

- [1] C. Earbon, R. W. Bott in A. G. MacDiarmid: Organometallic Compounds of the Group IV Elements. Vol. 1. Marcel Dekker, New York 1968, S. 269.
- [2] A. D. Petrov, B. F. Mironov, V. A. Ponomarenko, E. A. Chernyshev: Synthesis of Organosilicon Monomers. Consultants Bureau, New York 1964, S. 128.
- [3] S. D. Resenberg, J. J. Walburn, T. D. Stankovich, A. E. Balint, H. E. Ramsden, J. Org. Chem. 22, 1200 (1957); D. Seyferth, L. G. Vaughan, R. Suzuki, J. Organometal. Chem. 1, 437 (1964); J. Donoghue, J.-P. Pillot, N. Duffaut, R. Calas, C. R. Acad. Sci. C 278, 467 (1974).
- [4] H. Watanabe, N. Kobayashi, Y. Koike, S. Nagashima, H. Matsumoto, Y. Nagai, J. Organometal. Chem. 128, 173 (1977); H. Matsumoto, T. Motegi, M. Hasegawa, Y. Nagai, *ibid.* 142, 149 (1977).
- [5] H. Matsumoto, S. Nagashima, K. Yoshihiro, Y. Nagai, J. Organometal. Chem. 85, C1 (1975); D. Azarian, S. S. Dua, C. Earbon, D. R. M. Waltone, *ibid.* 117, C55 (1976); H. Matsumoto, K. Yoshihiro, S. Nagashima, Y. Nagai, *ibid.* 128, 409 (1977); H. Matsumoto, T. Yako, S. Nagashima, T. Motegi, Y. Nagai, *ibid.*, im Druck.

N,N-Dichlorurethan – ein selektives Chlorierungsreagens; Synthese von Corticoiden

Von Yehuda Mazur und Zvi Cohen^[*]

In Fortführung unserer Arbeiten über die selektive Funktionalisierung von Steroiden^[1] suchten wir eine einfache Methode zur Einführung einer funktionellen Gruppe an C-11 von 11-Desoxycorticoiden, um die übliche mikrobiologische Methode zu ersetzen. Wir fanden jetzt, daß sich gesättigte Steroide mit N,N-Dichlorurethan (DCU) selektiv chlorieren lassen.

DCU ist ein stabiles, destillierbares, aber sehr reaktives Pseudohalogen, das leicht durch Umsetzung von Urethan mit Chlor hergestellt werden kann^[2]. Nach Chabrier^[3] addiert sich DCU an Olefine zu den instabilen N-Chlor-N-(β-chloralkyl)carbamaten, die sich leicht zu N-(β-Chloralkyl)carbamaten reduzieren lassen. Wir beobachteten, daß Cyclohexan und DCU im Licht zu Chlorcyclohexan und Urethan reagieren und in Benzol gelöstes Adamantan mit DCU bei Bestrahlung mit einer Tageslichtlampe 1-Chloradamantan in hohen Ausbeuten ergibt. Die Umsetzung von DCU mit Steroiden führte

vor allem zur Chlorierung an C-9: Androstan-3β,17β-diyl-di-acetat ergab eine Mischung tertiärer Chloride, aus denen durch Dehydrochlorierung mit AgClO₄ das 9(11)- und das 14-Androstenderivat in 40 bzw. 9 % Ausbeute erhalten wurde^[4]. Bei Steroiden mit Dihydroxyaceton-Seitenkette erwies sich DCU als noch stärker selektiv. Wir haben (1a) und (2a) als Ausgangsmaterial gewählt; diese Verbindungen dienen als Zwischenstufen der Synthese von 16α- bzw. 16β-Methylcorticoiden^[5].

Das Diacetat (1a)^[5] wurde in Gegenwart von DCU in benzolischer Lösung bestrahlt und danach mit AgClO₄ dehydrochloriert; als einziges Produkt entstand das 9(11)-Pregenderivat (1b) in 41 % Ausbeute. Zur Synthese des 9α-Fluor-16β-methylcorticoids (2d) wurde das Acetat (2a)^[5] in das Bis(trifluoracetat) (2b)^[4] überführt, das mit DCU und anschließend mit AgClO₄ behandelt wurde. Durch Abspaltung der Trifluoracetylgruppen mit NaN₃ in Methanol^[6] und Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat entstand das bekannte Keton (2c)^[7a] [55 % Ausbeute bezogen auf (2b)], das sich leicht in das Corticoid (2d) überführen läßt^[7b].

Zwischen der Chlorierung mit DCU und mit (Dichloriod)benzol^[8] besteht große Ähnlichkeit: Beide Reaktionen verlaufen radikalisch über photochemisch erzeugte Chloratome. Diese Chloratome abstrahieren Wasserstoff, wie der Vergleich der Reaktivität der tertiären und der primären Wasserstoffatome in 2,3-Dimethylbutan lehrt. Dieses Verhältnis betrug bei Chlorierungen mit DCU in CS₂, Benzol und unverdünnter Lösung 89:1, 50:1 bzw. 9:1; mit Chlor fand Russell^[9] bei vergleichbaren Temperaturen und Konzentrationen 109:1, 49:1 bzw. 4:1.

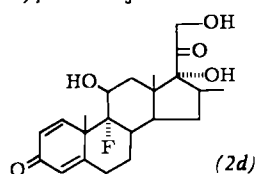
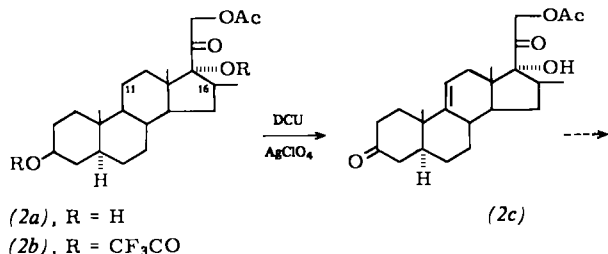
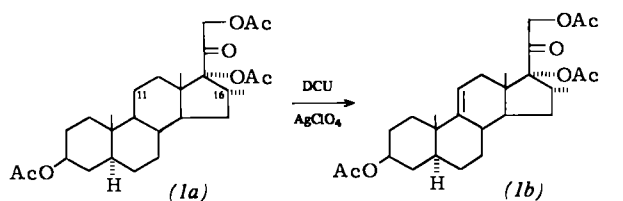
N-Monochlorurethan, das als Zwischenstufe auftritt, kann ebenfalls als Chlorierungsmittel dienen, ist aber wesentlich weniger wirkungsvoll als DCU.

Arbeitsvorschrift

Synthese von (1b): Eine Lösung von 1 g (2.04 mmol) (1a) und 0.65 g (4.12 mmol) DCU in 150 ml wasserfreiem, mit N₂ durchströmtem Benzol wird 10 Stunden unter N₂ mit einer 160 W-Tageslichtlampe bestrahlt. Nach Waschen mit NaHSO₃-Lösung wird die Mischung getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 150 ml Aceton gelöst und mit 6 g AgClO₄ in 60 ml Wasser behandelt. Nach Abfiltrieren des Niederschlages wird das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand mit Ether extrahiert. Der mit Wasser gewaschene Ether-Extrakt ergab nach Säulenchromatographie (trockenes SiO₂, CH₂Cl₂) 0.41 g (41 %) (1b), Fp = 138–139°C, [α]_D = –15°, ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.95 und 5.32 (H an C-19 bzw. C-9).

Eingegangen am 2. Februar 1978 [Z 931]

EtO-CO-NC1₂ DCU



[*] Prof. Dr. Y. Mazur, Z. Cohen
Department of Organic Chemistry, The Weizmann Institute of Science
Rehovot (Israel)

- [1] Y. Mazur, Pure Appl. Chem. 41, 145 (1975); Z. Cohen, E. Keinan, Y. Mazur, A. Ulman, J. Org. Chem. 41, 2651 (1976); *zit. Lit.*
- [2] T. A. Foglia, D. Swern, J. Org. Chem. 31, 3625 (1966); 33, 766 (1967).
- [3] P. Chabrier, Fr. Pat. 56285 (1952).
- [4] Alle neuen Verbindungen wurden durch ¹H-NMR-, ¹³C-NMR- und Massenspektren charakterisiert.
- [5] Wir danken Dr. H. Herzog (Schering Co., Bloomfield, N. J.) für (1a) und (2a). Vgl. E. P. Oliveto, R. Rauser, L. Weber, A. L. Nussbaum, W. Gebert, C. T. Coniglio, E. B. Hershberg, S. Tolksdorf, M. Eisler, P. L. Perlman, M. M. Pechet, J. Am. Chem. Soc. 80, 4431 (1958).
- [6] L. Weber, E. L. Shapiro, L. E. Finckenor, H. L. Herzog, US-Pat. 3383394 (1968).
- [7] a) J. A. Attenburrow, J. E. Connet, W. Graham, J. F. Oughton, A. C. Richie, P. Wilkinson, J. Chem. Soc. 1961, 4547; b) T. R. Carrington, S. Eardley, J. Elks, S. F. H. Green, G. I. Gregory, A. G. Long, J. C. P. Sly, *ibid.* 1961, 4560.
- [8] R. Breslow, R. J. Corcoran, J. A. Dale, S. Liu, P. Kalicky, J. Am. Chem. Soc. 96, 1973 (1974); R. Breslow, R. J. Corcoran, B. B. Snider, *ibid.* 96, 6791 (1974); R. Breslow, B. B. Snider, R. J. Corcoran, *ibid.* 96, 6792 (1974).
- [9] G. A. Russell, J. Am. Chem. Soc. 80, 4987 (1958).