

KLAUS BRÜCKNER, BRUNO HAMPEL und UWE JOHNSEN*)

Darstellung und Eigenschaften monohalogenierter 3-Keto- $\Delta^{4,6}$ -dien-steroid

Aus dem Forschungslaboratorium der E. Merck AG, Darmstadt

(Eingegangen am 5. November 1960)

Ausgehend von 3-Keto- $\Delta^{4,6}$ -dien-steroiden, wurde die Darstellung von in 2 α -, 4- oder 6-Stellung monohalogenierten 3-Keto- $\Delta^{4,6}$ -dien-steroiden und 2 α - bzw. 6-Methoxy-3-keto- $\Delta^{4,6}$ -dien-steroiden und Umwandlungsprodukten derselben beschrieben. Die in 2 α - bzw. 4-Stellung halogenierten Verbindungen wurden dabei zum Teil durch überraschende Umlagerungsreaktionen aus 6-Halogeniden erhalten. Die magnetischen Kernresonanzspektren der neuen Verbindungen werden besprochen.

Bislang wurden in der Literatur folgende, an den Ringen A und B monohalogenierte 3-Keto- $\Delta^{4,6}$ -dien-steroiden beschrieben: 1. 4-Chlor- $\Delta^{4,6}$ -cholestadienon-(3)¹⁾, erhalten durch 6-Bromierung von 4-Chlor- Δ^4 -cholestenon-(3) und anschließende Bromwasserstoffabspaltung. 2. 17 α -Acetoxy-6-chlor- bzw. -6-fluor-6-dehydro-progesteron und 17 α .21-Diacetoxy-6-fluor- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-dion-(3.20)²⁾ durch Chloranil-Dehydrierung der entsprechenden 6 α -Halogen-Verbindungen. Unter diesen Verbindungen zeichnet sich, wie H. J. RINGOLD und Mitarbb.²⁾ fanden, das 17 α -Acetoxy-6-chlor-6-dehydro-progesteron durch die stärkste bisher bekannte gestagene Wirkung bei oraler Applikation aus. 3. 17 α -Äthinyl-6-chlor-6-dehydro-testosteron sowie die entsprechende 19-nor-Verbindung aus 17 α -Äthinyl-6-dehydro-testosteron oder der 19-nor-Verbindung über die entsprechenden 6 α .7 α -Oxyde durch Behandlung mit Chlorwasserstoff³⁾.

Im Rahmen eigener Versuche zur Darstellung modifizierter Steroidhormone wurden eine Anzahl von 4- bzw. 6-Halogen-3-keto- $\Delta^{4,6}$ -dien-steroiden mittels unbekannter Reaktionsfolgen dargestellt und deren Eigenschaften untersucht. Darüber hinaus gelang die Darstellung der bisher unbekanntenen 2 α -Chlor- bzw. 2 α -Methoxy-3-keto- $\Delta^{4,6}$ -dien-steroiden. Im einzelnen wurden folgende Ergebnisse erzielt:

A. 4-Chlor- bzw. 4-Brom-3-keto- $\Delta^{4,6}$ -dien-steroiden (V)

Blieben 3-Keto- $\Delta^{4,6}$ -dien-steroiden (II) in wäßrigem Dioxan in Gegenwart von etwas Perchlorsäure mit *N*-Chlor- oder *N*-Brom-succinimid bei Raumtemperatur einige Stunden stehen, so resultierten nach Chromatographie Monohalogenide, die sich

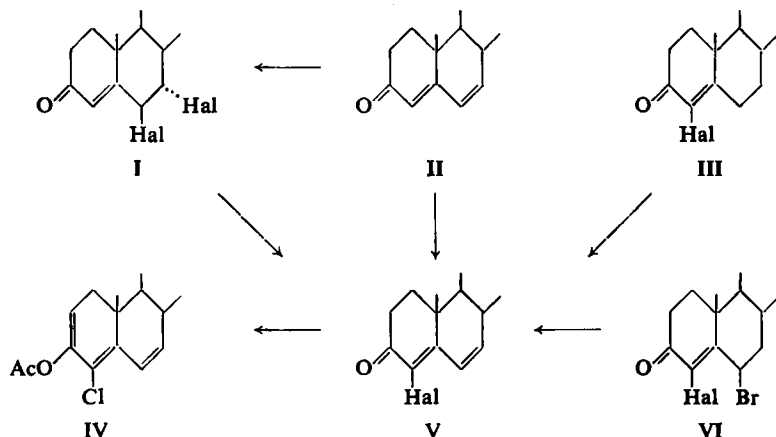
*) Deutsches Kunststoffinstitut, Darmstadt.

1) D. N. KIRK und V. PETROW, J. chem. Soc. [London] 1958, 1334.

2) H. J. RINGOLD, E. BATRES, A. BOWERS, J. EDWARDS und J. ZDERIC, J. Amer. chem. Soc. 81, 3485 [1959]; A. BOWERS, L. C. IBANEZ und H. J. RINGOLD, J. Amer. chem. Soc. 81, 5991 [1959].

3) L. H. KNOX, J. A. ZDERIC, J. PÉREZ RUELAS, C. DJERASSI und H. J. RINGOLD, J. Amer. chem. Soc. 82, 1230 [1960].

durch eine starke bathochrome Verschiebung des UV-Absorptionsmaximums ausgezeichneten (Chloride $\sim 13 \mu$, Bromide $\sim 18 \mu$). Bei den entstandenen Stoffen handelte es sich, wie gezeigt werden konnte, um 4-Halogen-3-keto- $\Delta^{4,6}$ -dien-steroide (V). Zum Beweis wurden die entsprechenden Abkömmlinge des Cortisons aus den bereits bekannten 4-Chlor- und 4-Brom-cortison-21-acetaten⁴⁾ (entspr. III) sowohl durch 6-Bromierung (VI) und anschließende Bromwasserstoffabspaltung als auch durch



Chloranil-Dehydrierung⁵⁾ in Amylalkohol dargestellt. Die aus allen Reaktionsfolgen gewonnenen Stoffe erwiesen sich als identisch. In Übereinstimmung mit dieser Struktur stehen außerdem die IR-Absorptionsspektren der neuen Verbindungen, deren 3-Keto-Valenzschwingung durch das benachbarte Halogenatom eine deutliche Verschiebung nach größeren Wellenzahlen ($1673/\text{cm}$) aufweist⁶⁾, während die C=C-Valenzschwingungsbanden gegenüber dem unsubstituierten System bei erhöhter Intensität nach kleineren Wellenzahlen verschoben sind (1615 und $1555/\text{cm}$). Darüber hinaus entsprechen auch die Kernresonanzspektren, die am Ende der Arbeit besprochen werden, der angegebenen Konstitution.

Einzelne Steroide dieses Typs entstanden überraschenderweise noch bei einer anderen Reaktionsfolge (II \rightarrow I \rightarrow V). So ließ sich das $\Delta^{4,6}$ -Androstadien-dion-(3.17) (entspr. II) unter ähnlichen Bedingungen, wie sie früher PETROW und Mitarbb. zur Darstellung von 4.5-Dihalogen-3-keto-steroiden anwandten^{1,7)}, nämlich Addition von Chlor bzw. Brom in Äther oder Dioxan, in 6.7-Dihalogen- Δ^4 -androstendion-(3.17) (entspr. I) überführen. Die räumliche Stellung der Halogenatome wurde nicht genau untersucht, jedoch darf auf Grund der starken bathochromen Verschiebung des UV-Maximums im Dibromid auf 248μ und der nahezu unveränderten Lage im Dichlorid die $6\beta,7\alpha$ -Stellung als sicher gelten^{8,9)}.

4) E. P. OLIVETO, C. GEROLD und E. B. HERSHBERG, J. Amer. chem. Soc. **79**, 3596 [1957].

5) E. J. AGNELLO und G. D. LAUBACH, J. Amer. chem. Soc. **79**, 1257 [1957].

6) R. N. JONES und F. HERLING, J. org. Chemistry **19**, 1252 [1954].

7) D. N. KIRK, D. K. PATEL und V. PETROW, J. chem. Soc. [London] **1956**, 1184.

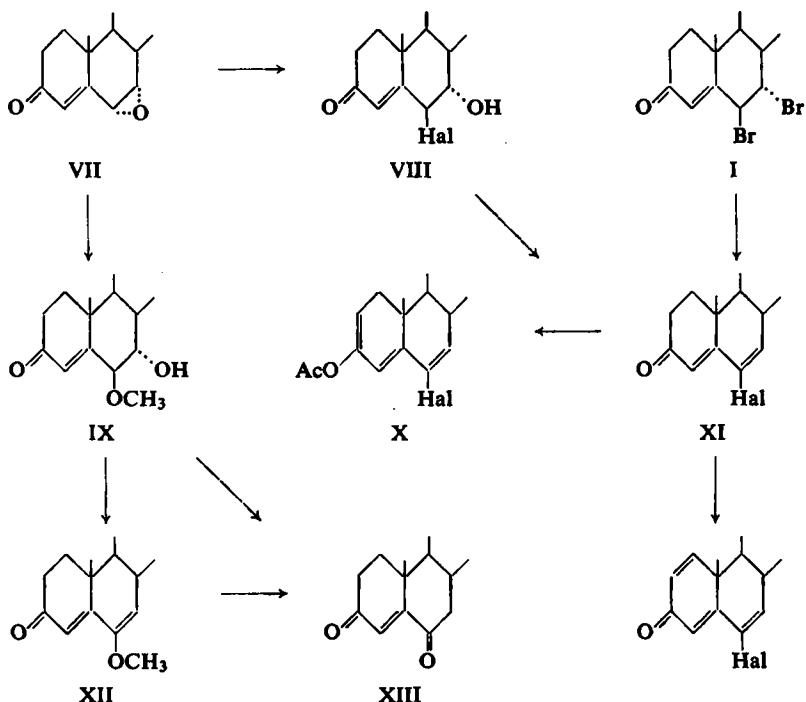
8) L. DORFMAN, Chem. Reviews **53**, 47 [1958].

9) H. J. RINGOLD, E. BATRES, A. BOWERS, J. EDWARDS und J. ZDERIC, J. Amer. chem. Soc. **81**, 3485 [1959].

Wurde nun das Dibromid mit Pyridin oder Lithiumchlorid in Dimethylformamid¹⁰⁾ erhitzt — das Dichlorid am günstigsten mit Lithiumchlorid in Dimethylformamid —, so entstanden 4-Brom- bzw. 4-Chlor- $\Delta^{4,6}$ -androstadien-dion-(3.17). Die Tatsache, daß sich bei der eingangs erwähnten direkten Reaktion II \rightarrow V die Ausbeute erhöhen läßt, wenn das rohe Reaktionsprodukt mit Pyridin erhitzt wird, spricht dafür, daß auch dort teilweise 6,7-Dihalogenide als Zwischenprodukte auftreten.

Am Beispiel des 4-Chlor-6-dehydro-17 α -acetoxy-progesterons konnte gezeigt werden, daß hier bei Behandlung mit Acetanhydrid/Acetylchlorid das 4-Chlor-3.17 α -diacetoxy- $\Delta^{2,4,6}$ -pregnatrienon-(20) (entspr. IV) entsteht, dessen Konstitution durch die Lage und Struktur seines UV-Absorptionsmaximums⁸⁾ bei 308,5 m μ und sein Kernresonanzspektrum gesichert ist. Unsubstituierte 3-Keto- $\Delta^{4,6}$ -dien-steroid liefern unter diesen Bedingungen bekanntlich die entsprechenden $\Delta^{3,5,7}$ -Trienol-acetate¹¹⁾.

B. 6-Halogen-3-keto- $\Delta^{4,6}$ -dien-steroid (XI)



Zur Darstellung der 6-Halogen-3-keto- $\Delta^{4,6}$ -dien-steroid (XI) wurden 3-Keto- $\Delta^{4,6}$ -dien-steroid (II) mit Monoperphthalsäure in die 3-Keto-6 α .7 α -oxido- Δ^4 -en-steroid (VII) umgewandelt und diese mit Halogenwasserstoffsäuren behandelt, wobei als Zwischenprodukte die 6 β -Halogen-7 α -hydroxy-3-keto- Δ^4 -en-steroid (VIII) isoliert werden können. Diese Reaktionsfolge, die zur Zeit das beste Verfahren zur

¹⁰⁾ R. P. HOLYSZ, J. Amer. chem. Soc. 75, 4432 [1953].

¹¹⁾ W. G. DAUBEN, J. F. EASTHAM, R. A. MICHELI, K. H. TAKEMURA, L. MANDELL und J. M. CHERMERDA, J. Amer. chem. Soc. 75, 3255 [1953].

Darstellung dieser pharmakologisch interessanten Stoffklasse darstellt, entspricht der eingangs erwähnten Darstellung des 17α -Äthynyl-6-chlor-6-dehydro-testosterons und dessen 19-nor-Verbindung³⁾. Sie wurde unabhängig davon im Verlauf der eigenen Arbeiten gefunden¹²⁾ und auf verschiedene Steroide und alle Halogene außer Jod angewandt.

Bei 1–3 tägiger Einwirkung von Fluorwasserstoff auf die $6\alpha.7\alpha$ -Oxyde VII in Chloroform/Tetrahydrofuran¹³⁾ bei Raumtemperatur entstanden die Fluorhydrine VIII. Diese wurden im allgemeinen als Rohprodukte in die nachfolgende Wasserabspaltung eingesetzt, für die sich am besten kurzzeitige Behandlung mit Bromwasserstoff in Eisessig eignete.

Da beim Versuch der Darstellung des entsprechenden Hydrocortisonabkömmlings während der Behandlung mit Fluorwasserstoff unter Abspaltung der 11β -Hydroxygruppe das 21-Acetoxy-6 β -fluor- $\Delta^{4.9}$ -pregnadien-diol-($7\alpha.17\alpha$)-dion-(3.20) entstand, konnte das interessante 6-Fluor-6-dehydro-cortisol am besten durch mikrobiologische 11-Hydroxylierung¹⁴⁾ des 6-Fluor- $\Delta^{4.6}$ -pregnadien-diol-($17\alpha.21$)-dions-(3.20) gewonnen werden. Mit Selendioxyd¹⁵⁾ oder 2.3-Dichlor-5.6-dicyan-*p*-chinon¹⁶⁾ ließen sich die 6-Fluor-3-keto- $\Delta^{4.6}$ -steroide leicht in 1.2-Stellung zu den 6-Fluor-3-keto- $\Delta^{1.4.6}$ -trien-steroiden dehydrieren.

Die Aufspaltung der $6\alpha.7\alpha$ -Oxyde VII zu den Chlor- bzw. Bromhydrinen VIII ließ sich unter milden Bedingungen, wie Stehenlassen mit einem Mol. Halogenwasserstoff in Dioxan, Eisessig oder deren Gemisch bei Raumtemperatur, durchführen. Im allgemeinen wurden die Halogenhydrine VIII entweder als Rohprodukt in die folgende saure Wasserabspaltung eingesetzt oder überhaupt nicht isoliert. Bei letzterer Arbeitsweise blieben die $6\alpha.7\alpha$ -Oxyde VII mit geringem Überschuß der Säure in Lösungsmitteln wie Dioxan, Eisessig, Chloroform oder deren Mischungen bei Raumtemperatur ein bis mehrere Tage stehen.

Eigenartigerweise besitzen die entstehenden 6-Halogen-3-keto- $\Delta^{4.6}$ -dien-steroide (XI) ein gegenüber dem Grundchromophor praktisch unverändertes UV-Absorptionsmaximum. Die bathochrome Verschiebung beträgt bei den 6-Chlorverbindungen nur 0 bis 1 μ , bei den 6-Bromverbindungen 2–4 μ . Diese Tatsache steht im Gegensatz zu bisher bekannten Erfahrungen^{8,17)} und ist auch im Hinblick auf 6-Methyl-¹⁸⁾ und 6-Methoxy-3-keto- $\Delta^{4.6}$ -dien-steroide (s. später), die eine bathochrome Verschiebung des UV-Absorptionsmaximums besitzen, überraschend.

Aus diesem Grunde wurde die Konstitution dieser Verbindungen noch einmal ausführlich untersucht. Schien es doch besonders im Hinblick auf die schon beschriebene leichte Beweglichkeit des Halogens an C-6 in den 6.7-Dihalogeniden nicht aus-

¹²⁾ K. BRÜCKNER, DAS 1075114 vom 11.2.1960.

¹³⁾ R. F. HIRSCHMANN, R. MILLER, J. WOOD und R. E. JONES, J. Amer. chem. Soc. **78**, 4956 [1956].

¹⁴⁾ G. M. SHULL und D. A. KITA, J. Amer. chem. Soc. **77**, 763 [1955].

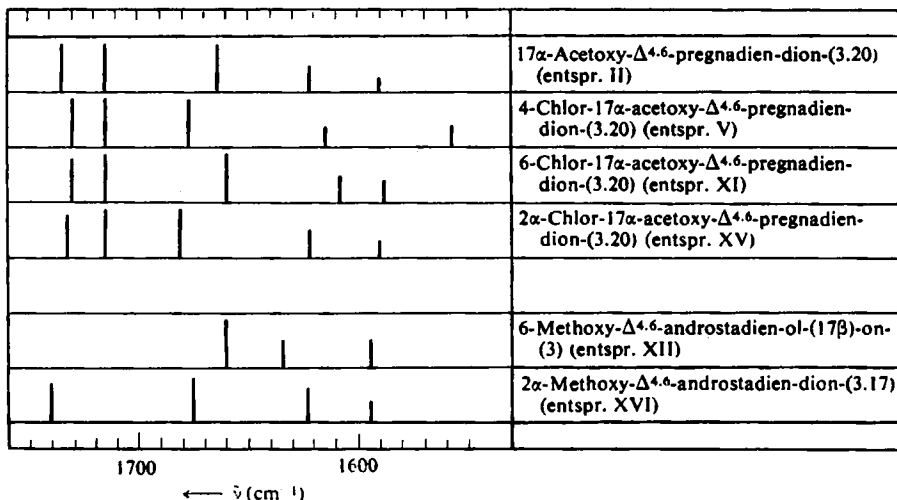
¹⁵⁾ S. A. SZPILFOGEL, T. A. P. POSTHUMUS, M. S. DE WINTER und D. A. VAN DORP, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **75**, 475 [1956]; CH. MEYSTRE, H. FREY, M. VOSER und A. WETTSTEIN, Helv. chim. Acta **39**, 737 [1956].

¹⁶⁾ D. BURN, D. N. KIRK und V. PETROW, Proc. chem. Soc. [London] **1960**, 14.

¹⁷⁾ K. BOWDEN und E. A. BRAUDE, J. chem. Soc. [London] **1952**, 1068.

¹⁸⁾ H. J. RINGOLD, J. P. RUELAS, E. BATRES und C. DJERASSI, J. Amer. chem. Soc. **81**, 3712 [1959].

geschlossen, daß hier eine Umlagerung des Halogens z. B. nach C-7 stattgefunden haben könnte. Zunächst ist die Stellung des Halogens am Doppelbindungssystem durch folgende Tatsachen gesichert: 1. Eine Abspaltung des Halogens als Halogenwasserstoff ist auch unter drastischen Bedingungen nicht möglich. 2. Es erfolgt eine Verschiebung der C=C-Valenzschwingungsbande von 1618 nach 1607/cm (vgl. Abbild. 1). 3. Die =CH-Valenzschwingungsbande, die im unsubstituierten System bei 3028/cm liegt, ist in ihrer Intensität stark vermindert und nach 3042/cm verschoben.



Abbild. 1. IR-Absorptionsfrequenzen substituierter 3-Keto- $\Delta^{4,6}$ -dien-steroid im Bereich der CO- und C=C-Valenzschwingungen

Da die 4-Stellung ausfällt, kommen also nur die Stellungen 6 oder 7 für das Halogen in Frage. Die Entscheidung für Stellung 6 liefert eine Untersuchung der Kernresonanzspektren dieser und verwandter Verbindungen. Die Spektren werden geschlossen am Ende der Arbeit diskutiert.

Durch Dehydrierung mit Selenioxyd¹⁵⁾ oder 2.3-Dichlor-5.6-dicyan-*p*-chinon¹⁶⁾ ließen sich auch hier die entsprechenden 6-Halogen-3-keto- $\Delta^{1,4,6}$ -steroid darstellen. Vergleicht man die Lage der UV-Absorptionsmaxima (297 m μ) dieser Stoffe mit denen der von PETROW und Mitarbb.¹⁾ dargestellten 2- bzw. 4-Chlor-3-keto- $\Delta^{1,4,6}$ -cholestatriene und der analogen Verbindungen der Testosteronreihe, so zeigt sich auch hier, daß die 6-Stellung des Chlors im Gegensatz zur 2- und 4-Stellung keine bathochrome Verschiebung bewirkt (dort 307 bzw. 311 m μ).

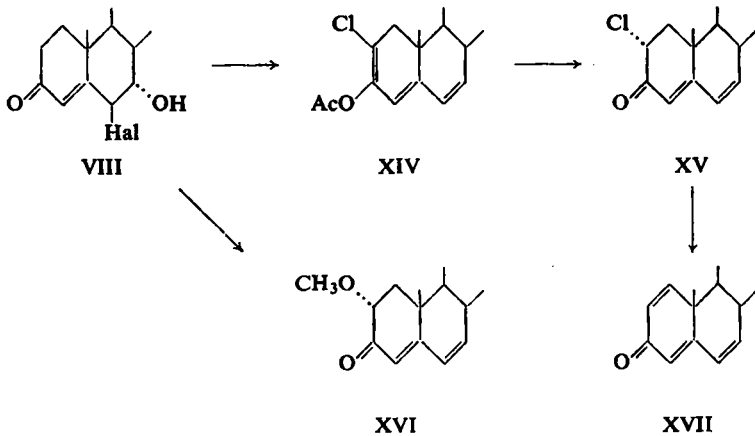
Durch Behandlung mit Acetanhydrid/Acetylchlorid ließen sich die 6-Halogen-3-keto- $\Delta^{4,6}$ -dien-steroid (XI) in die 6-Halogen-3-acetoxy- $\Delta^{2,4,6}$ -trien-steroid (X) überführen. Eigenartigerweise zeigt auch hier das 6-ständige Halogen im Gegensatz zum 2- bzw. 4-ständigen keine bathochrome UV-Verschiebung.

Es mag an dieser Stelle erwähnt werden, daß die 6 α .7 α -Oxyde VII bei Behandlung mit Methanol und Perchlorsäure in 6 β -Methoxy-7 α -hydroxy-3-keto- Δ^4 -en-steroid (IX) übergehen.

Bei Behandlung des entsprechenden 6 β -Methoxy-7 α -hydroxy- Δ^4 -androstendions (3.17) mit Chlorwasserstoff/Eisessig konnte daraus direkt das Δ^4 -Androstendion (3.6.17)¹⁹⁾ (entspr. XIII) gewonnen werden. Andererseits entstand durch Reaktion des 6 β -Methoxy-7 α -hydroxy-testosterons mit Schwefelsäure in Methanol das 6-Methoxy-6-dehydro-testosteron (entspr. XII), das sich durch ein charakteristisches UV-Absorptionsspektrum mit zwei Maxima bei 250 und 304 m μ auszeichnet. Nach Acetylierung in 17-Stellung und Behandlung mit Chlorwasserstoff in Eisessig wurde daraus das 17 β -Acetoxy- Δ^4 -androstendion (3.6)¹⁹⁾ (entspr. XIII) erhalten.

Abschließend sei bei der Besprechung der 6-Halogen-3-keto- $\Delta^4,6$ -diensterioide (XI) noch erwähnt, daß das 6-Brom- $\Delta^4,6$ -androstadiendion (3.17) (entspr. XI) auch durch Selbstzersetzung des früher erwähnten 6.7-Dibrom- Δ^4 -androstendions (3.17) (entspr. I) entstand. Dies war sowohl beim Stehenlassen des Reaktionsgemisches nach der 6.7-Bromierung als auch beim Erhitzen des Dibromids in Äther oder Methanol der Fall. Dagegen wurde beim Umkristallisieren des entsprechenden 6.7-Dichlorids aus Methanol das später beschriebene 2 α -Methoxy- $\Delta^4,6$ -androstadiendion (3.17) (entspr. XVI) erhalten.

C. 2 α -Chlor-3-keto- $\Delta^4,6$ -diensterioide



Bei Behandlung der 6 β -Chlor-7 α -hydroxy-3-keto- Δ^4 -ensterioide (VIII) mit Acetanhydrid/Acetylchlorid entstanden Chlor-3-acetoxy- $\Delta^2,4,6$ -triensterioide (XIV), die wie das 4-Chlor-3,17 α -diacetoxy- $\Delta^2,4,6$ -pregnatrienon-(20) (entspr. IV) ein leicht bathochrom verschobenes UV-Absorptionsmaximum bei 308 m μ besitzen. Wie das Kernresonanzspektrum zeigt (s. unten), steht das Halogen in diesen Enolacetaten in 2-Stellung.

Nach saurer Verseifung ließen sich daraus 2 α -Chlor-3-keto- $\Delta^4,6$ -diensterioide (XV) gewinnen, deren Konstitution wie folgt sichergestellt wurde: 1. In den IR-Spektren ist die Carbonylbande nach 1682/cm verschoben, während die Doppelbindungsbanden unverändert bleiben. Dies zeigt eine koplanare Lage des polaren Substituenten mit der Carbonylgruppe an²⁰⁾, gleichbedeutend mit der 2 α -Stellung des Halogens. 2. Bei

¹⁹⁾ A. BUTENANDT und B. RIEGEL, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 1163 [1936].

²⁰⁾ R. N. JONES, D. A. RAMSAY, F. HERLING und K. DOBRINER, J. Amer. chem. Soc. 74, 2828 [1952]; E. J. COREY, ebenda 75, 2301 [1953].

Behandlung des 2α -Chlor-6-dehydro- 17α -acetoxy-progesterons mit Lithiumchlorid in Dimethylformamid entstand das 17α -Acetoxy- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-dion-(3.20) (entspr. XVII). 3. Das Kernresonanzspektrum steht in Übereinstimmung mit der Konstitution. Damit konnte zum ersten Male eine Halogen-Umlagerung von der 6- in die 2-Stellung beobachtet werden. Mit der Isolierung der 2-Chlor- $\Delta^{2,4,6}$ -trienol-acetate wird gleichzeitig der Reaktionsverlauf deutlich.

Eine weitere Umlagerung aus den 6.7-Chlorhydrinen (VIII) nach der 2-Stellung erfolgte beim Erhitzen derselben in Methanol. Dabei entstanden Methoxy-3-keto- $\Delta^{4,6}$ -dien-steroid (XVI). Die Unmöglichkeit der 1.2-Dehydrierung dieser Verbindungen und ihre Resistenz selbst gegenüber stark saurer Behandlung zeigt, daß die Methoxygruppe in 2-Stellung steht. Da an den IR-Spektren die 3-Ketobande von 1660 nach 1675/cm verschoben ist, während die Doppelbindungsbanden ihre normale Lage haben, wird darüber hinaus die 2α -Stellung des polaren Substituenten angezeigt. Diese Darstellung der bisher unbekanntenen 2α -Methoxy-3-keto- $\Delta^{4,6}$ -dien-steroid steht in gewisser Analogie zur Bildung des 2α -Acetoxy-cholestenons aus 6β -Brom-cholestenon²¹⁾.

In Abbild. 1 sind die charakteristischen IR-Absorptionsfrequenzen verschieden substituierter Keto- $\Delta^{4,6}$ -dien-steroid im Bereich der C=O- und C=C-Valenzschwingungen (10-proz. Lösung in Chloroform) vergleichbar zusammengestellt.

Über die interessanten pharmakologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wird an anderer Stelle berichtet werden.

D. Besprechung der Kernresonanzspektren

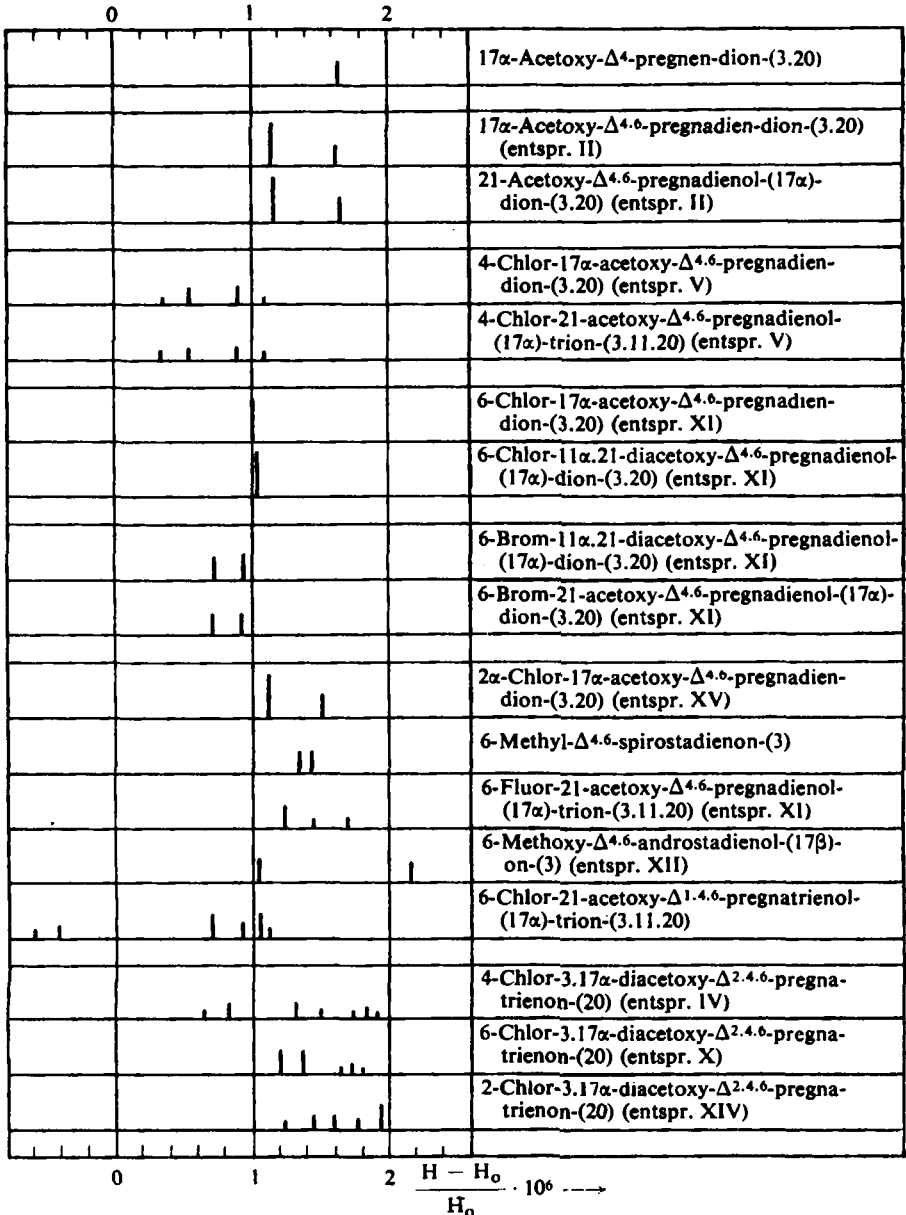
Die Kernresonanzspektren einer Reihe von Substanzen²²⁾ im Bereich $-1 < \delta < 3$ ($\delta = [(H-H_0/H_0)] \cdot 10^6$) zeigt Abbild. 2. Sie wurden mit einem Varian-Spektrometer in Deuteriochloroform gemessen, wobei das Signal des stets vorhandenen leichten Chloroforms als Nullpunkt verwendet wurde.

Für das unsubstituierte 3-Keto- $\Delta^{4,6}$ -dien-System erhält man 2 Signale bei $\delta = +1.16$ und 1.62. Hiervon ist die Linie bei 1.62 dem Proton an C-4 zuzuschreiben. Das Signal bei 1.16 ist den Protonen an C-6 und C-7, die hier beide äquivalent sind, zugehörig. Bei Substitution an C-4 verschwindet daher die Linie bei 1.62. Darüber hinaus sind die Protonen an C-6 und C-7 jetzt nicht mehr gleichwertig, und man beobachtet eine Aufspaltung in ein Quartett, dessen bei größeren Werten liegende Linien dem Proton an C-7 zuzuordnen sind. Die dem Proton an C-6 zuzuordnenden Linien liegen bei 0.47. Die Erniedrigung von 1.16 auf 0.47 ist sicherlich auf Fernabschirmung des Protons an C-6 zurückzuführen. Auf Grund der weiteren Entfernung des Protons an C-7 vom Chloratom ist die Verschiebung der dazugehörigen Linie kleiner, man findet sie bei 0.98. Bei den 6-Chlor-Verbindungen ist die Linie des Protons an C-4 stark verschoben, diejenige des Protons an C-7 etwas. Wäre die Substitution an C-7 erfolgt, so dürfte das Signal des Protons an C-4 praktisch nicht verschoben sein. Das Fehlen einer Bande bei 1.6, der normalen Lage des C-4-Protons, ist in diesem Falle als sicher-

²¹⁾ D. E. RIVETT und E. S. WALLIS, J. org. Chemistry 15, 35 [1950].

²²⁾ Wir danken Herrn Dr. L. MANDELL, Emory-University, für Aufnahme und Diskussion eines der Kernresonanzspektren.

stes Indiz für die Substitution an C-6 aufzufassen, denn nur dadurch ist die starke Verschiebung der dem Proton an C-4 zugehörigen Linie zu erklären. Während bei Chlor-Substitution an C-6 die Linien der Protonen an C-4 und C-7 zufällig aufeinander fallen, ist dies bei den Bromderivaten nicht der Fall.



Abbild. 2. Kernresonanzspektren charakteristischer Steroide im Bereich der olefinischen Protonen

Entsprechende Überlegungen können für das 6-Chlor- $\Delta^{1,4,6}$ -trien-keton-(3) angestellt werden. Hier liegen die Signale der Protonen an C-1 und C-2 bei -0.55 bzw. 1.02 . Bei 7-Substitution müßte ebenfalls eine unverschobene Bande bei 1.6 auftreten, was jedoch nicht der Fall ist.

Die Spektren der Chlor-3-acetoxy- $\Delta^{2,4,6}$ -trien-Verbindungen lassen eine eindeutige Zuordnung der Substitution des Trien-Systems zu. Bei dem 4- und 6-Chlor-enolacetat liegt das dem Proton an C-2 zugehörige Signal bei 1.84 bzw. 1.73 . Durch Spinkopplung mit den Protonen an C-1 ist es aufgespalten. Im 4-Chlor- $\Delta^{2,4,6}$ -trien-3-acetat werden die von den Protonen an C-6 und -7 herrührenden Banden wieder zu einem Quartett aufgespalten, wobei der Schwerpunkt der Linien nach kleinen Frequenzen verschoben ist. Im 6-Chlor- $\Delta^{2,4,6}$ -trien-3-acetat findet man außer dem Signal des Protons an C-2 nur zwei dicht benachbarte Linien, während beispielsweise bei 7-Substitution zwei weit voneinander getrennte Linien, davon eine in der Nähe von 1.9 , zu erwarten wären. Im 2-Chlor- $\Delta^{2,4,6}$ -trien-3-acetat tritt das aufgespaltene Signal bei 1.8 nicht mehr auf. Dafür erscheint eine einfache Linie bei 1.95 , die offenbar dem C-4-Proton zuzuschreiben ist. Die Signale der Protonen an C-6 und C-7 sind zu einem Quartett aufgespalten. Die beiden Protonen sind in diesem System also nicht äquivalent.

Von den übrigen, in der Tabelle aufgeführten Substanzen wäre noch das 2α -Chlor- 17α -acetoxy- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-dion-(3.20) zu erwähnen, bei dem die praktisch dem Ausgangssystem entsprechende Lage der Signale eine Substitution außerhalb des Doppelbindungssystems anzeigt. Bei den 6-Methyl-, 6-Fluor- und 6-Methoxy- $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ketonen beobachtet man eine zunehmende Verschiebung des Signals des Protons an C-7 nach rechts, und zwar nach 1.33 , 1.56 (Dublett) und 2.16 . Die Verschiebung des Protonen-Signals an C-4 erfolgt dagegen in normaler Weise nach 1.42 , 1.24 und 1.05 .

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Mitbearbeitet von HEINZ KUNZ, HEINRICH MERTZ, WILLY MEYER und FRANZ RITSCHER.

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert; die spezif. Drehungen wurden, wenn nicht besonders angegeben, in Dioxan, die UV-Absorptionsspektren in Äthanol gemessen. Die Analysen wurden im analytischen Laboratorium der Fa. E. MERCK AG unter Leitung von Dr. M. HOCHENEGER durchgeführt.

A.

4-Brom- $\Delta^{4,6}$ -androstadien-dion-(3.17) (entspr. V): 2 g $\Delta^{4,6}$ -Androstadien-dion-(3.17) wurden in 80 ccm Dioxan und 8 ccm Wasser gelöst, mit 1.65 g *N*-Brom-succinimid und 0.48 ccm Perchlorsäure (70-proz.) versetzt und 17 Stdn. bei Raumtemperatur stengelassen. Dann wurde das Reaktionsgemisch in Wasser eingegossen, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet und anschließend in 13.7 ccm Pyridin mit 0.3 ccm Thionylchlorid 30 Min. auf 100° erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde dann erneut in Wasser eingegossen, der Niederschlag abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Nach Chromatographie über Aluminiumoxyd in Chloroform kristallisierte in den ersten Fraktionen aus Methanol der reine Stoff. Schmp. $193-194$, $[\alpha]_D: +182^\circ$, $\lambda_{\max} 299$ m μ , $\epsilon = 23000$. Ausb. 400 mg.

$C_{19}H_{23}BrO_2$ (363.3) Ber. C 62.81 H 6.39 Br 21.98 Gef. C 63.19 H 6.59 Br 21.80

Analog wie eben beschrieben wurden aus den entsprechenden 3-Keto- $\Delta^{4,6}$ -dien-steroiden die folgenden 4-Brom-3-keto- $\Delta^{4,6}$ -dien-sterioide gewonnen:

4-Brom-6-dehydro-testosteron-propionat: Aus Methanol Schmp. 93–95°, $[\alpha]_D$: +96°, λ_{\max} 301 m μ , ϵ = 22700.

$C_{22}H_{29}BrO_3$ (421.4) Ber. C 62.70 H 6.94 Br 18.97 Gef. C 62.60 H 7.09 Br 19.40

4-Brom-6-dehydro-cortison-21-acetat: Aus Methanol Schmp. 227–229°, $[\alpha]_D$: +315°, λ_{\max} 298 m μ , ϵ = 20600.

$C_{23}H_{27}BrO_6$ (479.4) Ber. C 57.63 H 5.68 Br 16.67 Gef. C 57.70 H 5.85 Br 16.56

Dasselbe Produkt wurde außerdem wie folgt gewonnen:

3.4 g *4-Brom-cortison-21-acetat* wurden in 104 ccm n-Amylalkohol zusammen mit 1.9 g Chloranil 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit Chloroform verdünnt, diese Lösung nacheinander mit Wasser, $n/_{10}$ NaOH und wieder Wasser geschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Chloroform über Florisil chromatographiert; die kristallinen Fraktionen lieferten aus Methanol reines *4-Brom-6-dehydro-cortison-21-acetat*. Ausb. 1.36 g.

4-Brom-6-dehydro-cortison: 0.8 g *4-Brom-6-dehydro-cortison-21-acetat* wurden in 23 ccm Methanol zusammen mit 0.28 g Natriumhydrogencarbonat und 5 ccm Wasser 7 Min. in Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß gekocht. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt, mit Chloroform ausgeschüttelt und der Auszug mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Aus dem Rückstand kristallisierte aus Methanol das *4-Brom-6-dehydro-cortison*. Schmp. 215–217° (aus Essigester), $[\alpha]_D$: +305°, λ_{\max} 299 m μ , ϵ = 21800. Ausb. 0.6 g.

$C_{21}H_{25}BrO_5$ (437.3) Ber. C 57.67 H 5.76 Br 18.27 Gef. C 57.57 H 5.99 Br 18.02

4-Chlor-6-dehydro-17 α -acetoxy-progesteron (entspr. V): 10 g *6-Dehydro-17 α -acetoxy-progesteron* wurden in 402 ccm Dioxan und 40 ccm Wasser mit 4.1 g *N-Chlor-succinimid* und 2.4 ccm Perchlorsäure (70-proz.) versetzt und 24 Stdn. bei Raumtemperatur stengelassen. Danach wurde das Reaktionsgemisch in Wasser eingegossen, der Niederschlag abgesaugt, gewaschen, getrocknet und in Chloroform über Aluminiumoxyd chromatographiert. Aus den Benzolfractionen wurde nach dem Umkristallisieren aus Äther das *4-Chlor-6-dehydro-17 α -acetoxy-progesteron* erhalten. Schmp. 204–206°, $[\alpha]_D$: +55° (in Chlf.), λ_{\max} 296 m μ , ϵ = 23800. Ausb. 2.1 g.

$C_{23}H_{29}ClO_4$ (404.9) Ber. C 68.22 H 7.22 Cl 8.75 Gef. C 68.40 H 7.49 Cl 8.70

4-Chlor-6-dehydro-cortison-21-acetat entstand nur in Spuren bei gleicher Arbeitsweise, wie eben beschrieben, aus *6-Dehydro-cortison-acetat* nach Chromatographie über Kieselgel in Chloroform. Schmp. 234–236°, $[\alpha]_D$: +324°, λ_{\max} 294 m μ , ϵ = 22100.

$C_{23}H_{27}ClO_6$ (434.9) Ber. C 63.52 H 6.25 Cl 8.15 Gef. C 63.20 H 6.44 Cl 8.05

Präparativ befriedigend verliefen die folgenden Darstellungsweisen:

1) 3 g *4-Chlor-cortison-21-acetat* wurden in 90 ccm n-Amylalkohol mit 2 g Chloranil analog der Darstellung des entsprechenden Bromderivates umgesetzt. Ausb. 1.3 g.

2) 1 g *4-Chlor-cortison-21-acetat* wurde in 30 ccm Chloroform bei 5° tropfenweise mit 1.98 ccm einer 1.16 *n* Lösung von Brom in Eisessig versetzt. Nach Entfärbung wurde die Reaktionslösung i. Vak. eingeeengt und der Rückstand einmal aus Chloroform/Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.9 g. 0.5 g dieses *4-Chlor-6 β -brom-cortison-21-acetats* (entspr. VI) wurden in 8 ccm Dimethylformamid zusammen mit 0.08 g Lithiumchlorid $\frac{1}{2}$ Stde. unter Rückfluß gekocht. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt, mit Chloroform extrahiert, der Auszug neutral gewaschen und eingeeengt. Aus dem Rückstand kristallisierte das *4-Chlor-6-dehydro-cortison-21-acetat*. Ausb. 0.17 g.

6 β .7 α -Dibrom- Δ^4 -andros-ten-dion-(3.17) (entspr. I): 5 g $\Delta^{4,6}$ -Androstadien-dion-(3.17) wurden in 50 ccm Dioxan und 75 ccm Äther gelöst und mit 16 ccm einer 1.1 mol. Lösung von Brom in Eisessig versetzt. Der nach kurzer Zeit aus der Reaktionslösung abgeschiedene krist. Stoff ließ sich unter Vorsicht aus Chloroform/Petroläther umkristallisieren. Schmp. 138–140°, $[\alpha]_D$: +98°, λ_{\max} 248 m μ , ϵ = 12800. Ausb. 3.1 g.

$C_{19}H_{24}Br_2O_2$ (444.2) Ber. C 51.37 H 5.44 Br 35.98 Gef. C 51.90 H 5.59 Br 35.70

Aus der Reaktionslauge wurde nach Aufbewahren über Nacht durch Verdünnung mit Wasser, Ausziehen mit Äther und übliche Aufarbeitung das später beschriebene 6-Brom- $\Delta^{4,6}$ -androstadien-dion-(3.17) isoliert.

6 β .7 α -Dichlor- Δ^4 -andros-ten-dion-(3.17): 7.5 g $\Delta^{4,6}$ -Androstadien-dion-(3.17) wurden in 49.5 ccm Dioxan und 138 ccm Äther gelöst, mit 24 ccm einer 1.1 mol. Lösung von Chlor in Propionsäure versetzt und 7 Stdn. bei -30° , anschließend 12 Stdn. bei 5° stehengelassen. Die danach ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt und aus Äther umkristallisiert. Schmp. 228–229°, $[\alpha]_D$: +104°, λ_{\max} 238 m μ , ϵ = 14700. Ausb. 2.8 g.

$C_{19}H_{24}Cl_2O_2$ (355.3) Ber. C 64.23 H 6.81 Cl 19.96 Gef. C 63.82 H 6.91 Cl 19.50

Beim Umkristallisieren des 6 β .7 α -Dichlor- Δ^4 -andros-ten-dions-(3.17) aus Methanol bildet sich daraus 2 α -Methoxy- $\Delta^{4,6}$ -androstadien-dion-(3.17), Schmp. 246–247°, $[\alpha]_D$: +213.5°, λ_{\max} 282 m μ , ϵ = 26200.

$C_{20}H_{26}O_3$ (314.4) Ber. C 76.41 H 8.33 OCH₃ 9.87 Gef. C 76.55 H 8.40 OCH₃ 9.30

4-Brom- $\Delta^{4,6}$ -androstadien-dion-(3.17): 400 mg 6 β .7 α -Dibrom- Δ^4 -andros-ten-dion-(3.17) wurden in 12 ccm Pyridin 1 Stde. auf dem Dampfbad erhitzt. Danach wurde die Lösung in Wasser eingegossen, mit Äther extrahiert, der Auszug neutral gewaschen und eingengt. Aus dem Rückstand kristallisierte aus Methanol das bereits oben beschriebene 4-Brom- $\Delta^{4,6}$ -androstadien-dion-(3.17). Ausb. 210 mg.

4-Chlor- $\Delta^{4,6}$ -androstadien-dion-(3.17): 1.8 g 6 β .7 α -Dichlor- Δ^4 -andros-ten-dion-(3.17) wurden zusammen mit 0.43 g Lithiumchlorid in 30 ccm Dimethylformamid 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit Chloroform verdünnt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingengt. Kristalle (aus Äther), Schmp. 204–205°, $[\alpha]_D$: +174°, λ_{\max} 294 m μ , ϵ = 24300.

$C_{19}H_{23}ClO_2$ (318.9) Ber. C 71.57 H 7.27 Cl 11.12 Gef. C 71.80 H 7.36 Cl 10.78

4-Chlor-3.17 α -diacetoxy- $\Delta^{2,4,6}$ -pregnatrienon-(20) (entspr. IV): 0.2 g 4-Chlor-6-dehydro-17 α -acetoxy-progesteron wurden in 3.2 ccm Acetanhydrid zusammen mit 1.28 ccm Acetylchlorid und 0.1 ccm Pyridin 6 Stdn. auf 100° erwärmt. Danach wurde das Reaktionsgemisch i. Vak. zur Trockne eingengt und der Rückstand erst aus Methanol, dann aus Chloroform/Methanol umkristallisiert. Schmp. 256–257°, $[\alpha]_D$: -76° , λ_{\max} 308.5 m μ , ϵ = 14400/Ausb. 120 mg.

$C_{25}H_{31}ClO_5$ (447.0) Ber. C 67.18 H 6.99 Cl 7.93 Gef. C 67.39 H 7.10 Cl 7.85

B.

6-Fluor-6-dehydro-cortison-21-acetat (entspr. XI): 129 g 6 α .7 α -Oxido-cortison-21-acetat wurden in 3.4 l Chloroform gelöst, mit 1.29 l einer Lösung, bestehend aus 7 Tln. Tetrahydrofuran, 4 Tln. Chloroform und 4 Tln. Fluorwasserstoff, versetzt und 3 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach wurde das Reaktionsgemisch in Natriumhydrogencarbonatlösung eingetragen, der wäßrige Teil mehrmals mit Chloroform extrahiert, der gesammelte Auszug neutral gewaschen und eingengt, zum Schluß i. Vak. Der Rückstand, das rohe 6 β .7 α -Fluorhydrin, wurde dann in 2.18 l Eisessig aufgenommen und mit 200 g Bromwasserstofflösung in Eisessig (33%) versetzt. Dieses Gemisch blieb 1 Stde. bei Raumtemperatur

stehen, wurde dann in Wasser eingegossen, der Niederschlag abgesaugt, gewaschen und vorsichtig i. Vak. bei 40° getrocknet. Mit Aceton angeschlämmt, kristallisierte daraus das 6-Fluor-6-dehydro-cortison-21-acetat. Nach einmaligem weiterem Umkristallisieren aus Aceton war das Produkt rein. Schmp. 230–232°, $[\alpha]_D$: +195°, λ_{\max} 280 m μ , ϵ = 22500. Ausb. 43 g.

$C_{23}H_{27}FO_6$ (418.5) Ber. C 66.02 H 6.50 F 4.54 Gef. C 65.89 H 7.20 F 4.20

6-Fluor-6-dehydro-cortison: 1 g 6-Fluor-6-dehydro-cortison-21-acetat wurde in 60 ccm Methanol gelöst, mit 0.21 g Natriumhydrogencarbonat in 2.2 ccm Wasser versetzt und das Ganze 7 Min. unter Rückfluß gekocht. Danach wurde die Lösung mit Wasser verdünnt, mit Chloroform extrahiert, der Auszug gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Schmp. 215–217° (aus Methanol), $[\alpha]_D$: +187°, λ_{\max} 280 m μ , ϵ = 24800. Ausb. 720 mg.

$C_{21}H_{25}FO_5$ (376.4) Ber. C 67.00 H 6.70 F 5.05 Gef. C 67.30 H 6.30 F 5.30

Analog dieser Darstellung wurden aus den entsprechenden 6 α ,7 α -Oxido-3-keto- Δ^4 -en-steroiden die folgenden 6-Fluor-3-keto- Δ^4 ,6-dien-steroiden gewonnen:

6-Fluor-21-acetoxy- Δ^4 ,6-pregnadienol-(17 α)-dion-(3.20): Schmp. 197–200°, $[\alpha]_D$: +106°, λ_{\max} 283 m μ , ϵ = 21700; Ausb. 24% d. Th. Daraus 6-Fluor- Δ^4 ,6-pregnadien-diol-(17 α ,21)-dion-(3.20) durch analoge Verseifung wie oben beim entspr. Cortisonderivat beschrieben. Schmp. 206–208°, $[\alpha]_D$: +28°, λ_{\max} 283.5 m μ , ϵ = 24000. Ausb. 71% d. Th.

$C_{21}H_{27}FO_4$ (362.4) Ber. C 69.59 H 7.51 Gef. C 69.72 H 7.70

6-Fluor-6-dehydro-testosteron-propionat: Schmp. 124–125°, $[\alpha]_D$: –43°, λ_{\max} 282 m μ , ϵ = 24200.

$C_{22}H_{29}FO_3$ (360.5) Ber. C 73.30 H 8.10 F 5.27 Gef. C 73.79 H 8.30 F 5.70

6-Fluor-6-dehydro-17 α -acetoxy-progesteron: Aus Methanol Schmp. 235–236°, $[\alpha]_D$: –66°, λ_{\max} 283 m μ , ϵ = 25000.

$C_{23}H_{29}FO_4$ (372.5) Ber. F 4.89 Gef. F 4.9

6-Fluor-6-dehydro-cortisol: In einem Kleinfermenter wurden 15 l einer Nährlösung aus 3% Malzextrakt, 1% Saccharose, 0.2% Natriumnitrat, 0.1% Dikaliumphosphat, 0.05% Magnesiumsulfat, 0.05% Kaliumchlorid und 0.005% Eisen(II)-sulfat (pH eingestellt auf 7.0) mit 800 ccm einer Schüttelkultur von *Curvularia lunata* beimpft und unter starker Belüftung und Rühren bei 28° bebrütet. Nach 24stdg. Wachstum wurden 5 g 6-Fluor- Δ^4 ,6-pregnadien-diol-(17 α ,21)-dion-(3.20) in 50 ccm Dimethylformamid zugesetzt. Die Reaktion wurde dann unter gleichen Bedingungen fortgesetzt, bis im Chromatogramm keine Ausgangssubstanz mehr nachzuweisen war. Danach wurde die Fermentationsbrühe 3mal mit dem gleichen Volumen Chloroform extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden eingeeengt, der Rückstand mit Petroläther versetzt, der Niederschlag abgesaugt und dieses rohe 6-Fluor-6-dehydro-cortisol zunächst aus Chloroform, dann noch einmal aus Aceton umkristallisiert. Schmp. 210–212°, $[\alpha]_D$: +88°, λ_{\max} 282 m μ , ϵ = 24100. Ausb. 2.2 g.

$C_{21}H_{27}FO_5$ (378.8) Ber. C 66.65 H 7.19 F 5.02 Gef. C 67.11 H 7.49 F 5.40

6-Fluor-6-dehydro-cortisol-21-acetat: 0.3 g 6-Fluor-6-dehydro-cortisol wurden in 1.5 ccm Pyridin und 1.5 ccm Acetanhydrid 1 Stde. auf 100° erwärmt. Danach wurde das Gemisch in Wasser eingegossen, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Schmp. 231–232° (aus Aceton/Petroläther), $[\alpha]_D$: +111°, λ_{\max} 283.5 m μ , ϵ = 24400. Ausb. 0.26 g.

$C_{23}H_{29}FO_6$ (420.5) Ber. C 65.70 H 6.95 F 4.52 Gef. C 65.82 H 7.10 F 4.88

6-Fluor-6-dehydro-prednison-21-acetat: 20 g 6-Fluor-6-dehydro-cortison-21-acetat wurden in 1 l tert.-Butylalkohol zusammen mit 8.15 g Selendioxyd und 10 ccm Eisessig 24 Stdn.

unter Rückfluß gekocht. Nach Zugabe von nochmals 8.15 g Selendioxyd wurde noch einmal 24 Stdn. erhitzt, das Reaktionsgemisch danach i. Vak. eingeeengt, der Rückstand in Essigester aufgenommen, die Lösung vom ausgefallenen Selen abfiltriert und nun nacheinander mit Kaliumhydrogencarbonatlösung, Ammoniumsulfidlösung, verd. Ammoniak, verd. Salzsäure und wieder mit Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Aus Aceton kristallisiert das *6-Fluor-6-dehydro-prednison-21-acetat* mit einem Schmp. von 228–232°. Die Daten des reinen Produktes sind: Schmp. 240–241°, $[\alpha]_D$: +156°, λ_{\max} 224, 256, 295 m μ , ϵ = 10800, 11100, 11150. Ausb. 14.2 g.

$C_{23}H_{25}FO_6$ (416.5) Ber. C 66.33 H 6.05 F 4.56 Gef. C 65.89 H 6.20 F 4.68

6-Fluor-6-dehydro-prednisolon-21-acetat wird analog dem oben beschriebenen 6-Fluor-6-dehydro-prednison-21-acetat dargestellt. Schmp. (aus Aceton/Petroläther) 232–234°, $[\alpha]_D$: +28°, λ_{\max} 225, 256, 298 m μ , ϵ = 11900, 10700, 11100, Ausb. 68% d. Th.

$C_{23}H_{27}FO_6$ (418.5) Ber. C 66.02 H 6.50 F 4.54 Gef. C 65.62 H 6.90 F 4.90

6 β -Chlor-7 α -hydroxy-testosteron-propionat (entspr. VIII): 10g *6 α ,7 α -Oxido-testosteron-propionat* wurden in 200 ccm Propionsäure zusammen mit 8.4 ccm konz. Salzsäure 30 Min. bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde danach in Wasser eingegossen, der Niederschlag abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Schmp. 189–190° (aus Äther), $[\alpha]_D$: +15.7°, λ_{\max} 240 m μ , ϵ = 14400. Ausb. 9.1 g.

$C_{22}H_{31}ClO_4$ (394.9) Ber. C 66.91 H 7.91 Cl 8.97 Gef. C 67.09 H 8.06 Cl 8.80

6 β -Chlor-7 α -hydroxy- Δ^4 -androsen-dion-(3.17): 3.4 g *6 α ,7 α -Oxido- Δ^4 -androsen-dion-(3.17)* wurden in 68 ccm Eisessig und 34 ccm Dioxan zusammen mit 2.3 ccm konz. Salzsäure über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach wurde das Reaktionsgemisch in Wasser eingegossen, der Niederschlag abgesaugt, neutral gewaschen und getrocknet. Das reine Produkt zeigte den Schmp. 235–236° (aus Methanol), $[\alpha]_D$: +93°, λ_{\max} 239.5 m μ , ϵ = 14000. Ausb. 2.9 g.

$C_{19}H_{25}ClO_3$ (336.9) Ber. C 67.75 H 7.48 Gef. C 68.01 H 7.63

Analog diesem Verfahren wurden folgende *6 β -Chlor-7 α -hydroxy-3-keto- Δ^4 -en-steroid*e dargestellt:

6 β -Chlor-7 α ,17 α -dihydroxy-progesteron: Schmp. 253–254° (aus Methanol), $[\alpha]_D$: +92°, λ_{\max} 236 m μ , ϵ = 12900. Ausb. 77% d. Th.

$C_{21}H_{29}ClO_3$ (364.9) Ber. C 69.12 H 8.01 Cl 9.72 Gef. C 69.50 H 8.70 Cl 9.55

6 β -Chlor-7 α -hydroxy-cortison-21-acetat: Bei nur 1 Stde. Reaktionszeit Schmp. 225–226° (aus Essigester), $[\alpha]_D$: +132°, λ_{\max} 236 m μ , ϵ = 14300. Ausb. 83% d. Th.

$C_{23}H_{29}ClO_7$ (452.9) Ber. C 60.99 H 6.45 Cl 7.83 Gef. C 61.30 H 6.70 Cl 7.61

6-Chlor- $\Delta^{4,6}$ -androstadien-dion-(3.17) (entspr. XI): 5.4 g *6 α ,7 α -Oxido- Δ^4 -androsen-dion-(3.17)* wurden in 270 ccm Chloroform und 162 ccm einer Lösung von Chlorwasserstoff in Eisessig (8%) 48 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt, mit Chloroform extrahiert, der Auszug neutral gewaschen und getrocknet. Nach dem Einengen kristallisierten aus Methanol 4.5 g vom Schmp. 193–194°, $[\alpha]_D$: -134°, λ_{\max} 283 m μ , ϵ = 22000.

$C_{19}H_{23}ClO_2$ (318.9) Ber. C 71.58 H 7.27 Cl 11.12 Gef. C 71.55 H 7.44 Cl 11.20

6-Chlor-6-dehydro-17 α -acetoxy-progesteron: 46.5 g *6 α ,7 α -Oxido-17 α -hydroxy-progesteron* wurden in 930 ccm Eisessig und 460 ccm Dioxan zusammen mit 23 ccm konz. Salzsäure und 27 ccm Wasser 21 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach wurde das Reaktionsgemisch in Wasser eingegossen, der Niederschlag des *6-Chlor-6-dehydro-17 α -hydroxy-progesterons* abgesaugt, getrocknet und in Chloroform über Florisil filtriert. Schmp. 212–214° (aus

Methanol), $[\alpha]_D$: +68°, λ_{\max} 284.5 m μ , ϵ = 22600. 17 g dieses Stoffes wurden dann in 170 ccm Eisessig zusammen mit 34 ccm *Acetanhydrid* und 1.7 g *p*-Toluolsulfonsäure über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach wurde die Reaktionslösung in Wasser eingegossen, der Niederschlag abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Schmp. 211–212° (aus Methanol), $[\alpha]_D$: +6° (in Chlf.), λ_{\max} 283.5 m μ , ϵ = 23400. Ausb. 13 g.

$C_{23}H_{29}ClO_4$ (404.9) Ber. C 68.21 H 7.22 Cl 8.76 Gef. C 68.20 H 7.31 Cl 8.60

6-Chlor-21-acetoxy- Δ^4 ,6-pregnadienol-(17 α)-dion-(3.20): 3 g *6 α ,7 α -Oxido-21-acetoxy- Δ^4 -pregnenol-(17 α)-dion-(3.20)* wurden in 45 ccm Eisessig mit 29 ccm einer Chlorwasserstofflösung in Eisessig (5%) versetzt und 6 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen, der Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Nach Filtration in Chloroform über Kieselgel wurde aus Methanol kristallisiert. Schmp. 167–168°. $[\alpha]_D$: +104°, λ_{\max} 285 m μ , ϵ = 22180.

$C_{23}H_{29}ClO_5$ (420.9) Ber. C 65.63 H 6.95 Cl 8.42 Gef. C 65.21 H 7.05 Cl 8.3

6-Chlor-6-dehydro-cortison-21-acetat wurde analog der oben beschriebenen Gewinnung des 6-Chlor-6-dehydro-17 α -hydroxy-progesterons in 2 Tagen erhalten. Schmp. 196–197° (aus Methanol), $[\alpha]_D$: +248°, λ_{\max} 282 m μ , ϵ = 20800. Ausb. 48% d. Th.

$C_{23}H_{27}ClO_6$ (434.9) Ber. Cl 8.15 Gef. Cl 8.10

6-Chlor-6-dehydro-cortison wurde analog der oben beschriebenen Verseifung des 6-Fluor-6-dehydro-cortison-21-acetats dargestellt. Schmp. 201–202° (aus Aceton), $[\alpha]_D$: +237°, λ_{\max} 280 m μ , ϵ = 22400. Ausb. 84% d. Th.

$C_{21}H_{25}ClO_5$ (392.9) Ber. C 64.20 H 6.41 Cl 9.02 Gef. C 63.70 H 6.48 Cl 9.15

6-Chlor-6-dehydro-cortisol-21-acetat wurde analog dem 6-Chlor-6-dehydro-17 α -acetoxy-progesteron in 3 Tagen erhalten. Schmp. 151–153° (aus Aceton), $[\alpha]_D$: +161°, λ_{\max} 285 m μ , ϵ = 19900. Ausb. 29% d. Th.

$C_{23}H_{29}ClO_6$ (436.5) Ber. C 63.29 H 6.70 Cl 8.12 Gef. C 62.30 H 6.70 Cl 7.92

6-Brom- Δ^4 ,6-androstadien-dion-(3.17) (entspr. XI): 2.5 g *6 α ,7 α -Oxido- Δ^4 -androsen-dion-(3.17)* wurden in 125 ccm Chloroform zusammen mit 22 ccm Bromwasserstoff in Eisessig (28%) 24 Stdn. stehengelassen. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt, mit Chloroform extrahiert, der Auszug neutral gewaschen, getrocknet und eingengt. Kristalle (aus Methanol), Schmp. 197–198°, $[\alpha]_D$: +197°, λ_{\max} 286 m μ , ϵ = 25800.

$C_{19}H_{23}BrO_2$ Ber. C 62.82 H 6.38 Br 22.00 Gef. C 62.50 H 6.71 Br 22.50

6-Brom-21-acetoxy- Δ^4 ,6-pregnadienol-(17 α)-dion-(3.20): 30 g *6 α ,7 α -Oxido-21-acetoxy- Δ^4 -pregnenol-(17 α)-dion-(3.20)* wurden in 600 ccm Eisessig gelöst, mit 25 ccm Bromwasserstoffsäure (48-proz.) versetzt und 4 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach wurde in Wasser eingegossen, der Niederschlag abgesaugt, gewaschen, getrocknet und aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 182–184°, $[\alpha]_D$: +112°, λ_{\max} 288 m μ , ϵ = 21200. Ausb. 11.4 g.

$C_{23}H_{29}BrO_5$ (465.4) Ber. C 59.36 H 6.28 Br 17.17 Gef. C 59.89 H 6.51 Br 17.08

6-Chlor-6-dehydro-prednisolon-acetat 4.8 g *6-Chlor-6-dehydro-cortisol-21-acetat* wurden in 72 ccm Dioxan zusammen mit 4.6 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-*p*-chinon 20 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Danach wurde die Reaktionslösung mit Chloroform verdünnt, mit n_{10} NaOH geschüttelt, neutral gewaschen und eingengt. Der Rückstand wurde in Chloroform über die 20fache Menge Florisil filtriert und aus Aceton/Äther kristallisiert. Schmp. 186–187°, $[\alpha]_D$: +63°, λ_{\max} 228, 256, 297 m μ , ϵ = 9900, 9300, 9750. Ausb. 45% d. Th.

$C_{23}H_{27}ClO_6$ (434.9) Ber. C 63.70 H 6.27 Cl 8.16 Gef. C 63.11 H 6.89 Cl 7.70

6-Chlor-6-dehydro-prednison-21-acetat wurde analog der oben beschriebenen Gewinnung des 6-Fluor-6-dehydro-prednison-21-acetats erhalten. Schmp. 185–186° (aus Methanol), $[\alpha]_D$: +184°, λ_{\max} 228, 256, 294 m μ , ϵ = 10 500, 10 300, 10 000. Ausb. 61 % d. Th.

$C_{23}H_{25}ClO_6$ (432.9) Ber. C 63.81 H 5.83 Cl 8.19 Gef. C 63.59 H 5.92 Cl 7.70

6 β -Methoxy-7 α -hydroxy-cortison (entspr. IX): 5 g *6 α ,7 α -Oxido-cortison-21-acetat* wurden in 313 ccm *Methanol* zusammen mit 2 ccm Perchlorsäure (70-proz.) bis zur vollständigen Lösung auf 50° erwärmt. Danach blieb das Reaktionsgemisch 18 Stdn. bei Raumtemperatur stehen, wurde dann mit Wasser verdünnt und mit reichlich Chloroform ausgeschüttelt. Der Auszug wurde neutral gewaschen, getrocknet und eingeengt. Schmp. 254–256° (aus Chloroform), $[\alpha]_D$: +135°, λ_{\max} 230 m μ , ϵ = 14 350. Ausb. 2.3 g.

$C_{22}H_{30}O_7$ (406.5) Ber. C 65.01 H 7.44 OCH₃ 7.63 Gef. C 64.95 H 7.50 OCH₃ 8.05

In analoger Weise wurden aus den entsprechenden 6 α ,7 α -Oxido- Δ^4 -en-3-keto-steroiden die folgenden 6 β -Methoxy-7 α -hydroxy- Δ^4 -en-3-keto-steroiden gewonnen:

6 β -Methoxy-7 α -hydroxy-testosteron: Schmp. 240–241° (aus Äther), $[\alpha]_D$: +39°, λ_{\max} 235 m μ , ϵ = 13 100. Ausb. 61 % d. Th.

$C_{20}H_{30}O_4$ (334.5) Ber. C 71.82 H 9.04 Gef. C 72.08 H 9.05

6 β -Methoxy-7 α -hydroxy- Δ^4 -androsen-dion-(3.17): Schmp. 272–273° (aus Methanol), $[\alpha]_D$: +114°, λ_{\max} 234.5 m μ , ϵ = 13 050. Ausb. 59 % d. Th.

$C_{20}H_{28}O_4$ (332.4) Ber. C 72.26 H 8.49 Gef. C 72.10 H 8.69

*Δ^4 -Androsen-trion-(3.6.17)*¹⁹⁾ (entspr. XIII): 0.7 g *6 β -Methoxy-7 α -hydroxy- Δ^4 -androsen-dion-(3.17)* wurden in 20 ccm Chlorwasserstofflösung in Eisessig (8%) 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt, mit Chloroform extrahiert, der Auszug neutral gewaschen, getrocknet und eingeengt. Schmp. 223–224° (aus Methanol), $[\alpha]_D$: +56°, λ_{\max} 251 m μ , ϵ = 11 350. Ausb. 0.41 g.

6-Methoxy-6-dehydro-testosteron (entspr. XII): 1 g *6 β -Methoxy-7 α -hydroxy-testosteron* wurde in 30 ccm absol. *Methanol* mit 9 g konz. Schwefelsäure 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde danach unter Kühlung mit 20 ccm *Pyridin* versetzt und in 500 ccm Wasser eingegossen. Der Niederschlag wurde abgesaugt, gewaschen und i. Vak. getrocknet. Schmp. 160–163° (aus Äther), $[\alpha]_D$: +24°, λ_{\max} 250, 304 m μ , ϵ = 7 260, 14 900. Ausb. 0.53 g.

$C_{20}H_{28}O_3$ (316.4) Ber. C 75.91 H 8.91 Gef. C 75.26 H 9.05

17 β -Acetoxy- Δ^4 -androsen-dion-(3.6) (entspr. XIII): 0.5 g *6-Methoxy-6-dehydro-testosteron* wurden in 5 ccm *Pyridin* und 5 ccm *Acetanhydrid* über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde danach in Wasser eingegossen und der Niederschlag des rohen 6-Methoxy-6-dehydro-testosteron-acetats abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Das Produkt wurde danach in 10 ccm einer 12-proz. Lösung von Chlorwasserstoff in Eisessig 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach wurde diese Lösung in Wasser eingegossen, der Niederschlag abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisation aus *Methanol* schmilzt das Produkt in Übereinstimmung mit der Literatur¹⁹⁾ bei 198–200°, $[\alpha]_D$: –44°, λ_{\max} 251 m μ , ϵ = 10 350. Ausb. 0.42 g.

6-Chlor-3-acetoxy- $\Delta^{2,4,6}$ -androstatrienon-(17) (entspr. X): 2.9 g *6-Chlor- $\Delta^{4,6}$ -androstadien-dion-(3.17)* wurden in 46 ccm *Acetanhydrid* und 18.6 ccm *Acetylchlorid* mit 2 ccm *Pyridin* 3 Stdn. auf 100° erwärmt. Nach Einengen des Reaktionsgemisches i. Vak. kristallisierte das Produkt aus *Methanol*. Schmp. 163–164°, $[\alpha]_D$: +80°, λ_{\max} 301 m μ , ϵ = 12 850. Ausb. 2.2 g.

$C_{21}H_{25}ClO_3$ (360.9) Ber. Cl 9.83 Gef. Cl 9.90

6-Chlor-3.17 α -diacetoxy- $\Delta^{2.4.6}$ -pregnatrienon-(20) wurde analog durch Enolacetylierung dargestellt. Schmp. 141–142° (aus Methanol), $[\alpha]_D$: –47°, λ_{\max} 301 m μ , ϵ = 13800. Ausb. 69% d. Th.

C₂₅H₃₁ClO₅ (447.0) Ber. C 67.18 H 6.99 Cl 7.93 Gef. C 67.68 H 7.10 Cl 7.90

C.

2-Chlor-3-acetoxy- $\Delta^{2.4.6}$ -androstatrienon-(17) (entspr. XIV): 15.7 g 6 β -Chlor-7 α -hydroxy- Δ^4 -androsen-dion-(3.17) wurden in 254 ccm Acetanhydrid, 100 ccm Acetylchlorid und 10 ccm Pyridin 3 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Danach wurde das Reaktionsgemisch i. Vak. eingeeengt. Schmp. 184–187° (aus Methanol), $[\alpha]_D$: +23°, λ_{\max} 308 m μ , ϵ = 17200. Ausb. 7.4 g.

C₂₁H₂₅ClO₃ (360.9) Ber. C 69.90 H 6.98 Cl 9.82 Gef. C 70.30 H 7.29 Cl 10.00

In analoger Weise wurden folgende 2-Chlor-3-acetoxy- $\Delta^{2.4.6}$ -trien-steroiden gewonnen:

2-Chlor-3-acetoxy-17 β -propyloxy- $\Delta^{2.4.6}$ -androstatrien: Schmp. 156–158° (aus Methanol), $[\alpha]_D$: –55°, λ_{\max} 307.5, ϵ = 17300. Ausb. 42% d. Th.

C₂₄H₃₁ClO₄ (419.0) Ber. C 68.81 H 7.45 Cl 8.46 Gef. C 68.60 H 7.59 Cl 9.00

2-Chlor-3.17 α -diacetoxy- $\Delta^{2.4.6}$ -pregnatrienon-(20): Schmp. 262–263° (aus Methanol), $[\alpha]_D$: –83°, λ_{\max} 308 m μ , ϵ = 17400. Ausb. 70% d. Th.

C₂₅H₃₁ClO₅ (447.0) Ber. C 67.18 H 6.99 Cl 7.93 Gef. C 67.21 H 7.10 Cl 8.20

2 α -Chlor- $\Delta^{4.6}$ -androstadien-dion-(3.17) (entspr. XV): 0.5 g 2-Chlor-3-acetoxy- $\Delta^{2.4.6}$ -androstatrienon-(17) wurden in 60 ccm Dioxan und 60 ccm Methanol mit 6 ccm einer 20-proz. Lösung von Chlorwasserstoff in Methanol versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach wurde das Reaktionsgemisch in Wasser eingegossen, der Niederschlag abgesaugt, neutral gewaschen und getrocknet. Schmp. 219–220° (aus Methanol), $[\alpha]_D$: +208°, λ_{\max} 284.5 m μ , ϵ = 26200. Ausb. 0.3 g.

C₁₉H₂₃ClO₂ (318.9) Ber. C 71.57 H 7.27 Cl 11.12 Gef. C 71.65 H 7.60 Cl 11.10

2 α -Chlor-6-dehydro-17 α -acetoxy-progesteron wurde analog dargestellt, wie eben beschrieben. Schmp. 210–212 (aus Methanol), $[\alpha]_D$: +56°, λ_{\max} 285.5 m μ , ϵ = 27400. Ausb. 68% d. Th.

C₂₃H₂₉ClO₄ (404.9) Ber. C 68.22 H 7.21 Cl 8.75 Gef. C 68.51 H 7.42 Cl 8.60

17 α -Acetoxy- $\Delta^{1.4.6}$ -pregnatrien-dion-(3.20) (entspr. XVII): 2.2 g 2 α -Chlor-6-dehydro-17 α -acetoxy-progesteron wurden zusammen mit 460 mg Lithiumchlorid in 35 ccm Dimethylformamid 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Danach wurde das Reaktionsgemisch i. Vak. eingeeengt und der Rückstand aus Methanol mehrfach umkristallisiert. Schmp. 195–196°, λ_{\max} 222, 256 und 297 m μ , ϵ = 10350, 9400 und 13400. Ausb. 1.3 g.

C₂₃H₂₈O₄ (368.5) Ber. C 74.98 H 7.66 Gef. C 74.68 H 7.65

2 α -Methoxy-6-dehydro-cortison-21-acetat (entspr. XVI): 9.9 g 6 β -Chlor-7 α -hydroxy-cortison-21-acetat wurden in 190 ccm Methanol 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Das nach dem Abkühlen aus dem Reaktionsgemisch erhaltene krist. Produkt wurde aus Chloroform/Methanol umkristallisiert. Schmp. 273–275°, $[\alpha]_D$: +235°, λ_{\max} 280 m μ , ϵ = 25800. Ausb. 2.6 g.

C₂₄H₃₀O₇ (430.5) Ber. C 66.96 H 7.02 OCH₃ 7.2 Gef. C 66.28 H 7.30 OCH₃ 7.0

2 α -Methoxy- $\Delta^{4.6}$ -androstadien-dion-(3.17) wurde analog gewonnen, jedoch bei 6stdg. Reaktionszeit. Schmp. 234–236° (aus Methanol), $[\alpha]_D$: +213°, λ_{\max} 282 m μ , ϵ = 26200.

C₂₀H₂₆O₃ (314.4) Ber. C 76.41 H 8.33 OCH₃ 9.87 Gef. C 75.90 H 8.55 OCH₃ 9.3