

105. Über 9 β , 10 α -Steroide

1. Mitteilung

Herstellung und Eigenschaften von 6-Halogen-9 β , 10 α -androstan-Derivaten

von H. Els, G. Englert, M. Müller und A. Fürst

(12. IV. 65)

In den letzten Jahren wurde die Synthese verschiedener 9 β , 10 α -Analoga von Steroid-Hormonen natürlicher (9 α , 10 β) Konfiguration beschrieben [1] [2] [3]. Die Tatsache, dass mehrere Verbindungen der 9 β , 10 α -Reihe (gelegentlich auch *retro*-Steroide genannt) interessante *biologische Aktivität* zeigen [4], hat uns bewogen, weitere Vertreter dieser Klasse herzustellen. In dieser Mitteilung berichten wir nun über die Synthese von 6-Halogen-9 β , 10 α -androstan-Derivaten.

Zur Herstellung unserer Verbindungen konnten im allgemeinen Methoden herangezogen werden, die sich in der Chemie der natürlich konfigurierten Steroide bewährt hatten. Die 4⁴-3-Ketone Ia¹⁾, Ib¹⁾ und Ic [2] liessen sich durch Umsetzung mit Isopropenylacetat [5] in die 17-Acetoxy-3-enolacetate IIIa, IIIb und IIIc überführen. Auch der Weg über die 17-Acetyl-Derivate IIa, IIb und IIc, die sich aus den Alkoholen Ia, Ib und Ic mit Pyridin-Acetanhydrid leicht bereiten liessen, und nachfolgende Behandlung mit Isopropenylacetat erwies sich für die Herstellung von IIIa, IIIb und IIIc als gangbar.

Chlorierung von IIIa, IIIb und IIIc in Äther-Essigsäure in Gegenwart von Kaliumacetat [6] führte in 60–70-proz. Ausbeute zu den 6 β -Chlor-3-keto-4⁴-9 β , 10 α -Derivaten IVa, IVb und IVc. Die *äquatoriale* 6 β -Lage des Chloratoms ergibt sich einerseits aus der Stabilität der letzteren Verbindungen und andererseits aus ihren NMR.- bzw. UV.-Spektren.

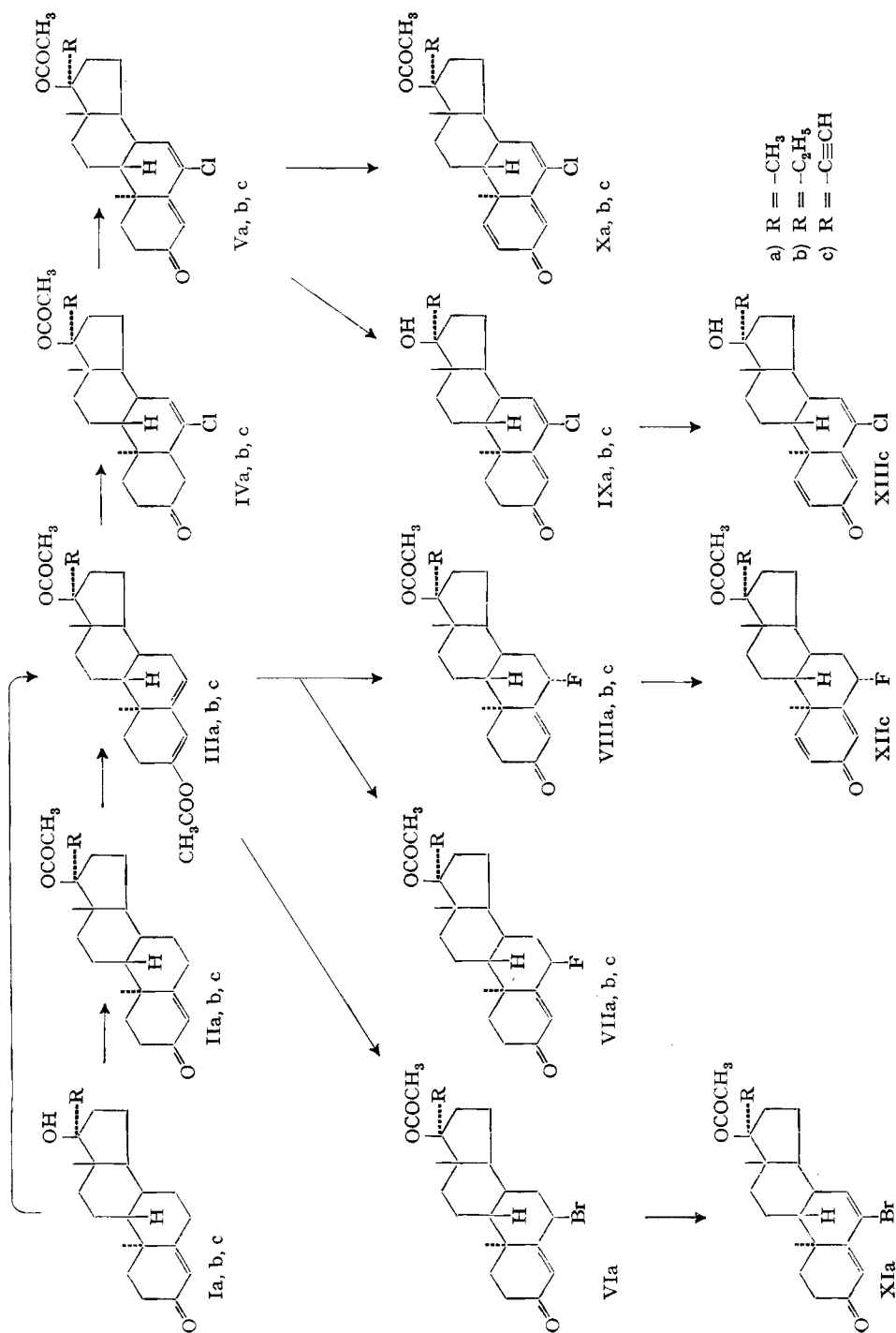
Bei der Umsetzung von IIIa mit Dichloramin T [7] entstand ein Gemisch von IVa mit seinem axialen 6 α -Chlor-Epimeren (nachgewiesen im Dünnschichtchromatogramm), welches sich in Lösungen ausserordentlich leicht zu IVa isomerisiert²⁾.

Wurde IIIa in Äther-Essigsäure-Wasser in Gegenwart von Kaliumacetat bromiert, erhielt man die 6 β -Brom-Verbindung VIa. Andererseits lieferte IIIa mit N-Bromsuccinimid ein Gemisch von VIa (Hauptprodukt) und dem instabilen 6 α -Brom-Derivat als Nebenprodukt. Auch in diesem Falle liess sich das instabile Epimere im Reaktionsgemisch plattenchromatographisch nachweisen²⁾.

Die Einführung des Fluoratoms konnte durch Umsetzung der Enolacetate IIIa, IIIb und IIIc mit Perchlorylfluorid in Dioxan-Wasser, bzw. in Aceton-Alkohol, in Gegenwart von Kaliumacetat erreicht werden [9]. Dabei entstand ein Gemisch der

¹⁾ Die Herstellung dieser Verbindungen ist im experimentellen Teil beschrieben.

²⁾ Die Isolierung und physikalisch-chemische Charakterisierung zweier instabiler 3-Keto-6 α -halogen-4⁴-9 β , 10 α -pregnen-Derivate gelang WESTERHOF, HARTOG & HALKES [8]. Wir danken für die Überlassung des Manuskriptes dieser Publikation.



stereoisomeren 6α - und 6β -Fluor- Δ^4 -3-ketone im Verhältnis 2:1, neben wenig 6-Hydroxy-Verbindungen, die wir nicht isoliert haben³⁾.

Die äquatorialen 6β -Fluor-Derivate VIIa, VIIb und VIIc sind auf der Kieselgelplatte polarer als ihre 6α -Fluor-Isomeren VIIa, VIIb und VIIc. Dementsprechend liessen sich die Epimerenpaare durch Säulenchromatographie präparativ auftrennen. Durch Salzsäure in Äthanol oder Dioxan konnten die 6α -Fluor-Verbindungen VIII in die stabilen 6β -Fluor-Isomeren VII umgewandelt werden. Neben dieser Isomerisierung bildet das spektroskopische Verhalten der 6-Halogen-Verbindungen, das in den folgenden Abschnitten eingehender besprochen wird, den Beweis für die Konfigurationszuteilung.

Die beobachteten Verschiebungen des UV.-Absorptionsmaximums der stabilen 6β -Halogen- $9\beta,10\alpha$ -Verbindungen gegen kürzere Wellenlängen entsprechen ziemlich genau den in der normalen Steroid-Reihe beobachteten Werten [10]: λ_{max} nm (ϵ): IIa (Grundkörper): 240 (16300); IVa: 235 (15300); IVb: 235 (15000); IVc: 234 (16000). Bei der 6β -Brom-Verbindung VIa kommt noch eine Erniedrigung der Extinktion hinzu: λ_{max} 236 nm ($\epsilon = 12800$).

Die Tabelle I zeigt, dass in der Fluor-Reihe die 6α -(axialen)-Fluor-Verbindungen zusätzlich zur etwas stärkeren Verschiebung des Maximums gegen kürzere Wellen durchwegs eine niedrigere Extinktion aufweisen als die stabileren β -Epimere.

Tabelle I. UV.-Absorption von 3-Keto-6-fluor- Δ^4 - $9\beta,10\alpha$ -androgen-Derivaten

Nr.	IIa	VIIa	VIIb	VIIc	VIIIa	VIIIb	VIIIc
6-F	—	β	β	β	α	α	α
λ_{max} nm	240	233	234	235	230	233	233
ϵ	16300	16800	16400	16600	13300	13200	13400

In der Tabelle II haben wir die chemischen Verschiebungen der charakteristischen NMR.-Signale einiger 6-Halogen-3-keto- Δ^4 - $9\beta,10\alpha$ -Steroide, sowie der weiter unten beschriebenen $\Delta^{4,6}$ - und $\Delta^{1,4,6}$ -3-Keto-6-halogen-Verbindungen zusammengestellt.

Der erste Abschnitt behandelt die 6β -(äquatorial)-substituierten Verbindungen, bei denen das Signal des axialen H_6 -Protons erwartungsgemäss eine grössere Halbwertsbreite (20–22 Hz) aufweist. Es besteht in allen Fällen aus zwei getrennten, verwaschten Maxima, deren Abstand von 12–13 Hz in erster Näherung der *diaxialen Kopplung* $J_{6,7}$ entspricht. Die Kopplung mit dem äquatorialen H_7 kann wegen der weiteren Aufspaltung mit $J_{4,6}$ sowie eventuell wegen virtueller Kopplung mit H_8 [11] nicht mehr aufgelöst werden. Das H_6 -Signal der 6β -Fluor-Verbindungen VIIa, VIIb und VIIc ist, wie in der normalen Reihe [12], zusätzlich durch Spinkopplung mit dem Fluorkern aufgespalten ($J_{6,F} = 50 \pm 1$ Hz).

Die Kopplung $J_{4,6}$ lässt sich aus der Dublettaufspaltung des H_4 -Signals zu $1,5 \pm 0,2$ Hz bestimmen. Dieser Wert ist typisch für eine allylische Kopplung mit ungefähr paralleler Anordnung der C–H-Bindung bezüglich der Symmetrieachse der benachbarten π -Orbitale [13] und bestätigt somit zusätzlich die äquatoriale Anordnung der 6-Substituenten. Bei den Verbindungen VIIa, VIIb und VIIc geht dies ferner auch aus

³⁾ In ihrer Arbeit haben WESTERHOF, HARTOG & HALKES [8] solche Produkte isoliert; vgl. Fussnote ²⁾.

Tabelle II. Chemische Verschiebungen (in ppm; Tetramethylsilan = 0) und Spinkopplungskonstanten (in Hz) von Δ^4 , $\Delta^{1,4}$, $\Delta^{4,6}$, und $\Delta^{1,4,6}$ -3-Keto-6-halogen-9 β , 10 α -Steroiden

Olefinische und C-6-Protonen									
Verbindung	H ₁	H ₂	H ₄	H ₆	H ₇	18-Me	19-Me	OAc	Sonstige
6-äquatoriale Substituenten	IVa	—	—	6,32 (d) ¹⁾	4,78	—	1,37	1,98	20-Me: 1,47
	IVb	—	—	6,32 (d) ¹⁾	4,77	—	1,37	2,01	—
	IVc	—	—	6,34 (d) ¹⁾	4,80	—	1,42	2,04	≡CH: 2,64
	VIa	—	—	6,32 (d) ¹⁾	5,00	—	1,36	1,98	20-Me: 1,47
	VIIa	—	—	6,06	5,22 ²⁾	—	1,38	1,98	20-Me: 1,47
	VIIb	—	—	6,05	5,18 ²⁾	—	1,37	2,01	—
	VIIc	—	—	6,07	5,25 ²⁾	—	1,40	2,05	≡CH: 2,63
	VIIIa	—	—	5,87 (d) ⁵⁾	5,03 ²⁾	—	1,46	1,975	20-Me: 1,46
6-axiale Substituenten	VIIIb	—	—	5,87 (d) ⁵⁾	5,02 ²⁾	—	1,47	2,00	—
	VIIIc	—	—	5,91 (d) ⁵⁾	5,07 ²⁾	—	1,52	2,05	≡CH: 2,63
	XIc	7,20 (d) ³⁾	6,17 (q) ⁴⁾	6,20 (q) ⁵⁾	5,22 ²⁾	—	1,51	2,05	≡CH: 2,615
	IXa	—	—	6,31 (s)	—	—	1,32	—	20-Me: 1,325
$\Delta^{1,4,6}$ - und $\Delta^{4,6}$ -Verbindungen	IXb	—	—	6,31 (s)	—	—	1,32	—	—
	IXc	—	—	6,31 (s)	—	—	1,33	—	≡CH: 2,57
	Va	—	—	6,35 (s)	—	—	1,33	1,98	20-Me: 1,43
	Vb	—	—	6,32 (s)	—	—	1,32	2,02	—
	Vc	—	—	6,35 (s)	—	—	1,35	2,06	≡CH: 2,61
	XIa	—	—	6,30 (s)	—	—	1,32	1,97	20-Me: 1,42
	Xa	7,32 (d) ³⁾	6,28 (q) ⁴⁾	6,58 (d)	—	—	1,40	2,00	20-Me: 1,45
	Xc	7,33 (d) ³⁾	6,28 (q) ⁴⁾	6,60 (d)	—	—	1,43	2,06	≡CH: 2,63
	XIIIc	7,34 (d) ³⁾	6,30 (q) ⁴⁾	6,61 (d)	—	—	1,42	—	≡CH: 2,61
	IXa	—	—	6,31 (s)	—	—	1,32	—	20-Me: 1,325
	IXb	—	—	6,31 (s)	—	—	1,32	—	—
	IXc	—	—	6,31 (s)	—	—	1,33	—	≡CH: 2,57

Erklärungen: (s) = Singlett (d) = Dublett (q) = Quartett

¹⁾ $J_{4,6} = 1,5 \pm 0,2$ Hz; ²⁾ $J_{6,F} = 50 \pm 1$ Hz; ³⁾ $J_{1,2} = 10$ Hz; ⁴⁾ $J_{2,4} = 1,6 \pm 0,2$ Hz; ⁵⁾ $J_{4,F} = 4,3 \pm 0,2$ Hz; ⁶⁾ $J_{7,8} = 5,1 \pm 0,3$ Hz

dem Befund hervor, wonach die allylische Kopplung $J_{4,F}$ weniger als 2 Hz beträgt [12], da das nicht mehr auflösbare H_4 -Signal nur eine Halbwertsbreite von etwa 4 Hz besitzt. Ausserdem bewirken die äquatorialen 6-Substituenten in der $9\beta, 10\alpha$ -Reihe, wie dies bei den normalen Steroiden bekannt ist [14], erwartungsgemäss nur geringe Verschiebungen der 18- und 19-Methyl-Signale [15], während ihr Einfluss auf die Lage der H_4 -Signale deutlich merkbar wird [16].

Im zweiten Abschnitt der Tabelle II sind die chemischen Verschiebungen für die 6-axialen Fluor-Substituenten zusammengestellt. Auch hier beobachtet man eine $J_{6,F}$ -Kopplung von 50 ± 1 Hz, doch weisen jetzt die H_6 -Signale erwartungsgemäss nur noch eine Halbwertsbreite von etwa 6–7 Hz auf. Entsprechend ist die Spinkopplung der Protonen in 6- und 4-Stellung reduziert, dagegen die Kopplung des 4-Protons mit dem axialen 6-Fluor-Atom auf $4,2 \pm 0,2$ Hz erhöht, wie dies wiederum in Analogie zur normalen Reihe aus der Anordnung der C–F-Bindung bezüglich der π -Elektronen der $\Delta^{4,6}$ -Bindung zu erklären ist. Dass es sich bei diesen Verbindungen tatsächlich um α -Fluor-Derivate handelt, folgt eindeutig aus der Tatsache, dass der Substituenteneinfluss auf das 19-Methyl-Signal von 0,117 ppm [15] in der erwarteten Grössenordnung für eine derartige gegenseitige Anordnung von Substituent und Methylgruppe liegt [14].

Im dritten Abschnitt sind die Daten für die $\Delta^{4,6}$ - bzw. $\Delta^{1,4,6}$ -Verbindungen aufgeführt. Hier sei ergänzend noch die Aufspaltung des H_7 -Signals von $J_{7,8} = 5 \pm 0,3$ Hz angeführt.

Die in Tabelle II vorgenommene Zuordnung der 19- und 20-Methyl-Signale ergibt sich zwanglos aus dem Vergleich der Verschiebungen bei ähnlichen Verbindungen sowie aus der Additivität der Substituenteneinflüsse [15].

Zur Untersuchung des Einflusses von strukturellen Veränderungen auf die biologische Wirkung, haben wir noch einige 6-Halogen-Derivate mit mehreren Doppelbindungen hergestellt.

Die Verbindung Va konnte durch Dehydrierung von IVa mit Dichlor-dicyanbenzochinon (DDQ) in Dioxan-HCl [17] bereitet werden. Besser erwies sich der Weg über die $\Delta^{3,5}$ -3-Enoläther von IVa, IVb, IVc und VIa und deren Oxydation (Dehydrierung) mit Braunstein [18] zu den entsprechenden $\Delta^{4,6}$ -3-Ketonen Va, Vb, Vc und XIa⁴).

Weitere Dehydrierung von Va, Vb, Vc und IXc mit DDQ in neutralem [19] oder schwach saurem Milieu [20] lieferte die drei Doppelbindungen enthaltenden Präparate Xa, Xb, Xc und XIIIc.

Die sonst nur schwer verseifbare Acetylgruppe in Va, Vb und Vc konnte mit $LiAlH_4$ in der Kälte reduktiv entfernt werden; nach Rückoxydation der dabei entstandenen 3-Hydroxy-Gruppe erhielt man IXa, IXb und IXc.

Schliesslich sei erwähnt, dass sich die 6 α -Fluor-Verbindung VIIIc mit DDQ in Dioxan [19], allerdings in mässiger Ausbeute, in das $\Delta^{1,4}$ -3-Keton XIIc überführen liess.

Für die Mikroanalysen (Dr. A. DIRSCHERL), Bestimmung der ORD.-Spektren (Dr. F. BURKHARDT), der IR.-Spektren (Dr. L. CHOPARD), der UV.-Spektren (Dr. J. WÜRSCH), und für die Durchführung einzelner Dünnschichtchromatogramme (Dr. P. SOMMER) möchten wir unseren Dank aussprechen.

⁴) Über weitere Synthesen von 6-Chlor-3-keto- $\Delta^{4,6}$ - $9\beta, 10\alpha$ -Steroiden werden wir später berichten.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden in einer im Vakuum zugeschmolzenen Kapillare bestimmt und sind korrigiert. Die UV.-Spektren wurden in C_2H_5OH -Lösung, die IR.-Spektren in KBr aufgenommen. Die Messung der spezifischen Drehungen und der Rotationsdispersionspektren erfolgte in 0,1-proz. Lösung in Dioxan (min = Minimum, max = Maximum, s = Schulter).

Die NMR.-Spektren wurden auf einem Varian A-60 Spektrometer in Deuteriochloroform-Lösung mit 1–2% Tetramethylsilan (TMS) als internem Standard aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm (TMS = 0) angegeben. Die Spinkopplungen wurden direkt aus den Linienaufspaltungen (sog. first-order-Analyse) entnommen.

Für die Chromatogramme benutzten wir Kieselgel (MERCK), Korngrösse 0,02–0,5 mm, und neutrales Aluminiumoxid der Firma CAMAG AG., Muttenz.

1. *3-Pyrrolidino-9 β ,10 α -androsta-3,5-dien-17-on*. 50 g 9 β ,10 α -Androst-4-en-3,17-dion [2] wurden in 500 ml abs. Methanol gelöst und nach Zugabe von 27 ml Pyrrolidin unter Stickstoff 10 Min. zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung liess man auf -25° abkühlen und 10 Std. bei dieser Temperatur stehen. Die Kristalle wurden abfiltriert (53 g) und zur Analyse aus Methanol umkristallisiert. Smp. 123–125 $^\circ$.

$C_{23}H_{33}ON$ (339,49) Ber. C 81,36 H 9,80 N 4,13% Gef. C 81,15 H 9,80 N 4,18%

$[\alpha]_{589}^{25} = +241^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(270)} = -2000^\circ$, $\alpha_{(314)} = +8900^\circ$ (max), $\alpha_{(370)} = +1210^\circ$. – UV.-Spektrum: λ_{max} 281 nm ($\epsilon = 21200$). IR.-Spektrum: Banden bei 2840, 2816, 1237, 1619, 1597 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: 18- $CH_3 = 0,950$, 19- $CH_3 = 0,975$, $H_4 = 4,83$ ppm.

2. *17 β -Hydroxy-17 α -methyl-9 β ,10 α -androst-4-en-3-on (Ia)*. Zu 1,2 l einer ca. 1,2 M Lösung von Lithiummethyl in Äther tropfte man innerhalb 30 Min. eine Lösung von 50 g 3-Pyrrolidino-9 β ,10 α -androsta-3,5-dien-17-on in 250 ml Tetrahydrofuran und 250 ml abs. Äther. Anschliessend wurde über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Dann kühlte man auf $+5^\circ$ ab und gab unter Rühren vorsichtig 700 ml gesättigte NH_4Cl -Lösung zu. Die organischen Lösungsmittel wurden im Vakuum abgedampft und der Rückstand nach Zugabe von 1,4 l Wasser mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte lieferten nach Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen ein braunes Öl, das mit 2,2 l Methanol und 300 ml 2 N Natronlauge 45 Min. auf 50° erwärmt wurde. Nach Abkühlen fügte man 290 ml Eisessig hinzu und verdampfte den grössten Teil des Methanols im Vakuum. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte lieferten nach üblicher Aufarbeitung 48 g Rückstand, der über 1,2 kg Aluminiumoxid (Akt. II, neutral) chromatographiert wurde. Mit Benzol eluierte man 8,5 g eines Gemisches von 9 β ,10 α -Androst-4-en-3,17-dion und 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-9 β ,10 α -androst-4-en-3-on (Ia). Die Äther-Eluate ergaben 35 g reines Ia, Smp. nach Umkristallisation aus Aceton-Hexan 129–130 $^\circ$.

$C_{20}H_{30}O_2$ (302,44) Ber. C 79,42 H 10,00% Gef. C 79,24 H 9,77%

$[\alpha]_{589}^{25} = -159^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(270)} = -4260^\circ$, $\alpha_{(348)} = -190^\circ$, $\alpha_{(376)} = -554^\circ$. – UV.-Spektrum: λ_{max} 241 nm ($\epsilon = 17400$). IR.-Spektrum: Banden bei: 3484, 1653, 1608 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: 18- $CH_3 = 0,934$, 19- $CH_3 = 1,35$ ppm.

3. *17 α -Äthyl-17 β -hydroxy-9 β ,10 α -androst-4-en-3-on (Ib)*. Eine Lösung von 1 g Ic [2] in 125 ml Toluol wurde in Gegenwart von 350 mg 5-proz. Pd/ $CaCO_3$ -Katalysator bei 20° und 730 Torr hydriert. Nach Aufnahme von 94 ml H_2 kam die Hydrierung praktisch zum Stillstand. Der Katalysator wurde abfiltriert und die Hydrierung nach Zugabe von weiteren 500 mg 5-proz. Pd/ $CaCO_3$ -Katalysator weitergeführt. Nach Aufnahme von total 160 ml H_2 wurde die Hydrierung abgebrochen, der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Es wurden 1,05 g farbloses Öl erhalten, das aus Methylenchlorid-Isopropyläther kristallisierte. Nach dreimaliger Kristallisation resultierten 750 mg reines Ib, Smp. 132–134 $^\circ$.

$C_{21}H_{32}O_2$ (316,47) Ber. C 79,70 H 10,18 O 10,12% Gef. C 79,53 H 10,18 O 10,20%

$[\alpha]_{589}^{25} = -157^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(250)} = -7900^\circ$, $\alpha_{(255)} = -8700^\circ$ (min), $\alpha_{(312)} = -1680^\circ$ (s), $\alpha_{(324,326)} = -1130^\circ$ (s), $\alpha_{(336)} = -480^\circ$ (max), $\alpha_{(341)} = -559^\circ$ (min), $\alpha_{(350)} = -201^\circ$ (max), $\alpha_{(358)} = -427^\circ$ (min), $\alpha_{(366)} = -350^\circ$ (max), $\alpha_{(376)} = -519^\circ$ (min), $\alpha_{(700)} = -103^\circ$. – UV.-Spektrum: λ_{max} 241 nm ($\epsilon = 14700$). IR.-Spektrum: Banden bei 3400, 1655, 1613 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: 18- $CH_3 = 0,955$, 19- $CH_3 = 1,252$, $H_4 = 5,76$ ppm.

4. 17 β -Acetoxy-17 α -methyl-9 β ,10 α -androst-4-en-3-on (IIa). Eine Lösung von 5 g Ia in 20 ml Pyridin und 20 ml Essigsäureanhydrid wurde 20 Std. auf 100° erwärmt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum zur Trockne verdampft. Den Rückstand löste man in Benzol und filtrierte die Lösung durch 50 g Al₂O₃ (Akt. II). Aus dem Filtrat isolierte man 5,6 g farblose Kristalle, die nach Umkristallisation aus Aceton-Hexan 4,5 g reines IIa, Smp. 140–141°, lieferten.

C₂₂H₃₂O₃ (344,48) Ber. C 76,70 H 9,36% Gef. C 77,09 H 9,46%

$[\alpha]_{589}^{25} = -142^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(270)} = -3650^\circ$, $\alpha_{(312)} = -1530^\circ$ (s), $\alpha_{(325)} = -1009^\circ$ (s), $\alpha_{(337)} = -429^\circ$ (max), $\alpha_{(342)} = -501^\circ$ (min), $\alpha_{(351)} = -174^\circ$ (max), $\alpha_{(359)} = -385^\circ$ (min), $\alpha_{(368)} = -316^\circ$ (max), $\alpha_{(377)} = -470^\circ$ (min). – UV.-Spektrum: λ_{max} 240 nm ($\epsilon = 16300$). IR.-Spektrum: Banden bei 1725, 1650, 1600, 1246 cm⁻¹. NMR.-Spektrum: 18-CH₃ = 0,92, 19-CH₃ = 1,35, 20-CH₃ = 1,48, H₄ = 5,71 ppm.

5. 17 β -Acetoxy-17 α -äthyl-9 β ,10 α -androst-4-en-3-on (IIb). 3,5 g 17 α -Äthyl-17 β -hydroxy-9 β ,10 α -androst-4-en-3-on (Ib) wurden in 70 ml Pyridin gelöst und nach Zugabe von 40 ml Acetanhydrid 30 Std. auf 100° erhitzt. Das durch übliche Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt (3,8 g) wurde auf 170 g Kieselgel chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol (1:2) konnten 1,4 g einheitliches Produkt eluiert werden. Die Verbindung IIb schmolz nach zweimaligem Umlösen aus Aceton-Hexan bei 188–189°.

C₂₃H₃₄O₃ (358,50) Ber. C 77,05 H 9,56 O 13,39% Gef. C 76,72 H 9,50 O 13,33%

$[\alpha]_{589}^{25} = -152^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(270)} = -3700^\circ$, $\alpha_{(325)} = -1110^\circ$ (s), $\alpha_{(342)} = -580^\circ$ (min), $\alpha_{(350)} = -346^\circ$ (max), $\alpha_{(358)} = -435^\circ$ (min), $\alpha_{(364)} = -387^\circ$ (max), $\alpha_{(376)} = -527^\circ$. – UV.-Spektrum: λ_{max} 239 nm ($\epsilon = 17300$). IR.-Spektrum: Banden bei 1727, 1667, 1610, 1248 cm⁻¹. NMR.-Spektrum: 18-CH₃ = 0,89, 19-CH₃ = 1,35, H₄ = 5,75 ppm.

6. 17 α -Äthinyl-17 β -acetoxy-9 β ,10 α -androst-4-en-3-on (IIc). 31,25 g Ic [2] wurden in 155 ml Acetanhydrid und 155 ml Pyridin gelöst, dann unter Stickstoffbegasung bei 100° und Lichtausschluss 20 Std. gerührt. Anschliessend wurde im Vakuum eingeeengt und noch dreimal mit 200 ml Benzol abgedampft. Man erhielt 40,2 g dunkles Öl, das in Benzol über 350 g Al₂O₃ (neutral, Akt. II) filtriert wurde. Nach dem Eindampfen erhielt man 31,2 g gelbliche Kristalle, die aus Methylchlorid-Isopropyläther umkristallisiert wurden. Ausbeute: 27,8 g reines IIc, Smp. 180–183°.

C₂₃H₃₀O₃ (354,47) Ber. C 77,93 H 8,53 O 13,54% Gef. C 77,61 H 8,62 O 13,56%

$[\alpha]_{589}^{25} = -192^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(250)} = -7100^\circ$, $\alpha_{(254)} = -8900^\circ$ (min), $\alpha_{(300)} = -2200^\circ$ (s), $\alpha_{(312)} = -1780^\circ$ (s), $\alpha_{(325)} = -1220^\circ$ (s), $\alpha_{(336)} = -620^\circ$ (max), $\alpha_{(341)} = -743^\circ$ (min), $\alpha_{(351)} = -392^\circ$ (max), $\alpha_{(358)} = -583^\circ$ (min), $\alpha_{(501)} = -501^\circ$ (max), $\alpha_{(376)} = -638^\circ$ (min), $\alpha_{(700)} = -127^\circ$. – UV.-Spektrum: λ_{max} 240 nm ($\epsilon = 16700$). IR.-Spektrum: Banden bei 3245, 2115, 1750, 1665, 1614, 1249, 1221 cm⁻¹. NMR.-Spektrum: 18-CH₃ = 0,94, 19-CH₃ = 1,37, -C $\equiv$ CH = 2,62, H₄ = 5,71 ppm.

7. 3,17 β -Diacetoxy-17 α -methyl-9 β ,10 α -androsta-3,5-dien (IIIa). – a) 10 g Ia und 1 g *p*-Toluolsulfonsäure wurden in 400 ml abs. Benzol gelöst. Nach dem Abdestillieren von 60 ml Benzol tropfte man während 4 Std. ein Gemisch von 100 ml Isopropenylacetat und 100 ml Benzol zu, während gleichzeitig 400 ml Benzol über eine VIGREUX-Kolonne unter Stickstoff abdestilliert wurden. Zur Aufarbeitung kühlte man auf 25° ab, verdünnte die Reaktionslösung mit 200 ml Äther und gab unter Rühren 0,6 ml Pyridin zu. Der entstandene Niederschlag wurde nach 15 Min. filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne verdampft. Den Rückstand löste man in abs. Benzol und filtrierte die Lösung durch eine Säule von Kieselgel. Nach dem Eindampfen unterhalb 40° im Vakuum erhielt man 11 g fast weisse Kristalle vom Smp. 115–120°. Zur Analyse wurde dreimal aus Isopropyläther umkristallisiert. Smp. 128–130°.

C₂₄H₃₄O₄ (386,51) Ber. C 74,58 H 8,87% Gef. C 74,34 H 8,99%

$[\alpha]_{589}^{25} = +43,2^\circ$. UV.-Spektrum: λ_{max} 235 nm ($\epsilon = 19000$). IR.-Spektrum: Banden bei 1748, 1724, 1667, 1642, 1217 cm⁻¹.

b) Nach der oben beschriebenen Methode wird IIIa auch aus IIa erhalten.

8. 3,17 β -Diacetoxy-17 α -äthyl-9 β ,10 α -androsta-3,5-dien (IIIb) aus Ib. 15,5 g Ib wurden zusammen mit 1,5 g *p*-Toluolsulfonsäure in 600 ml Benzol gelöst und wie unter 7. mit einer Lösung von 155 ml Isopropenylacetat in 310 ml Benzol umgesetzt. Anschliessend wurde mit 310 ml Äther und 0,9 ml Pyridin versetzt und analog 7. aufgearbeitet. Es wurden 19,7 g Öl erhalten, das über 200 ml Kieselgel gereinigt wurde. Laufmittel: Benzol, 50-ml-Fractionen. Fractionen 5–17 ent-

hielten 16,23 g plattenchromatographisch einheitliches Material, das als dickflüssiges Öl anfiel. Aus dem UV.-Spektrum ($\lambda_{\max}$ 234 nm, $\epsilon = 18100$) errechnet sich ein Gehalt von 95% an IIIb. Das Produkt wurde nicht weiter gereinigt, sondern direkt umgesetzt.

9. 3,17 β -Diacetoxy-17 α -äthynyl-9 β ,10 α -androsta-3,5-dien (IIIc). 28 g Ic [2] und 3 g *p*-Toluolsulfonsäure wurden in 1,2 l Benzol gelöst und wie unter 7. mit 300 ml Isopropenylacetat in 600 ml Benzol umgesetzt. Nach analoger Aufarbeitung wurden 28 g plattenchromatographisch einheitliche Kristalle, Smp. 143–147°, erhalten. Aus dem UV.-Spektrum ($\lambda_{\max}$ 235 nm, $\epsilon = 18500$) errechnet sich ein Reinheitsgrad von 97%. Das Material wurde nicht weiter gereinigt, sondern direkt umgesetzt.

10. 6 β -Chlor-17 β -acetoxy-17 α -methyl-9 β ,10 α -androsta-4-en-3-on (IVa). Zu einer Lösung von 43 g Enolacetat IIIa in 600 ml Äther gab man unter Rühren und Stickstoffbegasung bei –5° eine Lösung von 84 g Kaliumacetat in 1,8 l 85-proz. Essigsäure innerhalb 15 Min. zu. Dann wurde eine Lösung von 9,35 g Chlor in 300 ml Eisessig innerhalb 10 Min. zuge tropft. Man rührte noch 10 Min. bei –5° und goss dann auf 6 l Eiswasser. Dann wurde dreimal mit je 1 l Äther extrahiert, nacheinander mit gesättigter Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne verdampft. Das Rohprodukt (45 g) ergab aus Methylenchlorid-Isopropyläther 19 g Kristalle, Smp. 168–170°. Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal umkristallisiert: Smp. 171–172°.

$C_{22}H_{31}O_3Cl$ (378,92) Ber. C 69,74 H 8,24 Cl 9,36% Gef. C 69,78 H 8,07 Cl 9,41%

$[\alpha]_{589}^{25} = -90,6^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(270)} = -2380^\circ$, $\alpha_{(355)} = 0^\circ$ (max), $\alpha_{(382)} = -281^\circ$ (min). – UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}$ 235 nm ($\epsilon = 15300$). IR.-Spektrum: Banden bei 1715, 1669, 1616, 1261 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: siehe Tabelle II.

11. 6 β -Brom-17 β -acetoxy-17 α -methyl-9 β ,10 α -androsta-4-en-3-on (VIa). Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1,93 g IIIa in 30 ml Äther tropfte man nacheinander eine Lösung von 3,7 g Kaliumacetat in 80 ml 85-proz. Essigsäure und unter gutem Rühren eine Lösung von 0,23 ml Brom in 11 ml Eisessig. Nach 10 Min. weiterem Rühren wurde auf Eiswasser gegossen und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt lieferte nach üblicher Aufarbeitung 1,9 g Rohkristallisat, das nach zweimaligem Umlösen aus Aceton-Isopropyläther 1,1 g reines VIa ergab. Smp. 129–130°.

$C_{22}H_{31}O_3Br$ (423,39) Ber. C 62,40 H 7,38 Br 18,88% Gef. C 62,32 H 7,46 Br 19,00%

$[\alpha]_{589}^{25} = -86^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(280)} = -2180^\circ$, $\alpha_{(354)} = +20^\circ$ (max), $\alpha_{(385)} = -396^\circ$ (min). – UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}$ 236 nm ($\epsilon = 12800$). IR.-Spektrum: Banden bei 1718, 1669, 1616, 1443 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: siehe Tabelle II.

12. 6 β -Fluor- und 6 α -Fluor-17 β -acetoxy-17 α -methyl-9 β ,10 α -androsta-4-en-3-on (VIIa) und (VIIIa). 5 g rohes IIIa (Smp. 115–120°) wurden in 125 ml Aceton gelöst und mit 2,7 g wasserfreiem Kaliumacetat in 75 ml Äthan versetzt. Unter ständigem Rühren und Stickstoffbegasung wurde auf 0° gekühlt und während 6½ Std. Perchlorylfluorid⁵⁾ in mässigem Strome eingeleitet. Durch einstündiges Durchblasen von Stickstoff wurde das überschüssige Perchlorylfluorid aus der Lösung entfernt und nach Zugabe von 1 l Essigester wurde zuerst mit Wasser, dann zweimal mit 500 ml gesättigter Hydrogencarbonatlösung und schliesslich zweimal mit Wasser kalt ausgezogen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Es resultierten 5,53 g braunes Öl, das an 680 ml Kieselgel mit Benzol-Aceton, 19:1, chromatographiert wurde (10-ml-Fractionen). Fractionen 82–135 enthielten 1,93 g plattenchromatographisch einheitliches Material. Durch Kristallisation aus Methylenchlorid-Hexan wurden 950 mg VIIa erhalten. Für die Analyse wurde noch zweimal aus den gleichen Lösungsmitteln umkristallisiert. Smp. 114–116°.

$C_{22}H_{31}O_3F$ (362,47) Ber. C 72,89 H 8,62 F 5,24% Gef. C 72,44 H 8,67 F 4,88%

$[\alpha]_{589}^{25} = -59^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(265)} = -1275^\circ$, $\alpha_{(350)} = -31^\circ$ (s), $\alpha_{(363)} = +113^\circ$ (max), $\alpha_{(377)} = +14^\circ$ (s), $\alpha_{(394)} = -126^\circ$ (min), $\alpha_{(700)} = -42^\circ$. – UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}$ 230 nm ($\epsilon = 13300$). IR.-Spektrum: Banden bei 1724, 1675, 1621, 1255 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: siehe Tabelle II.

Fractionen 153–171 enthielten 580 mg VIIa. Das Produkt wurde durch Kristallisation aus Methylenchlorid-Isopropyläther gereinigt. Smp. 168–170°.

$C_{22}H_{31}O_3F$ (362,47) Ber. C 72,89 H 8,62 F 5,24% Gef. C 72,78 H 8,69 F 4,89%

⁵⁾ Zur Entfernung von HCl mit 4N NaOH gewaschen und über fester NaOH getrocknet.

$[\alpha]_{589}^{25} = -119^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(250)} = -7500^\circ$, $\alpha_{(355)} = -159^\circ$ (max), $\alpha_{(364)} = -290^\circ$ (min), $\alpha_{(370)} = -268^\circ$ (max), $\alpha_{(384)} = -403^\circ$ (min), $\alpha_{(700)} = -84^\circ$. – UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}$ 233 nm ($\epsilon = 16800$). IR.-Spektrum: Banden bei 1724, 1669, 1621, 1264 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: siehe Tabelle II.

Isomerisierung von VIIa: In die Lösung von 10 mg VIIa in 3 ml Chloroform wurde während 5 Min. HCl-Gas eingeleitet. Die Reaktionslösung wurde bei 20° stehengelassen und die Isomerisierung plattenschromatographisch verfolgt. Nach ca. 3 Std. konnte auf der Platte neben VIIa nur noch wenig VIIIa (Ausgangsmaterial) identifiziert werden. Daneben entstanden noch ganz geringe Mengen nicht weiter charakterisierter Verbindungen.

13. 6 β -Chlor-17 β -acetoxy-17 α -äthyl-9 β ,10 α -androst-4-en-3-on (IVb). 11 g rohes, öliges Enolacetat IIb ($\lambda_{\max}$ 234 nm, $\epsilon = 14000$) wurden nach der unter 10. beschriebenen Methode bei 0° chloriert. Das durch analoge Aufarbeitung erhaltene Produkt wurde an Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 4,2 g einheitliches IVb, das nach Umkristallisation aus Aceton-Hexan konstant bei $159\text{--}161^\circ$ schmolz.

$\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{Cl}$ (392,94) Ber. C 70,29 H 8,46 Cl 9,02% Gef. C 70,57 H 8,32 Cl 8,95%

$[\alpha]_{589}^{25} = -103^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(270)} = -2710^\circ$, $\alpha_{(356)} = -50^\circ$ (max), $\alpha_{(385)} = -322^\circ$ (min). – UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}$ 235 nm ($\epsilon = 15000$). IR.-Spektrum: Banden bei 1718, 1667, 1618, 1252 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: siehe Tabelle II.

14. 6 β -Fluor- und 6 α -Fluor-17 β -acetoxy-17 α -äthyl-9 β ,10 α -androst-4-en-3-on (VIIb) und (VIIIb). 16,2 g rohes IIb wurden in einer Lösung von 8,1 g wasserfreiem Kaliumacetat in 375 ml Aceton und 225 ml Äthanol wie unter 12. 7 Std. mit Perchlorylfluorid behandelt. Nach analoger Aufarbeitung wurden 16,1 g Rohprodukt erhalten, das an 200 ml Kieselgel mit Methylenchlorid-Aceton, 19:1, fraktioniert wurde (25-ml-Fractionen). Die Fractionen 11–40 enthielten das Gemisch von VIIb und VIIIb (11,91 g). Dieses Gemisch wurde an 400 ml Kieselgel mit Methylenchlorid chromatographiert (25-ml-Fractionen). Die Fractionen 166–260 enthielten 3,65 g fast reines VIIb. Dieses Produkt wurde zur weiteren Reinigung mehrmals aus Isopropyläther kristallisiert. Ausbeute: 1,71g; Smp. $152\text{--}153^\circ$.

$\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{F}$ (376,49) Ber. C 73,40 H 8,81 F 5,04% Gef. C 74,19 H 9,26 F 4,82%

$[\alpha]_{589}^{25} = -72^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(265)} = -1580^\circ$, $\alpha_{(313)} = -937^\circ$ (s), $\alpha_{(323)} = -785^\circ$ (s), $\alpha_{(352)} = -117^\circ$ (s), $\alpha_{(363)} = +29^\circ$ (max), $\alpha_{(374)} = -53^\circ$ (min), $\alpha_{(377)} = -48^\circ$ (max), $\alpha_{(392-398)} = -166^\circ$ (min), $\alpha_{(700)} = -52^\circ$. – UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}$ 233 nm ($\epsilon = 13200$). IR.-Spektrum: Banden bei 1727, 1682, 1628, 1261 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: siehe Tabelle II.

Fractionen 261–295 enthielten ein Gemisch von VIIb und VIIIb im Verhältnis von ca. 2:1 und konnten auf der Dünnschichtplatte (Schichtdicke 1 mm) präparativ getrennt werden. Laufmittel: Methylenchlorid – 1% Aceton, Steighöhe 20 cm, sechsfache Entwicklung. Die Zonen wurden in kurzwelligem UV.-Licht angezeichnet, mit dem Spatel von der Platte abgehoben, die Substanz mit Methanol extrahiert und die Produkte aus Methylenchlorid-Isopropyläther kristallisiert. Neben 30 mg VIIIb wurden 70 mg reines VIIb erhalten. Smp. $152\text{--}154^\circ$.

$\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{F}$ (376,49) Ber. C 73,40 H 8,81 F 5,04% Gef. C 73,26 H 8,96 F 4,95%

$[\alpha]_{589}^{25} = -132^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(260)} = -4720^\circ$, $\alpha_{(326)} = -939^\circ$ (s), $\alpha_{(340)} = -423^\circ$ (max), $\alpha_{(344)} = -440^\circ$ (min), $\alpha_{(354)} = -203^\circ$ (max), $\alpha_{(363)} = -313^\circ$ (min), $\alpha_{(370)} = -282^\circ$ (max), $\alpha_{(380)} = -389^\circ$ (min), $\alpha_{(700)} = -92^\circ$. – UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}$ 234 nm ($\epsilon = 16400$). IR.-Spektrum: Banden bei 1720, 1673, 1619, 1266 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: siehe Tabelle II.

Isomerisierung von VIIb: Diese wurde analog dem Versuch unter 14. durchgeführt, wobei dünnsschichtchromatographisch VIIb als Hauptprodukt identifiziert wurde.

15. 6 β -Chlor-17 β -acetoxy-17 α -äthyl-9 β ,10 α -androst-4-en-3-on (IVc). Zu einer Lösung von 42 g IIIc in 420 ml Methylenchlorid wurde bei -5° eine Lösung von 81 g Kaliumacetat in 845 ml 85-proz. Essigsäure gegeben. Darauf wurden 9 g Chlor in 200 ml Eisessig während 5 Min. zutropft und anschließend noch 5 Min. weitergeführt. Die Aufarbeitung wurde analog 10. durchgeführt. Man erhielt 47 g gelbes Öl, das aus Methylenchlorid-Isopropyläther kristallisierte. Ausbeute: 13,1 g reines IVc, Smp. $205\text{--}207^\circ$.

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{Cl}$ (388,92) Ber. C 71,02 H 7,52 Cl 9,12% Gef. C 70,79 H 7,45 Cl 9,59%

$[\alpha]_{589}^{25} = -116^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(265)} = -3670^\circ$, $\alpha_{(342)} = -353^\circ$ (s), $\alpha_{(345)} = -358^\circ$ (s), $\alpha_{(356)} = -118^\circ$ (max), $\alpha_{(365)} = -230^\circ$ (min), $\alpha_{(370)} = -212^\circ$ (max), $\alpha_{(384)} = -344^\circ$ (min), $\alpha_{(700)} = -78^\circ$. – UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}$ 234 nm ($\epsilon = 16000$). IR.-Spektrum: Banden bei 3298, 2108, 1745, 1671, 1618, 1250 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: siehe Tabelle II.

16. 6 β -Fluor- und 6 α -Fluor-17 β -acetoxy-17 α -äthynyl-9 β ,10 α -androst-4-en-3-on (VIIc) und (VIIIc). 21,75 g rohes IIIc wurden in einer Lösung von 10,7 g Kaliumacetat in 670 ml Aceton und 300 ml Äthanol, wie unter 12., 7 $\frac{1}{2}$ Std. mit Perchlorylfluorid behandelt. Nach analoger Aufarbeitung wurden 20,8 g öliges Produkt erhalten. Zwei Ansätze, zusammen mit einem 5,5-g-Ansatz, total 47,7 g Rohprodukt, wurden an 2,6 kg Kieselgel mit Benzol-Aceton (steigende Konzentrationen 1–12%) chromatographiert, 20-ml-Fractionen. Die Fractionen 181–281 enthielten 9,5 g fast reines VIIc; aus Isopropyläther umkristallisiert, Smp. 137,5–140,5°, Ausbeute: 7,4 g.

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{F}$ (372,46) Ber. C 74,14 H 7,85 F 5,10% Gef. C 73,96 H 7,86 F 4,83%

$[\alpha]_{589}^{25} = -101^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(260)} = -2580^\circ$, $\alpha_{(353)} = -199^\circ$ (s), $\alpha_{(364)} = -59^\circ$ (max), $\alpha_{(375)} = -137^\circ$ (s), $\alpha_{(395-398)} = -243^\circ$ (min), $\alpha_{(700)} = -64^\circ$. – UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}$ 233 nm ($\epsilon = 13400$). IR.-Spektrum: Banden bei 3268, 2101, 1748, 1669, 1618, 1218 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: siehe Tabelle II.

Fractionen 324–420 enthielten 5,9 g plattenschromatographisch reines VIIc. Kristallisation aus Methylenchlorid-Isopropyläther gab 3,8 g. Smp. 208°.

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{F}$ (372,46) Ber. C 74,14 H 7,85 F 5,10% Gef. C 74,29 H 8,05 F 5,06%

$[\alpha]_{589}^{25} = -153^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(270)} = -3470^\circ$, $\alpha_{(330)} = -1050^\circ$ (s), $\alpha_{(340-344)} = -572^\circ$ (s), $\alpha_{(354)} = -310^\circ$ (max), $\alpha_{(362)} = -409^\circ$ (min), $\alpha_{(370)} = -373^\circ$ (max), $\alpha_{(380)} = -475^\circ$ (min), $\alpha_{(700)} = -102^\circ$. – UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}$ 235 nm ($\epsilon = 16600$). IR.-Spektrum: Banden bei 3257, 2092, 1745, 1658, 1618, 1217 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: siehe Tabelle II.

Isomerisierung von VIIIc: Analog Versuch 14. wurde VIIIc in Chloroform mit HCl isomerisiert. Dünnschichtchromatographisch wurde VIIc als Hauptprodukt identifiziert.

17. 6 α -Fluor-17 β -acetoxy-17 α -äthynyl-9 β ,10 α -androst-1,4-dien-3-on (XIIf). 500 mg VIIIc und 430 mg DDQ wurden in 25 ml Benzol gelöst und unter Stickstoff im Dunkeln 20 Std. unter Rückfluss gekocht. Darauf wurden weitere 215 mg DDQ in 10 ml Benzol und nach weiteren 24 Std. nochmals 215 mg DDQ in 10 ml Benzol zugefügt und anschliessend noch 26 Std. unter Rückfluss belassen. Nun gab man 200 mg festes Natriumhydrogencarbonat und 20 ml Dioxan zu und erhitze 1 $\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss⁶⁾. Die Reaktionslösung wurde darauf filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde an 100 ml Kieselgel mit Benzol-Aceton (2–4%) chromatographiert; 5-ml-Fractionen. Die Fractionen 58–88 enthielten 164 mg einheitliches Material. Nach Kristallisation aus Methylenchlorid-Isopropyläther wurden 116 mg reines XIIf erhalten; Smp. 186°.

$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{F}$ (370,45) Ber. C 74,58 H 7,35 F 5,13% Gef. C 74,97 H 7,36 F 5,04%

$[\alpha]_{589}^{25} = -21^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(270)} = +430^\circ$, $\alpha_{(280-281)} = 0^\circ$, $\alpha_{(323)} = -320^\circ$ (min), $\alpha_{(330)} = -310^\circ$ (max), $\alpha_{(333)} = -318^\circ$ (min), $\alpha_{(343-347)} = -231^\circ$ (s), $\alpha_{(360)} = -42^\circ$ (max), $\alpha_{(363)} = -55^\circ$ (min), $\alpha_{(368)} = 0^\circ$, $\alpha_{(374)} = +132^\circ$ (max), $\alpha_{(380-383)} = +88^\circ$ (min), $\alpha_{(390-392)} = +141^\circ$ (max), $\alpha_{(429)} = 0^\circ$, $\alpha_{(550)} = -23^\circ$ (min), $\alpha_{(700)} = -14^\circ$. – UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}$ 242 nm ($\epsilon = 16200$). IR.-Spektrum: Banden bei 3289, 2096, 1733, 1658, 1618, 1238 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: siehe Tabelle II.

18. 6-Chlor-17 β -acetoxy-17 α -methyl-9 β ,10 α -androst-4,6-dien-3-on (Va). – a) Eine Lösung von 28,8 g IVa in 400 ml abs. Dioxan, 27 ml Orthoameisensäure-äthylester und 1,6 g *p*-Toluolsulfonsäure wurde 7 Std. bei 25° im Dunkeln stehengelassen. Diese Lösung wurde dann unter Rühren und zeitweiliger Kühlung bei Zimmertemperatur zu einer Mischung von 1,5 l Eisessig, 120 ml Wasser und 140 g Braunstein während 15 Min. zutropft. Man rührte dann 90 Min. bei 25° und nutschte ab. Der Niederschlag wurde mit Methylenchlorid gut ausgewaschen. Das gelbe Filtrat wurde auf 5 l Eiswasser gegossen und dreimal mit Methylenchlorid-Petroläther, 1:2, extrahiert. Die Extrakte wurden nacheinander mit Wasser, gesättigter Natriumcarbonatlösung und nochmals

⁶⁾ Den Hinweis auf diese Modifikation der Dehydrierung mit DDQ verdanken wir einer privaten Mitteilung von P. WESTERHOF, Philips-Duphar-Forschungslaboratorien, Weesp (Holland).

mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne verdampft. Das Rohprodukt (28 g) wurde auf Silicagel chromatographiert. Mit Äther-Petroläther, 1:1, wurden 21,5 g reines Va eluiert, das nach Umkristallisieren in Aceton-Hexan bei 153–154° schmolz.

$C_{22}H_{29}O_3Cl$ (376,90) Ber. C 70,10 H 7,75 Cl 9,41% Gef. C 70,35 H 7,67 Cl 9,52%

$[\alpha]_{589}^{25} = -388^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(270)} = +10600^\circ$, $\alpha_{(282)} = 0^\circ$, $\alpha_{(300)} = -9660^\circ$ (min), $\alpha_{(346)} = -760^\circ$ (max), $\alpha_{(392)} = -2420^\circ$ (min), $\alpha_{(450)} = -1100^\circ$. – UV.-Spektrum: λ_{max} 286 nm ($\epsilon = 21800$). IR.-Spektrum: Banden bei 1718, 1653, 1608, 1577, 1253 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: siehe Tabelle II.

b) 3,78 g IVa wurden in 50 ml Dioxan, das mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt war, gelöst. Unter Rühren und Stickstoffbegasung gab man innerhalb 3 Min. eine Lösung von 4,18 g DDQ in 80 ml HCl-gesättigtem Dioxan dazu. Es wurde 30 Min. bei 25° gerührt und anschließend auf Eiswasser gegossen. Man extrahierte mit Äther und wusch die Ätherextrakte mit verd. Natronlauge und Wasser. Es wurde mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand auf 120 g neutralem Al_2O_3 (Akt. II) chromatographiert. Mit Benzol-Petroläther, 1:1, konnte 1,0 g reines Va eluiert werden.

19. 6-Brom-17 β -acetoxy-17 α -methyl-9 β ,10 α -androsta-4,6-dien-3-on (XIa). Eine Lösung von 846 mg VIa, 30 mg *p*-Toluolsulfonsäure und 0,6 g Orthoameisensäure-äthylester in 15 ml abs. Dioxan wurde 7 Std. bei 25° im Dunkeln stengelassen. Diese Lösung gab man unter Rühren zu einer Mischung von 4,2 g Mangandioxid, 45 ml Eisessig und 3,5 ml Wasser. Nach 60 Min. wurde abfiltriert, das Filtrat auf Eiswasser gegossen und mit Methylenchlorid-Äther extrahiert. Die Extrakte lieferten nach üblicher Aufarbeitung ein kristallines Produkt, das auf Kieselgel chromatographiert wurde. Die Benzol-Aceton (98:2)-Eluate ergaben einheitliches XIa. Zur Analyse wurde eine Probe zweimal aus Aceton-Hexan umkristallisiert. Smp. 102°.

$C_{22}H_{29}O_3Br$ (421,38) Ber. C 62,70 H 6,94 Br 18,97% Gef. C 62,94 H 6,80 Br 19,20%

$[\alpha]_{589}^{25} = -361^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(270)} = +14000^\circ$, $\alpha_{(290)} = 0^\circ$, $\alpha_{(350)} = -1050^\circ$ (max), $\alpha_{(392)} = -2195^\circ$ (min). – UV.-Spektrum: λ_{max} 289 nm ($\epsilon = 19800$). IR.-Spektrum: Banden bei 1721, 1655, 1600, 1577, 1247 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: siehe Tabelle II.

20. 6-Chlor-17 β -acetoxy-17 α -äthyl-9 β ,10 α -androsta-4,6-dien-3-on (Vb). 1,8 g IVb wurden nach der unter 18 a) beschriebenen Methode dehydriert. Man erhielt nach Chromatographie an Aluminiumoxid (Akt. II) 1 g dünnstschichtchromatographisch reines Vb, das nicht kristallisiert werden konnte.

$C_{23}H_{31}O_3Cl$ (390,94) Ber. C 70,65 H 8,00% Gef. C 70,47 H 8,05%

$[\alpha]_{589}^{25} = -338^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(290)} = +3000^\circ$, $\alpha_{(293)} = 0^\circ$, $\alpha_{(300)} = -5000^\circ$ (min), $\alpha_{(348)} = -540^\circ$ (max), $\alpha_{(394)} = -2082^\circ$ (min). – UV.-Spektrum: λ_{max} 286 nm ($\epsilon = 18700$). IR.-Spektrum: Banden bei 1736, 1675, 1621, 1592, 1247 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: siehe Tabelle II.

21. 6-Chlor-17 β -acetoxy-17 α -äthynyl-9 β ,10 α -androsta-4,6-dien-3-on (Vc). Eine Lösung von 5 g IVc, 4,5 ml Orthoameisensäure-äthylester und 0,25 g *p*-Toluolsulfonsäure in 70 ml Dioxan wurde, wie unter 18. beschrieben, im Dunkeln 5½ Std. stengelassen. Darauf wurde obige Reaktionslösung zu einer Suspension von 24,5 g Mangandioxid in 220 ml Eisessig und 18 ml Wasser innerhalb 10 Min. getropft. Nach 45 Min. wurde wie unter 18. aufgearbeitet. Man erhielt 5,1 g Rohprodukt, das aus Methylenchlorid-Isopropyläther kristallisiert wurde. Ausbeute: 3,2 g reines Vc, Smp. 244–245°.

$C_{23}H_{27}O_3Cl$ (386,90) Ber. C 71,39 H 7,06 Cl 9,16% Gef. C 71,13 H 6,95 Cl 9,56%

$[\alpha]_{589}^{25} = -440^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(265)} = +19000^\circ$, $\alpha_{(285)} = 0^\circ$, $\alpha_{(306)} = -13000^\circ$ (min), $\alpha_{(348)} = -1380^\circ$ (max), $\alpha_{(357)} = -1600^\circ$ (s), $\alpha_{(375)} = -2232^\circ$ (s), $\alpha_{(393)} = -2563^\circ$ (min), $\alpha_{(700)} = -276^\circ$. – UV.-Spektrum: λ_{max} 283 nm ($\epsilon = 21900$). IR.-Spektrum: Banden bei 3304, 3232, 2101, 1741, 1670, 1657, 1614, 1580, 1247 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: siehe Tabelle II.

22. 6-Chlor-17 β -acetoxy-17 α -methyl-9 β ,10 α -androsta-1,4,6-trien-3-on (Xa). Eine Lösung von 14 g Va und 11 g DDQ in 540 ml trockenem Dioxan, das 2% HCl enthält, wurde 5 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Nach Zugabe von 2,80 g Natriumhydrogencarbonat wurde 90 Min. unter Rückfluss gekocht⁶⁾. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 500 ml Benzol versetzt und durch eine Säule von 200 g Aluminiumoxid (Akt. I) filtriert. Das Produkt wurde mit Essigester vollständig eluiert. Das Filtrat lieferte nach Verdampfen des Lösungsmittels 13 g Kristalle. Dieses

Material wurde über 1 kg Kieselgel chromatographiert. Mit Methylenchlorid-Aceton, 98:2, eluierte man 8,5 g Xa, das nach Umkristallisation aus Aceton-Hexan bei 130–131° schmolz.

$C_{22}H_{27}O_3Cl$ (374,89) Ber. C 70,48 H 7,26 Cl 9,46% Gef. C 70,28 H 7,49 Cl 9,51%

$[\alpha]_{589}^{25} = -235^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(280)} = +13000^\circ$, $\alpha_{(305)} = 0^\circ$, $\alpha_{(310)} = -3500^\circ$ (min), $\alpha_{(342)} = 0^\circ$, $\alpha_{(350)} = +310^\circ$ (max), $\alpha_{(380)} = +300^\circ$, $\alpha_{(366)} = 0^\circ$, $\alpha_{(410)} = -2033^\circ$ (min). – UV.-Spektrum: λ_{max} 228 (11900), 252 (10900), 300 (11000) nm (ϵ). IR.-Spektrum: Banden bei 1727, 1658, 1626, 1605, 1253 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: siehe Tabelle II.

23. 6-Chlor-17 β -acetoxy-17 α -äthynyl-9 β ,10 α -androsta-1,4,6-trien-3-on (Xc). 2,5 g Vc wurden in 80 ml trockenem Dioxan, das 1%₁₀₀ HCl enthielt, gelöst und nach Zugabe von 1,75 g DDQ bei Raumtemperatur 2½ Std. unter Stickstoffbegasung gerührt. Darauf wurden 500 mg festes Natriumhydrogencarbonat zugegeben und 15 Min. unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf 25° wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde durch 100 ml Kieselgel filtriert. Laufmittel: Methylenchlorid – 5% Aceton. Die Hauptfraktion enthielt 2 g noch nicht ganz reines Material, das dann in Isopropyläther – 2% Methanol an 80 ml Kieselgel chromatographiert wurde (15-ml-Fractionen). Die Fraktionen 9–12 enthielten 1 g Xc, das nach Kristallisation aus Methylenchlorid-Isopropyläther 0,95 g analysenreines Produkt lieferte. Smp. 195–196°.

$C_{23}H_{25}O_3Cl$ (384,89) Ber. C 71,76 H 6,55 Cl 9,21% Gef. C 71,46 H 6,68 Cl 9,37%

$[\alpha]_{589}^{25} = -303^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(250)} = +7000^\circ$, $\alpha_{(270)} = +14000^\circ$ (max), $\alpha_{(300)} = 0^\circ$, $\alpha_{(312)} = -7000^\circ$ (min), $\alpha_{(350)} = -440^\circ$ (max), $\alpha_{(355)} = -490^\circ$ (min), $\alpha_{(360)} = -410^\circ$ (max), $\alpha_{(370)} = -1170^\circ$ (s), $\alpha_{(390)} = -2110^\circ$ (min), $\alpha_{(397)} = -1975^\circ$ (max), $\alpha_{(408)} = -2140^\circ$ (min), $\alpha_{(700)} = -190^\circ$. – UV.-Spektrum: λ_{max} 226 (11100), 256 (10400), 296 (11100) nm (ϵ). IR.-Spektrum: Banden bei 3308, 3234, 2108, 1740, 1660, 1608, 1588, 1248 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: siehe Tabelle II.

24. 6-Chlor-17 β -hydroxy-17 α -methyl-9 β ,10 α -androsta-4,6-dien-3-on (IXa). Eine Lösung von 200 mg Lithiumaluminiumhydrid in 20 ml abs. Äther wurde unter Rühren und Kühlen auf 0° innerhalb 10 Min. zu einer Lösung von 500 mg Va gegeben. Die Reaktionslösung wurde noch 5 Min. bei 0° gehalten, dann vorsichtig mit feuchtem Äther und wenig Natriumsulfatlösung versetzt, bis ein körniger Niederschlag entstanden war. Es wurde filtriert, das Filtrat über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Man erhielt 0,5 g Kristalle, die in 40 ml Chloroform gelöst und mit 3 g Braunstein 2 Std. bei Zimmertemperatur gerührt wurden. Nach Abnutschen lieferte das Filtrat 0,46 g schaumiges Material, das auf Kieselgel chromatographiert wurde. Mit Benzol wurden 160 mg Ausgangsmaterial eluiert, während die Benzol-Äther-(1:1)-Eluate 170 mg einheitliches IXa lieferten. Das Produkt wurde zur Analyse zweimal aus Aceton-Isopropyläther umkristallisiert. Smp. 183–184°.

$C_{20}H_{27}O_2Cl$ (334,87) Ber. C 71,73 H 8,12 Cl 10,59% Gef. C 71,92 H 8,17 Cl 10,20%

$[\alpha]_{589}^{25} = -452^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(280)} = +5000^\circ$, $\alpha_{(284)} = 0^\circ$, $\alpha_{(300)} = -13000^\circ$ (min), $\alpha_{(347)} = -1010^\circ$ (max), $\alpha_{(395)} = -2900^\circ$ (min). – UV.-Spektrum: λ_{max} 287 nm ($\epsilon = 21000$). IR.-Spektrum: Banden bei 3448, 1645, 1605, 1580 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: siehe Tabelle II.

25. 6-Chlor-17 α -äthyl-17 β -hydroxy-9 β ,10 α -androsta-4,6-dien-3-on (IXb). 575 mg Vb wurden nach dem unter 24. beschriebenen Verfahren behandelt. Man erhielt 160 mg reines IXb, Smp. 155–157° (aus Aceton-Isopropyläther kristallisiert).

$C_{21}H_{29}O_2Cl$ (348,91) Ber. C 72,29 H 8,38 Cl 10,16% Gef. C 72,63 H 8,37 Cl 9,94%

$[\alpha]_{589}^{25} = -445^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(280)} = +14000^\circ$, $\alpha_{(292)} = 0^\circ$, $\alpha_{(300)} = -8000^\circ$ (min), $\alpha_{(347)} = -1050^\circ$ (max), $\alpha_{(393)} = -2812^\circ$ (min). – UV.-Spektrum: λ_{max} 288 nm ($\epsilon = 20500$). IR.-Spektrum: Banden bei 3521, 1661, 1608, 1585 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: siehe Tabelle II.

26. 6-Chlor-17 β -hydroxy-17 α -äthynyl-9 β ,10 α -androsta-4,6-dien-3-on (IXc). 1,8 g Vc in 70 ml Tetrahydrofuran wurden zu einer Suspension von 900 mg Lithiumaluminiumhydrid in 70 ml Tetrahydrofuran innerhalb 10 Min. bei 0° getropft. Nach 15 Min. wurde auf 15° erwärmt und 15 Min. bei dieser Temperatur belassen. Darauf wurden 120 ml Tetrahydrofuran-Wasser, 10:1, langsam zuge tropft, gefolgt von 4 ml gesättigter Natriumsulfatlösung. Der Niederschlag wurde filtriert und mit 50 ml Tetrahydrofuran nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden eingengt, der Rückstand in 120 ml Methylenchlorid gelöst und nach Zugabe von 11 g Mangandioxid unter Stickstoff 18 Std. intensiv gerührt. Nach Zugabe von weiteren 15 g Mangandioxid wurde

noch 6 Std. weiter gerührt und dann filtriert. Aus dem Filtrat wurden durch Eindampfen im Vakuum 1,2 g gelbe Kristalle erhalten, die nach Kristallisation aus Methylenchlorid-Isopropyläther 0,7 g reines IXc lieferten. Smp. 182–183°.

$C_{21}H_{25}O_2Cl$ (344,87) Ber. C 73,12 H 7,31 Cl 10,28% Gef. C 73,32 H 7,61 Cl 10,39%

$[\alpha]_{589}^{25} = -507^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(250)} = +19000^\circ$, $\alpha_{(260)} = +23000^\circ$ (max), $\alpha_{(285)} = 0^\circ$, $\alpha_{(302)} = -13000^\circ$ (min), $\alpha_{(348)} = -1560^\circ$ (max), $\alpha_{(360)} = -1890^\circ$ (s), $\alpha_{(394)} = -3040^\circ$ (min), $\alpha_{(700)} = -314^\circ$. – UV.-Spektrum: λ_{max} 286 nm ($\epsilon = 21600$). IR.-Spektrum: Banden bei 3518, 3238, 2088, 1648, 1607, 1580 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: siehe Tabelle II.

27. 6-Chlor-17 α -äthynyl-17 β -hydroxy-9 β ,10 α -androsta-1,4,6-trien-3-on (XIIIc). In 120 ml trockenem Dioxan, das 1 $\frac{0}{00}$ HCl enthielt, wurden unter Stickstoffbegasung 3,45 g IXc und 2,65 g DDQ gelöst. Nach einer Reaktionszeit von 5 Std. bei Raumtemperatur und unter Lichtausschluss wurden 800 mg festes Natriumhydrogencarbonat zugefügt und 15 Min. unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf 25° wurde filtriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde in Methylenchlorid – 5% Aceton über 55 g Kieselgel filtriert. Als Hauptfraktion wurden 2,86 g eines Gemisches erhalten, das im System Isopropyläther – 2% Methanol an 75 g Kieselgel chromatographiert wurde; 25-ml-Fractionen. Die Fractionen 17–25 enthielten 1,5 g plattenchromatographisch einheitliches Material, das nach Kristallisation aus Methylenchlorid-Isopropyläther 0,7 g reines XIIIc lieferte; Smp. 98–100°.

$C_{21}H_{23}O_3Cl$ (342,85) Ber. C 73,57 H 6,76 Cl 10,34% Gef. C 73,63 H 7,10 Cl 10,24%

$[\alpha]_{589}^{25} = -321^\circ$. Rotationsdispersion: $\alpha_{(250)} = +7000^\circ$, $\alpha_{(270)} = +17000^\circ$ (max), $\alpha_{(300)} = 0^\circ$, $\alpha_{(315)} = -7000^\circ$ (min), $\alpha_{(346,350,358)} = -450^\circ$ (s), $\alpha_{(360)} = -340^\circ$ (max), $\alpha_{(370,377)} = -1160^\circ$ (s), $\alpha_{(390)} = -2280^\circ$ (min), $\alpha_{(396)} = -2120^\circ$ (max), $\alpha_{(406)} = -2330^\circ$ (min), $\alpha_{(700)} = -197^\circ$. – UV.-Spektrum: λ_{max} 227 (11000), 252 (10300), 300 (10600) nm (ϵ). IR.-Spektrum: Banden bei 3420, 3308, 2105, 1660, 1607 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: siehe Tabelle II.

SUMMARY

1) The synthesis of Δ^4 , $\Delta^{1,4}$, $\Delta^{4,6}$, and $\Delta^{1,4,6}$ -3-keto-6-halogen(F, Cl, Br)derivatives of the 9 β ,10 α -androsterane series is described.

2) The influence of the 6-halogens with regard to their respective configuration on NMR.- and UV.-spectra is discussed.

Chemische und Physikalische Forschungsabteilung der
F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. A.G., Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. WESTERHOF & E. H. REERINK, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 79, 771 (1960).
- [2] P. WESTERHOF & E. H. REERINK, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 79, 794 (1960).
- [3] P. WESTERHOF & E. H. REERINK, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 79, 1118 (1960).
- [4] E. H. REERINK, H. F. L. SCHÖLER, P. WESTERHOF, A. QUERIDO, A. A. H. KASSENBAAR, E. DICZFALUSY & K. G. TILLINGER, Nature 186, 168 (1960); H. F. L. SCHÖLER, Acta endocrinol. 35, 188 (1960); K. G. TILLINGER & E. DICZFALUSY, *ibid.* 35, 197 (1960); H. F. L. SCHÖLER & A. M. DE WACHTER, *ibid.* 38, 128 (1961).
- [5] J. ROMO, G. ROSENKRANZ, C. DJERASSI & F. SONDHEIMER, J. org. Chemistry 19, 1509 (1954).
- [6] H. H. INHOFFEN, Deutsches Pat. 871 300, Chem. Abstr. 53, 456 (1959).
- [7] S. AKIYOSHI & K. OKUNO, J. Amer. chem. Soc. 76, 694 (1954).
- [8] P. WESTERHOF, J. HARTOG & S. T. HALKES, Philips-Duphar-Forschungslaboratorien, Weesp (Holland); vgl. Rec. Trav. chim. Pays-Bas 84 (1965), im Druck.
- [9] B. M. BLOOM, V. V. BOGERT & R. PINSON, JR., Chemistry & Ind. 1959, 1317; S. NAKANISHI, K. MORITA & E. V. JENSEN, J. Amer. chem. Soc. 81, 5259 (1959); CHAS. PFIZER & Co. INC., Brit. Patent 880 231.
- [10] H. J. RINGOLD & A. BOWERS, Experientia 17, 65 (1961).
- [11] J. I. MUSER & E. J. COREY, Tetrahedron 18, 791 (1962).

- [12] T. A. WITTSTRUCK, S. K. MALHOTRA, H. J. RINGOLD & A. D. CROSS, J. Amer. chem. Soc. **85**, 3038 (1963).
 [13] M. KARPLUS, J. chem. Physics **33**, 1842 (1960); S. STERNHELL, Rev. pure & appl. Chemistry **14**, 15 (1964).
 [14] R. ZÜRCHER, Helv. **46**, 2054 (1963).
 [15] G. ENGLERT & F. MIKSCH, unveröffentlicht.
 [16] M. TOMOEDA, M. INUZUKA, T. FURUTA & T. TAKAHASHI, Tetrahedron Letters **20**, 1233 (1964).
 [17] H. J. RINGOLD & A. TURNER, Chemistry & Ind. **1962**, 211.
 [18] SEARLE, Brit. Patent 871487; A. D. CROSS H. CARPIO & H. J. RINGOLD Steroids **6**, 198 (1963).
 [19] D. BURN, D. N. KIRK & V. PETROW, Proc. chem. Soc. **1960**, 14.
 [20] R. DEGHENGI, Y. LEFEBVRE, P. MITCHELL, P. F. MORAND & R. GAUDRY, Tetrahedron **19**, 289 (1963).

106. Isolierung und Struktur von Pleiocarpolin, Pleiocarpolinin und Kopsinolin

8. Mitteilung über *Pleiocarpa*-Alkaloide [1]

von **Christl Kump, J. Seibl** und **H. Schmid**

(10. IV. 65)

Isolierung und Charakterisierung. Bei der chromatographischen Isolierung des Tuboflavins [2] aus Rinden von *Pleiocarpa pycnantha* K. SCHUM. STAFF, *var. tubicina* STAFF PICHON reicherten sich mehrere bisher unbekannte Nebenalkaloide an. Den mengenmässig grössten Anteil an diesen Substanzen machten die im Titel aufgeführten sogenannten «R₃-Alkaloide» aus, eine Gruppe von drei einander chromatographisch ähnlichen Alkaloiden, die durch ihre Farbreaktion mit Cer(IV)-sulfat unterschieden werden können (Tab. 1).

Tabelle 1. *R_P*-Werte und Farbreaktionen der «R₃-Alkaloide»

Alkaloid	<i>R_P</i> -Werte im		Farbreaktionen mit	
	System I	System II	2 N Cer(IV)-sulfat in 2-proz. H ₂ SO ₄	ges. Cer(IV)-sulfat in konz. H ₂ SO ₄
Pleiocarpolin	0,26	0,10	keine	blauviolett
Pleiocarpolinin	0,23	0,08	rot	rot
Kopsinolin	0,19	0,08	orange	orange

R_P-Wert = Laufstrecke des Alkaloids/Laufstrecke von Pleiocarpin, an Kieselgel G bei 22–25°.

System I = Chloroform-Methanol 100:15.

System II = Chloroform-Diäthylamin 9:1.

In Vorversuchen, die einzelnen Alkaloide der «R₃-Gruppe» nach den bisher für *Pleiocarpa*-Alkaloide verwendeten Methoden [2] [3] [4] zu isolieren, zersetzte sich ein beträchtlicher Teil der neuen Substanzen. Wie aus Dünnschichtchromatogrammen hervorgeht, tritt diese Zersetzung hauptsächlich beim Erhitzen der «R₃-Alkaloide» in Lösung (Eindampfen, Umkristallisieren) oder in festem Zustand (Trocknen) auf.