ – $126,5^\circ$. NMR.-Spektrum: H-C(17 α) 3,4–3,7 (*m*; 1 H); H-C(2) 2,53 (*d*; $J = 4$ cps; 2 H); H-C(18) 0,69 (*s*; 3 H); Cyclopropyl-H 0,22–0,65 (*m*; 3 H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2$ (288,41) Ber. C 79,12 H 9,79% Gef. C 78,76 H 9,99%

Die Elementaranalysen, Spektralaufnahmen und Drehungsbestimmungen wurden in unseren Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren Dres. W. Padowetz, R. F. Zürcher, H. Fuhrer und H. Hürzeler ausgeführt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. Kalvoda & G. Anner, *Helv.* 52, 2106 (1969).
 [2] P. Wieland & G. Anner, *Helv.* 51, 1932 (1968).
 [3] D. Hauser, K. Heusler, J. Kalvoda, K. Schaffner & O. Jeger, *Helv.* 47, 1961 (1964).
 [4] L. H. Knox, E. Velarde & A. D. Cross, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 2533 (1963); L. H. Knox, E. Blossy, H. Carpio, L. Cervantes, P. Crabbé, E. Velarde & J. A. Edwards, *J. org. Chemistry* 30, 2198 (1965).
 [5] M. E. Wolff & T. Morioka, *J. org. Chemistry* 30, 2553 (1965).

13. Reaktionen von α -Chlorcarbonsäurechloriden mit Trialkylaminen

von R. Giger, R. Allain, M. Rey und A. S. Dreiding

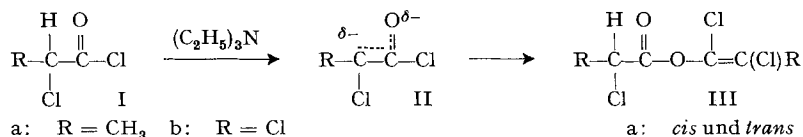
Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

(3. XII. 69)

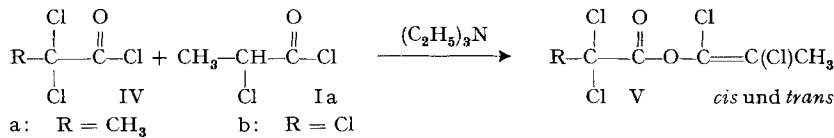
Summary. The condensation of α,α -dichloropropionyl chloride (IVa) and of trichloroacetyl chloride (IVb) with α -chloropropionyl chloride (Ia) in the presence of triethylamine led to two acid chloride enol-esters, both as mixtures of *cis*- and *trans*-isomers, namely 1,2-dichloropropenyl α,α -dichloropropionate (Va) and 1,2-dichloropropenyl trichloroacetate (Vb).

A mixture of triethylamine and trichloroacetyl chloride produced an oxidation-reduction reaction to give 48% 1,2,2,2-tetrachloroethyltrichloroacetate (VIII) and 69% 1-diethylamino-4,4,4-trichloro-1-butene-3-one (IX). Basic hydrolysis of IX led to 43% of glutaconic acid (XIII). Tripropylamine reacted in the same way with trichloroacetyl chloride to yield 1-dipropylamino-2-methyl-4,4,4-trichloro-but-1-ene-3-one (XIX) which was readily hydrolyzed in acid solution to α -trichloroacetyl-propionaldehyde (XX).

Vor kurzem haben wir [1] über die Bildung von Carbonsäurechlorid-Enolestern (III) aus zwei Molekeln α -Chlorcarbonsäurechlorid (mit α -Wasserstoff) (I) und Triäthylamin berichtet. Eines der Produkte (IIIa) war ein Gemisch der *cis*- und *trans*-Isomeren im Verhältnis von etwa 1:1. Die gleiche Reaktion ist auch von *Brady* [2] und von *Lavanish* [3] beobachtet worden.



Wir postulierten, dass das zuerst gebildete Anion II vom Säurechlorid I durch O-Acylierung abgefangen wurde. Zur Bestätigung haben wir die Reaktion in Gegenwart von α -Chlorcarbonsäurechloriden ohne α -Wasserstoff, IV, ausgeführt, wobei die zwei Enolester Va und Vb¹⁾ entstanden:



¹⁾ Der eine dieser Vinylester, nämlich Vb, wurde in der früheren Publikation [1] als ein Nebenprodukt beschrieben und dort in Fussnote ¹⁾ interpretiert.