

Kurze Mitteilungen

Bis am 15. des Monats bei der Redaktion eingehende Kurze Mitteilungen werden in der Regel am 15. des folgenden Monats veröffentlicht. Es werden auch Manuskripte aus dem Ausland angenommen. Maximalumfang: 6 Schreibmaschinenseiten (alles inbegriffen)

Intramolekulare Acylgruppenwanderung O-acylierter 1,3-Diketone

I. Mitteilung*

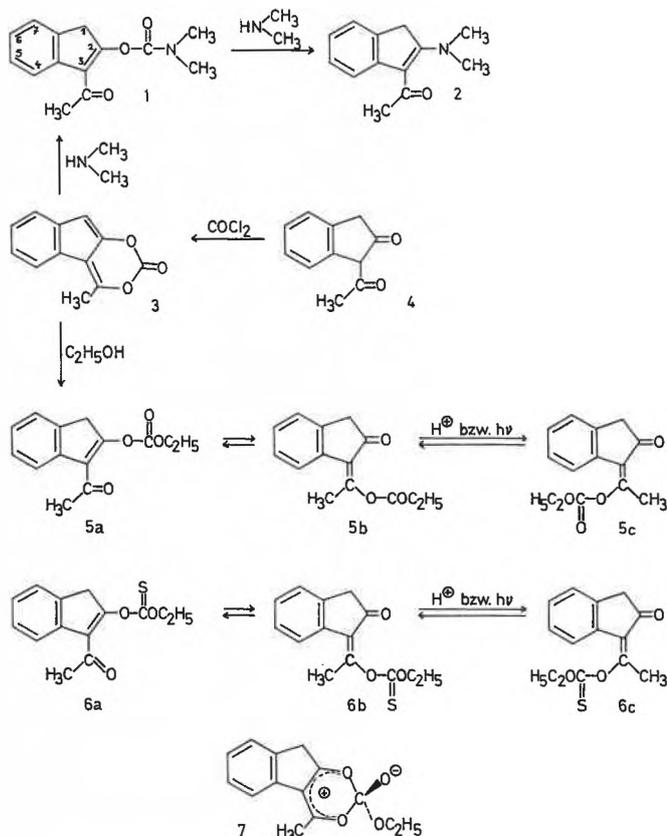
Summary

At room temperature both *Z*-isomers of *O*-acylated 1-acetylindan-2-ones are rapidly converted into each other by a thermal intramolecular 1,5-acyl shift. The corresponding *E*-isomer is thermally stable, a possible *O*-acyl migration is preceded by an isomerisation of the C=C double bond, catalysed by protons or ultraviolet light.

Setzt man 1-Acetyl-2-indanon (4) mit Phosgen um, so entsteht das Dioxinon 3, dessen Lactonring leicht von Nukleophilen geöffnet wird. Mit 1 Mol Dimethylamin erhält man aus 3 den Carbaminsäureester 1, der mit überschüssigem Amin in das bekannte 2-Dimethylamino-3-acetylinden (2)¹ übergeht. Eine analoge Ringöffnung mit Äthanol liefert den Kohlensäureester 5a, dessen Struktur sich aus einem spektroskopischen Vergleich mit 1 ableiten läßt² (vgl. Tabelle). Interessanterweise trifft die Formel 5a nur für den kristallinen Kohlensäureester zu oder für dessen Lösungen unterhalb -50° . Oberhalb -40° treten im NMR-Spektrum bereits zusätzliche Signale eines weiteren Isomeren auf, dem wir die Struktur 5b zuordnen (vgl. Tabelle). Oberhalb 0° bedarf es zur Einstellung des Gleichgewichts nur weniger Minuten, so daß man in einem Spektrum bei Raumtemperatur unmittelbar das Gleichgewichtsgemisch (z. B. $\approx 74\%$ 5a und $\approx 26\%$ 5b in CDCl_3) registriert. Beide Isomere gehen offenbar durch eine intramolekulare Acylgruppenwanderung ineinander über, denn kinetische Messungen bei -20° sprechen für eine Reaktion 1. Ordnung. 5b haben wir bislang nicht isolieren können, da sich aus Lösungen immer nur das schwerer lösliche Isomer 5a kristallin abscheidet.

Mit UV-Licht oder unter Säurekatalyse, z. B. in HCl-haltigem Chloroform, läßt sich das Gleichgewichts-

Formelschema 1



gemisch 5a \rightleftharpoons 5b weitgehend zugunsten eines dritten Isomeren 5c verschieben. Man kann 5c nach Neutralisation der Säure durch Umkristallisieren rein abtrennen; es ist in säurefreien Lösungsmitteln tagelang un-

Tabelle 1. Charakteristische IR-Daten (cm^{-1} , in KBr, 5b und 6b in CHCl_3) und NMR-Daten (ppm, in CDCl_3 gegen TMS)

	$\nu_{\text{C=O}}$ Ester	$\text{CH}_3\text{-CO}$	5-Ring	H-1 [Singulett]	$\text{CH}_3\text{-CO}$ [Singulett]	H-4 [Multipllett]
1a	1742	1650	—	3,87	2,52	7,1 – 7,4
5a	1773	1669	—	3,88	2,54	8,15 – 8,30
5b	1773	—	1727	3,42	2,37	$\approx 7,5$
5c	1750	—	1723	3,53	2,60	7,6 – 7,85
6a	—	1670	—	3,83	2,48	8,0 – 8,2
6b	—	—	1730	3,47	2,40	7,4 – 7,5
6c	—	—	1718	3,53	2,74	7,6 – 7,9

* Vorgetragen vor der Chemischen Gesellschaft in Bonn am 30. Mai 1972.

¹ K. HARTKE und W. UHDE, *Chem. Ber.* 103 (1970) 2687.

² W. UHDE, Dissertation Marburg, 1969.

verändert haltbar, da die *E*-Konfiguration der semi-zyklischen Doppelbindung eine intramolekulare Acylgruppenwanderung verhindert. Bestrahlt man derartige Lösungen jedoch mit UV-Licht oder setzt Protonensäuren zu, so beobachtet man erneut alle drei Isomere.

Eine vergleichbare Acylgruppenwanderung beobachteten wir auch für den strukturanalogen Thionkohlen-säureester **6**. Dieser entsteht kristallin als **6a** durch Ringöffnung mit Äthanol aus dem zu **3** strukturanalogen Thiodioxinon, das seinerseits durch Umsetzung von 1-Acetyl-2-indanon (**4**) mit Phenoxythionkohlen-säureester leicht zugänglich ist. In CDCl_3 bei Raumtemperatur besteht das Primärgleichgewicht zu $\approx 65\%$ aus **6a** und zu $\approx 35\%$ aus **6b**. Für eine Isomerisierung der semi-zyklischen Doppelbindung von **6b** reichen hier bereits die Säurespuren des handelsüblichen CDCl_3 aus. Das dabei gebildete *E*-Isomer **6c** läßt sich aus dem Reaktionsgemisch rein isolieren. Ähnlich wie **5c** hält es sich in säurefreien Lösungsmitteln unter Lichtausschluß tagelang unverändert ohne Isomerisierung.

Zahlreiche weitere O-acylierte Derivate des 1-Acetyl-2-indanon (**4**) oder anderer 1-Acyl-2-indanone konnten wir außerdem auf dem Weg der üblichen Acylierungsmethoden von 1,3-Diketonen mit Carbonsäurechloriden oder Chlorkohlensäureestern herstellen. Sie alle bestätigen die bei **5** und **6** geschilderten Beobachtungen und deuten daraufhin, daß bei O-acylierten 1,3-Diketonen in der *Z*-Konfiguration eine schnelle thermische, intramolekulare 1,5-Acylgruppenwanderung erfolgen kann. Hierbei dürfte die wandernde Acylgruppe im Übergangszustand an beide Sauerstoffatome des 1,3-Diketons gebunden sein unter Ausbildung einer *ortho*-esterähnlichen Struktur **7**. Stehen beide Sauerstoffatome *trans* zueinander, wie in den *E*-Isomeren **5c** und **6c**, so liegen die entsprechenden O-Acylderivate auch in Lösung einheitlich vor. Eine Acylgruppenwanderung wird dann erst nach

erfolgter Isomerisierung der Doppelbindung zum *Z*-Isomer, z. B. unter Protonenkatalyse oder UV-Bestrahlung, beobachtet.

Auf die Möglichkeit einer Acylgruppenwanderung bei O-acylierten 1,3-Diketonen ist in der Literatur im Zusammenhang mit der Acylierung von Enaminen gelegentlich hingewiesen worden³⁻⁵. Ein erstes experimentell untersuchtes Beispiel hierzu wurde kürzlich unabhängig von unseren Arbeiten² von SUAMA und Mitarbeitern⁶ publiziert. Vergleichbare Beispiele einer Acylgruppenwanderung, jedoch in der aromatischen Reihe, sind letztlich bei O-acylierten Naphtharizinen beobachtet worden⁷⁻⁸.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir vielmals für die Unterstützung dieser Arbeit.

KLAUS HARTKE, DIETER KRAMPITZ
und WOLFGANG UHDE

Institut für Pharmazeutische Chemie und
Lebensmittelchemie der Universität Marburg/Lahn
D-355 Marburg/Lahn

³ S. HÜNIG, E. BENZING und E. LÜCKE, *Chem. Ber.* 90 (1957) 2833; S. HÜNIG und E. LÜCKE, *Chem. Ber.* 92 (1959) 652; S. HÜNIG und W. LENDLE, *Chem. Ber.* 93 (1960) 909.

⁴ R. HELMERS, *Acta Chem. Scand.* 19 (1965) 2139.

⁵ R. JACQUIER und G. MAURY, *Bull. Soc. Chim. France* 1967, 320.

⁶ M. SUAMA, Y. NAKAO und K. ICHIKAWA, *Bull. Chem. Soc. Japan* 44 (1971) 2811. Eine Nacharbeitung zeigte jedoch, daß SUAMA und Mitarbeiter ihre Ergebnisse falsch interpretierten: K. HARTKE, R. MATUSCH und D. KRAMPITZ, unveröffentlicht.

⁷ H. BROCKMANN und A. ZEECK, *Chem. Ber.* 101 (1968) 4221; H. BROCKMANN, H. GREVE und A. ZEECK, *Tetrahedron Letters* [London] 1971, 1929.

⁸ S. ALVARADO, F. FARIÑA und J. L. MARTIN, *Tetrahedron Letters* [London] 1970, 3377; F. FARIÑA und J. C. VEGA, *Tetrahedron Letters* [London] 1972, 1655.

⁹ I. C. CALDER, D. W. CAMERON und M. D. SIDELL, *Chem. Commun.* 1971, 360.

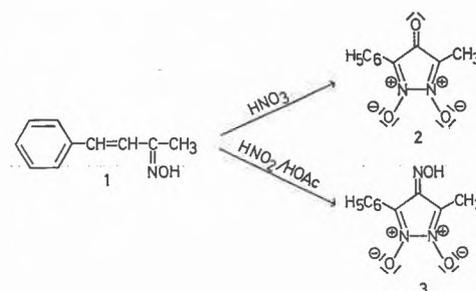
Zur Struktur der Oxydationsprodukte aromatischer Aldoxime*

Summary

By oxidizing aromatic aldoximes one may get products the structures of which are problematical. Using PMR-spectroscopy in testing the oxidized *p*-methyl- and *p*-isopropyl-benzaloximes we could find their structures to be not symmetrical.

Bei der Untersuchung der gelbrot gefärbten, kristallinen Reaktionsprodukte von α,β -ungesättigten aromatischen Ketoximen, beispielsweise **1**, mit verd. Salpetersäure/Natriumnitrit bzw. Natriumnitrit/Eisessig konnte die zyklische $\text{N,N}'$ -Dioxid-Struktur **2** sowie **3** auf synthetischem Wege und durch spektroskopische Daten gesichert werden^{1,2}.

* Eingegangen am 8. Januar 1973.



¹ B. UNTERHALT, *Arch. Pharm.* 300 (1967) 822; *Tetrahedron Letters* 1968, 1841, s. a. Habilitationsschrift, Universität Marburg, 1968.

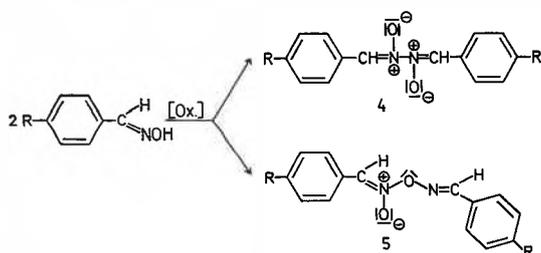
² J. P. FREEMAN und D. L. SURBEY, *Tetrahedron Letters* 1967, 4917; J. P. FREEMAN, J. J. GANNON und D. L. SURBEY, *J. Org. Chem.* 34 (1969) 187.

Tabelle 1. Übersicht über die aus Aldoximen gewonnenen Verbindungen 5*

	R	Schmelzpunkt °C	Ausbeute % der Theorie	Summenformel	MGW	Analysen		
						C	H	N
a	H ³	99–100	43	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂	240,3	Ber.: 69,99 Gef.: 69,68	5,03 5,07	11,66 11,45
b	–OCH ₃ ^{4,8}	110–111	47	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₄	300,3	Ber.: 63,99 Gef.: 63,79	5,37 5,50	9,33 9,18
c	–CH ₃	104–105	48	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂	268,3	Ber.: 71,62 Gef.: 72,00	6,01 6,19	10,44 10,40
d	–CH(CH ₃) ₂	89–90	38	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂	324,4	Ber.: 74,04 Gef.: 73,64	7,46 7,85	8,64 8,44
e	–F	125–126	40	C ₁₄ H ₁₀ F ₂ N ₂ O ₂	276,2	Ber.: 60,87 Gef.: 60,45	3,65 3,64	10,14 10,24
f	–Br	120–121	30	C ₁₄ H ₁₀ Br ₂ N ₂ O ₂	398,1	Ber.: 42,24 Gef.: 42,50	2,53 2,51	7,04 7,06

* Eine Darstellung gemischter Verbindungen, z.B. R = CH₃ + OCH₃, gelang bisher nicht!

Ungelöst blieb dagegen bisher die Frage, ob den Umsetzungsprodukten aromatischer Aldoxime mit Amylnitrit, nitrosen Gasen und anderen Oxydantien³ die analoge, jedoch offene Azin-bis-oxid-Struktur 4 oder die Oximanhydrid-N-oxid-Struktur 5 zuzuordnen ist.



Mehrere Autoren haben bereits dieses Problem bearbeitet und Reaktionen beschrieben, die entweder für 4 oder 5 sprechen^{3–6}. Nach langwierigen Untersuchungen über den Zerfall des Grundkörpers 4a bzw. 5a (R = H), den wir wie auch alle anderen Verbindungen (s. Tabelle) durch Oxydation der zugehörigen Aldoxime mit Bleitetraacetat gewannen³ und der beim Stehenlassen an der Luft u. a. Benzonitril liefert⁷, versuchten wir, ¹H-NMR-Spektren aufzunehmen, was wegen der schlechten Löslichkeit von a und auch b zunächst mißlang bzw. keine eindeutigen Aussagen gestattete. Erst die Einführung einer *p*-Methyl- sowie einer *p*-Isopropyl-Gruppe in den Kern (c und d) ergab kristalline Produkte, die gut zu reinigen waren und sich hinreichend in Deuteriochloroform lösten.

Das Spektrum von c zeigte für die Methylwasserstoffe 2 Singulets bei $\delta = 2,37$ und 2,43 ppm, das von d 2 Dubletts mit den Schwerpunkten bei $\delta = 1,25$ und 1,30 ppm ($J = 7$ HZ) für die Isopropylgruppen (Abb. 1). Die Nichtäquivalenz der Methylgruppen in c bzw. der Isopropylgruppen in d, die in Hexachlorbutadien auch bei höherer Temperatur (bis etwa 160° gemessen) zu beobachten ist, schließt die Anwesenheit der symmetrischen Strukturen 4c bzw. 4d aus. Darüber hinaus ent-

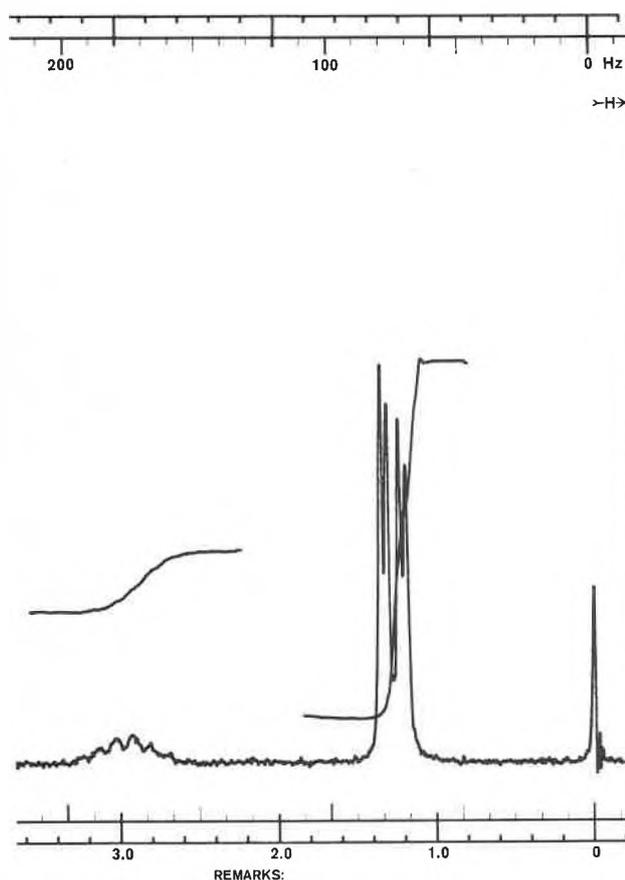


Abb. 1. Ausschnitt des ¹H-NMR-Spektrums von 5d in CDCl₃ (der Aromatenbereich ist unübersichtlich)

³ H. KROPF und R. LAMBECK, *Liebigs Ann. Chem.* 700 (1966) 18.

⁴ L. HORNER, L. HOCKENBERGER und W. KIRMSE, *Chem. Ber.* 94 (1961) 290.

⁵ G. JUST und K. DAHL, *Tetrahedron* 24 (1968) 5251.

⁶ R. N. BUTLER, *Chem. & Ind.* 1972, 523.

⁷ Teil der Diss. U. PINDUR, Universität Marburg, voraussichtlich 1974.

⁸ H. FRANZEN und F. ZIMMERMANN, *J. prakt. Chem.* [2] 73 (1906) 256.

sprechen jeweils die bei höherem Feld liegenden Peaks den Signalen der in die Reaktion eingesetzten Aldoxime, wodurch zusätzlich Struktur 5 erhärtet wird.

Experimenteller Teil

Die Aufnahme der Protonenresonanzspektren erfolgte mit den NMR-Spektrometern Varian A 60 A und T 60 (TMS als interner Standard, $\delta = 0$ ppm). Die Schmp. wurden durch Aufstreuen auf den Schmelzblock nach DAB 7 bzw. mit dem Linströmgerät bestimmt und sind nicht korrigiert. Als Aldoxime kamen die bei der Synthese in alkalischer Lösung anfallenden, praktisch reinen (E)-Formen zum Einsatz^{9,10}, ihre Oxydation wurde mit frisch hergestelltem Bleitetraacetat in Anlehnung an die Vorschrift von H. KROPP und R. LAMBECK³ durchgeführt.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Unterstützung dieser Arbeit.

B. UNTERHALT und U. PINDUR

Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Marburg/Lahn, Marbacher Weg 6

⁹ A. I. VOGEL, *A Text-Book of Practical Organic Chemistry*, 3rd Edition, Longmans, London 1962.

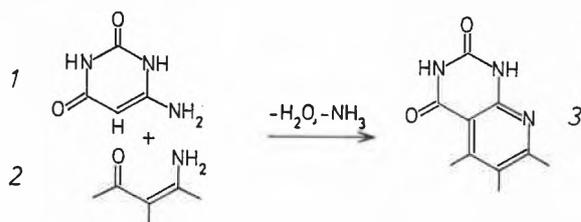
¹⁰ Das Vorliegen der (E)-Formen wurde durch Dünnschichtchromatographie – s. G. B. MARINI-BETTOLO, *Thin Layer Chromatography*, Elsevier, Amsterdam/London/New York 1964, S. 161 – sowie durch die Lage des ehemaligen Aldehydwasserstoffs im Protonenresonanzspektrum gesichert: I. PEJKOVIĆ-TADIĆ, M. HRANISAVLJEVIĆ-JAKOVLJEVIĆ, S. NEŠIĆ, C. PASCUAL und W. SIMON, *Helv. Chim. Acta* 48 (1965) 1157.

4',5'-(16,17-epi-Androsteno-)pyrido[2',3'-d]pyrimidine*

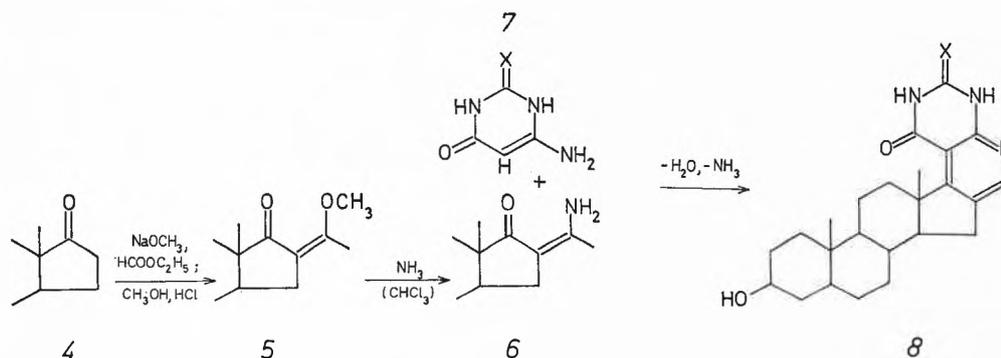
Summary

The preparation of 4',5'-(16,17-epi-androsteno-) pyrido[2',3'-d] pyrimidines is described. 16-Aminomethylene-epi-androsterone and 4-aminouracils are the starting materials for the one-step synthesis of these steroid heterocycles. The products are characterized by spectroscopic methods, particularly by ¹³C NMR.

Während Pyrazolo- und Pyrimidosteroide nach zahlreichen Methoden zugänglich sind¹⁻⁵, wurde bisher nur ein mehrstufiger Syntheseweg zu Pyridosteroiden beschrieben⁶. Einfachere Pyrido[2',3'-d] pyrimidine (3) wurden dagegen schon aus β -Aminovinylcarbonylverbindungen (2) und 4-Aminouracil (1) dargestellt⁷⁻⁹.



Diesem Ringschlußprinzip folgend gelang uns eine einstufige Synthese von 4',5'-(16,17-epi-Androsteno-)pyrido[2',3'-d]pyrimidinen (8, X = O, S, NH) aus 4-Aminouracilen (7, X = O, S, NH) und 16-Aminomethylen-epi-androsteron (6), das aus dem Steroidketon (4) durch Ammonolyse der 16-Methoxymethylenverbindung (5)¹⁰⁻¹¹ bequem dargestellt werden kann.



Die bisher unbekanntenen Steroidheterozyklen (8) entstehen in guten Ausbeuten. Das Verfahren läßt sich auch auf andere Steroidketone übertragen¹². Die dargestellten Verbindungen (8, X = O, S, NH) wurden mit Hilfe ihrer Elementaranalysen, IR-, UV-, Massen-, ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren charakterisiert (Tabelle 1). Da

* Eingegangen am 23. Februar 1973.

¹ J. H. ACKERMANN, G. O. POTTS, A. L. BEYLER und R. O. CLINTON, *J. Med. Chem.* 7 (2) (1964) 238.

² H. J. RINGOLD und O. MANCERA, US Pat. 3071577 (Cl. 260-239.5) 1963; *Chem. Abstr.* 61 (1964) 4430 g.

³ P. DE RUGGIERI, C. GANDOLFI und U. GUZZI, *Gazz. Chim. Ital.* 96 (1-2) (1966) 152.

⁴ A. A. AKHEM, A. V. SKOROVA und A. V. KAMERNITSKII, *Izv. Akad. Nauk SSSR (Ser. Khim.)* 8 (1967) 1800; *Chem. Abstr.* 68 (1968) 49867 f.

⁵ R. O. CLINTON, US Pat. 3398140 (Cl. 260-239.5) 1968; *Chem. Abstr.* 70 (1969) 4412 d.

⁶ M. SHIMIZU, G. OTA, K. UENO und T. TAKEGOSHI, *Chem. Pharm. Bull. (Tokio)* 12 (1964) 77; T. C. MILLER, US Pat. 3409609 (Cl. 260-239.5) 1968; *Chem. Abstr.* 70 (1969) 47710 s.

⁷ R. K. ROBINS und G. H. HITCHINGS, *J. Amer. Chem. Soc.* 80 (1958) 3449.

⁸ R. BERNETTI, F. MANCINI und C. C. PRICE, *J. Org. Chem.* 27 (1962) 2863.

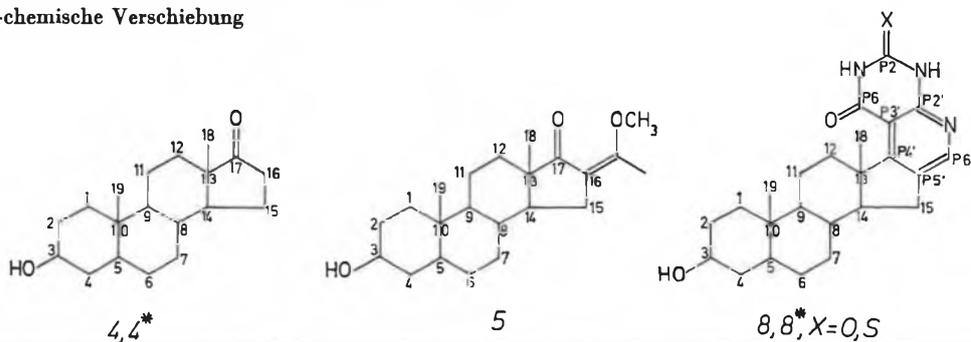
⁹ J. WRILEK und H. JUNEK, *Mh. Chem.* 101 (1970) 1130; E. STARK, Diplomarbeit, Tübingen 1972.

¹⁰ J. FAJKOS und S. SORM, *Chem. Listy* 47 (1953) 1836.

¹¹ L. H. KNOX, US Pat. 3088954 (Cl. 260-397.4) 1963; *Chem. Abstr.* 59 (1963) 11613 g.

Tabelle 1

Reaktanten	Produkt	Ausbeute %	M ⁺ Peak in Massenspektrum	Schmelzpunkt °C	char. IR-Absorptionen (KBr-Preßling)	UV-Maxima (in Äthanol)		Heterozyklus Proton (P6') δ (ppm)
						λ _{max}	ε _{max} (·10 ⁴)	
16-Aminomethylen-epi-androsteron; 4-Amino-6-hydroxy-2-mercaptopyrimidin	4',5'-(16,17-epi-androsteno)-pyrido[2',3'-d]1,2,3,6-tetrahydro-pyrimidin-2-thion-6-on 8 (X = S)	55	425 (92%)	358-363 (Z.) (Trifluoracetat Z. ab 86)	3400 (NH) 3220 1680 (CO) 805 (Heterocyclus, out of plane Schwingung)	294 328	1,9 1,14	7,36 (DMSO-D ⁶)
16-Aminomethylen-epi-androsteron; 4-Amino-2,6-dihydroxy-pyrimidin	4',5'-(16,17-epi-androsteno)-pyrido[2',3'-d]1,2,3,6-tetrahydro-pyrimidin-2,6-dion 8 (X = O)	58	409 (95%)	360-368 (Z.) (Trifluoracetat Z. ab 86)	3400 (NH) 3180 1700 (CO) 805 (Heterocyclus, out of plane Schwingung)	253 316	0,57 0,835	8,00 (DMSO-D ⁶)
16-Aminomethylen-epi-androsteron; 2,4-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin	4',5'-(16,17-epi-androsteno)-pyrido[2',3'-d]1,2,3,6-tetrahydro-pyrimidin-6-on-2-imin 8 (X = NH)	52	408 (14%)	338-340 (Z.) (Trifluoracetat Z. ab 78)	3400 (NH) 3180 1670 (CO) 815 (Heterocyclus, out of plane Schwingung)	273 323	0,608 0,305	8,51 (CF ₃ COOH/D ₂ O)

Tabelle 2. ¹³C-chemische Verschiebung

C-Atom	4 - δ (ppm)	4* - δ (ppm)	5 - δ (ppm)	8 (X = S)* - δ (ppm)	8 (X = O)* - δ (ppm)
1	37,65	36,35	39,05	36,15	36,05
2	36,7	33,25	38,0	33,0	32,9
3	70,55	77,0	71,85	78,2	78,2
4	30,95	26,75	32,35	26,65	26,55
5	44,55	44,45	45,95	44,45	44,35
6	28,05	28,05	32,05	27,95	27,85
7	31,3	31,4	32,6	31,2	30,95
8	34,65	34,85	35,6	34,1	34,0
9	54,15	54,05	55,7	54,05	53,95
10	35,5	35,5	36,8	35,5	35,4
11	20,2	20,4	21,6	20,6	20,05
12	30,55	30,65	32,35	32,6	32,35
13	47,45	47,8	49,65	46,85	46,85
14	51,15	51,25	50,7	55,15	55,15
15	21,45	21,7	25,9	29,65	29,45
16 (P5')	37,65	35,8	116,4	109,95	108,45
17 (P4')	217,95	217,6	211,9	180,05	178,9
18	13,5	13,7	15,65	17,15	16,95
19	12,0	12,1	13,4	12,0	11,85
-OCH ₃			62,6		
=C-OR			155,7		
P 2				174,05	150,4
P 6				160,1	161,85
P 2'				149,95	149,75
P 3'				134,0	134,0
P 4' (17)				180,05	178,9
P 5' (16)				109,95	108,45
P 6'				134,95	134,85

* Trifluoracetate

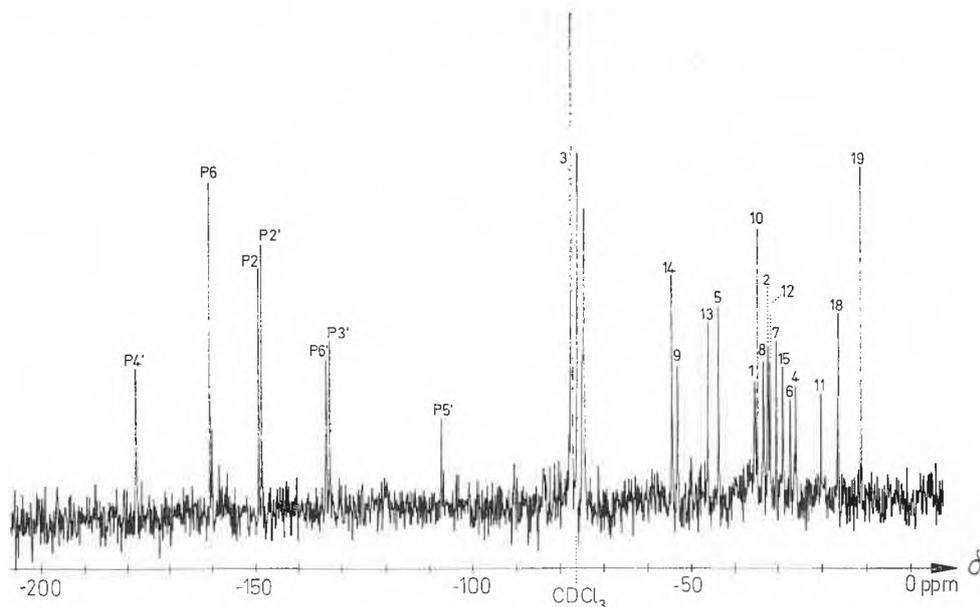


Abb. 1. PFT- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum von 4',5'-(16,17-epi-Androsteno-)pyrido[2',3'-d]-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-2,6-dion (8, X = O), Trifluoracetat; 30 mg in 1,5 ml Deuteriochloroform; 303°K; 108000 akkumulierte Impulsinterferogramme (Impulsbreite 10 μ sec; Impulsintervall 0,4 sec); phasenkorrigiertes Spektrum

die Pyrido[2',3'-d]pyrimidine (8) in Chloroform praktisch unlöslich sind, wurden sie zur Aufnahme der ^{13}C -NMR-Spektren trifluoracetyliert. Die Trifluoracetyl-derivate von (8) zeigten für X = O und S eine zur Aufnahme der ^{13}C -NMR-Spektren ausreichende Löslichkeit von etwa 30 mg/ml Deuteriochloroform (Abb. 1). In den gemessenen $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren fallen die Signale von nur zwei Kohlenstoffatomen zusammen; die Quartetts der Trifluoracetylgruppen verlieren sich im Rauschpegel und stören daher nicht. Die Zuordnung der ^{13}C -Signale (Tabelle 2) konnte durch Vergleich mit den ^{13}C -NMR-Spektren des epi-Androsterons, seines Methoxymethylen- sowie seines Trifluoracetyl-derivates getroffen werden. Dem Verhalten anderer 2-Amino-pyrido[2',3'-d]pyrimidine entsprechend⁹ zeigt die Verbindung (8, X = NH) in alkoholischen Lösungen eine intensiv blaue Fluoreszenz.

16-Hydromethylen-epi-androsteron^{5, 11, 13} und 16-Methoxymethylen-epi-androsteron (5)^{10, 11}

Eine Lösung von 80 g absolutem Äthylformiat und 10 g epi-Androsteron werden zu einer Suspension von 5 g kristallalkoholfreiem Natriummethylat in 120 ml absolutem Benzol gegeben. Das Reaktionsgemisch wird im Eisbad unter N_2 -Atmosphäre 12 Stunden gerührt, anschließend mit Eiswasser zersetzt und die resultierende Lösung mehrere Male mit Äther extrahiert. Aus der verbleibenden, wässrig alkalischen Phase fällt bei Zugabe von konz. Salzsäure unter intensiver Kühlung 16-Hydroxymethylen-epi-androsteron aus. Das Produkt wird in 5-prozentiger Kalilauge gelöst und mit konz. Salzsäure unter Kühlung umgefällt. Beim Umkristallisieren des so erhaltenen Präparates aus absolutem Methanol, in dem etwas Chlorwasserstoff gelöst ist, erhält man ein Gemisch aus 16-Hydroxymethylen-epi-androsteron und 16-Methoxymethylen-epi-androsteron. Die Methoxymethylenverbindung (5) läßt sich durch Lösen in Chloroform von dem Gemisch abtrennen. Ausbeute 40%, farblos glänzende Kristalle, Schmp. 205 bis 207°C^{10, 11} (aus Chloroform).

16-Aminomethylen-epi-androsteron (6)

0,01 Mol 16-Methoxymethylen-epi-androsteron (5) werden in 100 ml Chloroform gelöst. In die Lösung wird unter Kühlung auf -5°C und Rühren 5 Stunden lang Ammoniak eingeleitet. Nach kurzer Zeit fällt ein feiner weißer Niederschlag aus, der abfiltriert und zweimal mit wenig kaltem Äther gewaschen wird; Ausbeute 95 bis 98%; Schmp. 278 bis 282°C (Z.).

4',5'-(16,17-epi-Androsteno-)pyrido[2',3'-d]pyrimidine (8, X = O, S, NH)

0,01 Mol 4-Aminouracil (7, X = O, S, NH) werden unter Rühren und Erhitzen in 300 ml eines Gemisches aus Eisessig und Wasser (1:10) gelöst. In die auf etwa 40°C abgekühlte Lösung wird eine gesättigte äthanolische Lösung von 0,01 Mol frisch hergestelltem 16-Aminomethylen-epi-androsteron (6) gegeben. Nach kurzem Erhitzen unter Rühren und Rückfluß kristallisieren die Verbindungen (8) aus. Nach 12stündigem Erhitzen wird der Niederschlag heiß abfiltriert, zunächst mit heißer verd. Essigsäure (1:10), dann mit wenig Methanol und schließlich mit viel Äther gewaschen. Die Verbindungen (8, X = O, S, NH, Tabelle 1) fallen farblos und feinkristallin an und lassen sich aus *n*-Propanol umkristallisieren. Sie sind auf dem Dünnschichtchromatogramm einheitlich (Kieselgel Merck 60 F₂₅₄; *n*-Propanol:Wasser:Eisessig [5:4:1]).

Die Trifluoracetylierung der Verbindungen (8, X = O, S, NH) verläuft glatt nach bekannter Vorschrift¹⁴. Auch die Trifluoracetate sind dünnschichtchromatographisch einheitlich (Kieselgel Merck 60 F₂₅₄, Cyclohexan:Chloroform:Eisessig [5:4:1]).

GERHARD BOUCHON, HANS PECH und
EBERHARD BREITMAIER*

Chemisches Institut der Universität Tübingen (BRD)

* Anfragen sind zu richten an Univ.-Doz. Dr. E. BREITMAIER, Chemisches Institut der Universität, D-7400 Tübingen 1, Auf der Morgenstelle.

¹² G. BOUCHON und H. PECH, noch unveröffentlicht.

¹³ L. RUZICKA, V. PRELOC und J. BATTEGAY, *Helv. Chim. Acta* 31 (1948) 1296.

¹⁴ G. JUNG, W. VOELTER, E. BREITMAIER und E. BAYER, *Steroids* 15 (1970) 275.

Etudes des xanthones dans les feuilles de *Gentiana bavarica* L.

Communication préliminaire*

Summary

Ten xanthones have been isolated from the leaves of *Gentiana bavarica* L. by means of thin layer and column chromatography. The xanthones VI to X are new heterosides; the determination of their structures will be described in a later paper.

Dans le cadre de nos recherches consacrées à la phytochimie du genre *Gentiana*¹, nous avons isolé dix composés xanthoniques (I à X) à partir des feuilles de *Gentiana bavarica* L.

Celles-ci ont été extraites successivement par la ligroïne, l'éther et le méthanol. L'extrait ligroïnique a fourni les xanthones I et II, l'extrait étheré, les xanthones III et IV et l'extrait méthanolique, les hétérosides V à X.

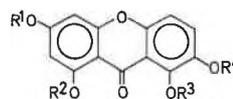
Les différentes séparations ont été réalisées par chromatographie sur couche mince et sur colonne de polyamide.

Les xanthones VI à X ont été isolées pour la première fois. La détermination des structures fera l'objet d'une communication ultérieure².

* Reçu le 2 mars 1973.

¹ G. BELLMANN et A. JACOT-GUILLARMOD, *Helv. Chim. Acta* 56 (1973) 284.

² K. HOSTETTMMANN, R. TABACCHI et A. JACOT-GUILLARMOD, *Helv. Chim. Acta*, à paraître.



- | | | | |
|-----|---|------|--|
| I | R ¹ = R ³ = R ⁴ = CH ₃
R ² = H
décussatine | II | R ¹ = R ³ = CH ₃
R ² = R ⁴ = H
gentiacauléine |
| III | R ¹ = CH ₃
R ² = R ³ = R ⁴ = H
gentiakochianine | IV | R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ = H
norswertianine |
| V | R ¹ = R ³ = R ⁴ = CH ₃
R ² = primevérosyle | VI | R ¹ = R ³ = CH ₃
R ² = primevérosyle
R ⁴ = H
gentiabavaroside |
| VII | R ¹ = CH ₃
R ² = R ³ = H
R ⁴ = acétyl-rutinosyle
gentiavarutinoside | VIII | R ¹ = CH ₃
R ² = primevérosyle
R ³ = R ⁴ = H
isogentiakochianoside |
| IX | R ¹ = R ³ = R ⁴ = H
R ² = primevérosyle
norswertiprimevéroside | X | R ¹ = R ³ = R ⁴ = H
R ² = β-D-glucosyle
norswertia glucoside |

KURT HOSTETTMMANN, RAFFAELE TABACCHI et
ANDRÉ JACOT-GUILLARMOD

Institut de chimie de l'Université de Neuchâtel

Asymmetric Olefines Hydroformylation

III: Asymmetric Induction by Rhodium Complexes Using (–)-2,3-O-Isopropylidene-2,3-Dihydroxy-1,4-Bis(Diphenylphosphino)Butane as Chiral Ligand*

Summary

RhH(CO)(PPh₃)₃ in the presence of (–)-DIOF^{1*} promotes asymmetric hydroformylation of aromatic olefines at atmospheric pressure and low temperature; the asymmetric induction reaches in the case of styrene 25%.

We have previously reported that olefines can be hydroformylated to optically active aldehydes in the presence of cobalt catalysts^{1,2} and that no definite asymmetric induction could be ascertained in the case of aliphatic olefines using RhCl(CO)P₂^{*} [P^{*} = (–)-ethyl-methyl-phenyl-phosphine]².

More recently, however it has been reported that styrene, α-ethylstyrene and phenyl-vinyl-ether are asymmetrically hydroformylated in the presence of RhCl(CO)(PPh₂R^{*})₂ (R^{*} = neomenthyl)³, the optical yields being very low (0.3 to 1.2%). Furthermore, styrene has been hydroformylated in the presence of [Rh(1,5-hexadiene)Cl]₂ / (+)-benzyl-methyl-phenyl-phosphine⁴ and a maximum optical yield of ~20% has been reached^{2*}.

Because of the good results obtained in the catalytic asymmetric hydrogenation with chelating chiral diphosphines⁶, we have continued our research using as catalyst the complex RhCl(CO)(DIOF)^{3*} obtained from (–)-DIOF^{4*}, RhCl₃·3H₂O and formaldehyde⁷. In the hydroformylation of styrene and α-methylstyrene (table 1, runs 1 and 3). In both cases a low, but clearly detectable asymmetric induction was noticed (table 2), the

* Received March 12, 1973.

^{1*} DIOF: abbreviation for 2,3-O-isopropylidene-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)butane.

^{2*} The optical yield is not given in the original paper⁴ as no reasonable data exist in the literature on the rotatory power of the optically pure hydratropaaldehyde. The optical yield has been calculated assuming for the pure (R) enantiomer [α]_D²⁵ – 213°, on the basis of experiments in progress in our laboratory⁵.

^{3*} RhCl(CO)(DIOF): [α]_D²⁵ + 38.4° (c = 0.43, CHCl₃); m.p. 164° (dec.). Analysis: C₃₂H₃₂P₂O₃RhCl (m.w. 664.9) Found: C 56.92, H 4.83, Cl 5.59%; Calculated: C 57.80, H 4.85, Cl 5.33%.

^{4*} (–)-DIOF was prepared as previously described⁶. The sample used had [α]_D²⁵ – 12.8 (c = 4.6, benzene); m.p. 82°C.

Table 1. Hydroformylation of various aromatic olefins with RhH(CO)(PPh₃)₃ and (-)-DIOP (molar ratio 1/4) (= A) and with RhCl(CO)(DIOP) (= B) as catalysts in aromatic hydrocarbons as solvents

Run	Olefinic substrate	Mol	Catalytic system	Rhodium complex mmol	H ₂ -CO 1:1 mixture atm	Reaction temperature °C	Reaction time (hrs.)	Conversion %	Aldehydes: straight branched
1	styrene	0.05	B ^a	0.115	82	95	1.3	90	0.13
2	styrene	0.05	B ^{a, b}	0.130	82	95	2.1	93	0.55
3	α -methylstyrene	0.05	B ^a	0.122	86	102	4.6	84	4.4
4	styrene ^c	2.20	A	0.500	1	40	192	15	0.46
5	styrene	0.10	A	0.250	1	40	48	25	0.44
6	α -methylstyrene	0.10	A	0.250	1	60	92	15	20
7	α -ethylstyrene	0.04	A	0.095	1	60	864	57	> 20
8	allylbenzene	0.09	A	0.250	1	60	193	68	7.3
9	<i>trans</i> - β -methylstyrene	0.10	A	0.250	1	60	522	68	7.3 ^d

^a In the presence of a stoichiometric amount [with respect to RhCl(CO)(DIOP)] of NEt₃.

^b In the presence of (-)-DIOP (DIOP/Rh complex = 3).

^c In absence of solvent.

^d Ratio between 2-phenylbutanal and 2-benzylpropanal.

Table 2. Optical purity and chirality of the asymmetric hydroformylation product obtained in the presence of RhH(CO)(PPh₃)₃ and (-)-DIOP or RhCl(CO)(DIOP) as catalysts

Run	Hydroformylation product considered	Product on which optical activity and chirality were determined	α_D^{25} (<i>l</i> = 1)	Chirality	Hydroformylation product, minimum optical purity α , %
1	2-phenylpropanal	2-phenylpropanoic acid	- 0.67 ^a	R	0.7 ^b
2	2-phenylpropanal	2-phenylpropanoic acid	- 3.49 ^c	R	3.8 ^b
3	3-phenylbutanal	3-phenylbutanoic acid	- 0.96 ^d	R	1.7 ^e
4	2-phenylpropanal	2-phenylpropanal	- 54.0 ^f	R	25.2 ^g
5	2-phenylpropanal	2-phenylpropanal	- 44.0 ^h	R	20.5 ^g
6	3-phenylbutanal	3-phenylbutanoic acid	- 0.93 ⁱ	R	1.6 ^e
7	3-phenylpentanal	3-phenylpentanoic acid	- 0.80 ^l	R	1.8 ^m
8	2-benzylpropanal	2-benzylpropanol	+ 1.89 ⁿ	R	15.5 ^o
9	2-phenylbutanal	2-phenylbutanoic acid	- 13.8 ^l	R	14.4 ^p

^a Determined on a mixture containing 13.4% of 3-phenylpropanoic acid.

^b Calculated taking of the optically pure (-)(R)-2-phenylpropanoic acid [α_D^{25} - 91.2¹³].

^c Determined on a mixture containing 52.6% of 3-phenylpropanoic acid.

^d Determined on a mixture containing 16.2% of 2-methyl-2-phenylpropanoic acid.

^e Calculated taking for the optically pure (-)(R)-3-phenylbutanoic acid [α_D^{25} (*l* = 1) - 56.5¹³].

^f Determined on a mixture containing 26.9% of 3-phenylpropanal.

^g Calculated taking for the optically pure (-)(R)-hydratropaaldehyde [α_D^{25} - 213⁵].

^h Determined on a mixture containing 26.9% of 3-phenylpropanal.

ⁱ Determined on a mixture containing 3.4% of 2-methyl-2-phenylpropanoic acid.

^l Neat.

^m Calculated taking for the optically pure (-)(R)-3-phenylpentanoic acid [α_D^{25} - 44.0¹⁴].

ⁿ Determined on a mixture containing 82% of 4-phenylbutanol.

^o Calculated taking for the optically pure (+)(R)-2-benzylpropanol [α_D^{26} + 12.2¹⁵].

^p Calculated taking for the optically pure (-)(R)-2-phenylbutanoic acid [α_D^{25} (*l* = 1) - 96.1¹⁶].

^q Possible racemization during the work up of the reaction mixtures has not been taken into account.

(R) enantiomer being the prevailing one. The asymmetric induction is larger in the case of styrene carrying out the hydroformylation in the presence of an excess of (-)-DIOP (DIOP/Rh complex = 3); the optical purity of hydratropaaldehyde, thus obtained, was in fact 3.8% (table 2, run 2).

Better results have been obtained using RhH(CO)(PPh₃)₃⁸ as catalyst and adding to the solution an excess of (-)-DIOP (DIOP/Rh complex = 4)^{5*}.

Working at 40°C and 1 atm of CO and H₂, an asymmetric induction of about 25% was obtained in the case of styrene in the absence of solvent (table 2, run 4) and of

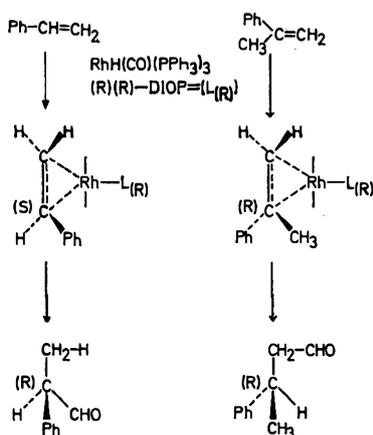
about 20% in benzene solution (run 5)^{6*}. The optical yields obtained in the cases of allylbenzene and of *trans*- β -methylstyrene are comparable with that of styrene, while even in the best conditions the optical yield in the case of vinylidene aromatic olefins do not reach 2%.

^{5*} It seems, however, that a ratio DIOP/Rh complex = 2 is sufficient to achieve the highest optical yields for this catalytic system.

^{6*} These optical yields should be regarded as minimum values; in fact a racemization of hydratropaaldehyde during the reaction is very likely¹⁰.

According to the generally accepted mechanism⁹ the first step of the hydroformylation reaction is assumed to be the π -complexation of the olefinic substrate to a metal atom (in our case Rh atom) of the catalytic complex. This step is assumed to be followed by a *cis*-addition of carbon monoxide and hydrogen to the complexed double bond^{7*}. If it is tentatively assumed that the asymmetric induction phenomena occur in the first step of the reaction, it appears that the prochiral olefine face preferentially complexed to the metal atom is different in the case of vinyl and vinylidene olefines (Scheme).

Scheme



Further experiments are in progress to ascertain the influence of the different reaction variables as well as

^{7*} The *cis*-type addition of carbon monoxide and hydrogen to the double bond in the rhodium catalyzed hydroformylation has been recently experimentally proved in our laboratory¹¹.

of substrate and ligand on the extent of the asymmetric induction in the hydroformylation reaction.

We wish to thank Professor H.B.KAGAN, Université de Paris-Sud, 91-Orsay, for sending us a sample (-)-DIOP for the first experiments.

Literature

- C. BOTTEGHI, G. CONSIGLIO, and P. PINO, *Chimia* 26 (1972) 141.
- P. PINO, C. BOTTEGHI, G. CONSIGLIO, and S. PUCCI, *Proceedings of the Symposium on Chemistry of Hydroformylation and Related Reactions (May-June 1972), Veszprém, Hungary*.
- M. TANAKA, Y. WATANABE, T. MITSUDO, K. YAMAMOTO, and Y. TAKEGAMI, *Chem. Letters* 1972, 483.
- I. OGATA and Y. IKEDA, *Chem. Letters* 1972, 487.
- C. BOTTEGHI, G. CONSIGLIO, and P. PINO, unpublished results.
- H. B. KAGAN and T.-P. DANG, *J. Amer. Chem. Soc.* 94 (1972) 6429; T.-P. DANG and H. B. KAGAN, *Chem. Commun.* 1971, 481.
- D. EVANS, J. A. OSBORN, and G. WILKINSON, *Inorg. Syntheses* 11 (1968) 99.
- C. K. BROWN and G. WILKINSON, *J. Chem. Soc. (A)* 1970, 2753.
- D. EVANS, J. A. OSBORN, and G. WILKINSON, *J. Chem. Soc. (A)* 1968, 3133.
- A. MCKENZIE, E. M. LUIS, and A. G. MITCHELL, *Chem. Ber.* 65 (1932) 798.
- A. STEFANI, G. CONSIGLIO, C. BOTTEGHI, and P. PINO, in preparation.
- C. L. ARCUS and J. KENION, *J. Chem. Soc.* 1939, 916.
- D. J. CRAM, *J. Amer. Chem. Soc.* 74 (1952) 2137.
- L. LARDICCI, R. MENICAGLI, and P. SALVADORI, *Gazz. Chim. Ital.* 98 (1968) 738.
- K. B. WIBERG and T. W. HUTTON, *J. Amer. Chem. Soc.* 78 (1956) 1640.
- D. J. CRAM and P. HABERFIELD, *J. Amer. Chem. Soc.* 83 (1961) 2354.

CHRISTIAN SALOMON, GIAMBATTISTA CONSIGLIO,
CARLO BOTTEGHI, and PIERO PINO
Technisch-Chemisches Laboratorium der
Eidgenössischen Technischen Hochschule, Zürich