

### 36. Über Steroide.

110. Mitteilung<sup>1)</sup>.

#### Herstellung von 7;9,11-Dienen der Androstan-Reihe

von K. Heusler und A. Wettstein.

(14. XII. 51.)

Im Hinblick auf die Bedeutung von  $\Delta^{7;9,11}$ -Steroiden für die Gewinnung von Nebennierenrinden-Hormonen mit einer Sauerstofffunktion in 11-Stellung<sup>2)</sup> besitzen zweifellos solche Diene auch in der Androstan-Reihe grosses Interesse. Als Ausgangsmaterial für  $\Delta^{7;9,11}$ -3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Dioxy-androstadien (XX) wählten wir das aus 3 $\beta$ -Dehydroandrosteron leicht zugängliche  $\Delta^5$ -3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-androsten (I)<sup>3)</sup>.

Zuerst stellte sich das Problem der Gewinnung eines reinen  $\Delta^7$ -Androsten-Derivates. Als einfachster Weg schien die Bromierung mit N-Bromsuccinimid zum 7-Bromid, anschliessende Bromwasserstoff-Abspaltung zum 5,7-Dien und schliesslich selektive Hydrierung der 5-Doppelbindung in Frage zu kommen. P. R. Ulshafer<sup>4)</sup> untersuchte diese Reaktionsfolge ausgehend vom  $\Delta^5$ -3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Dibenzoyloxy-androsten, konnte aber nur etwa 25% des 5,7-Diens isolieren; die Abtrennung vom gleichzeitig entstehenden  $\Delta^{4,6}$ -3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Dibenzoyloxy-androstadien bereitete erhebliche Schwierigkeiten. Eigene Versuche bestätigten diesen Befund. Derselbe Weg ist soeben auch von einer anderen Forschergruppe<sup>5)</sup> beschrieben worden, die das 5,7-Dien in 18-proz. Ausbeute erhielt. In der Cholesterin-Reihe wurde das  $\Delta^7$ -Cholesten-3 $\beta$ -ol-acetat mit Vorteil aus dem 7 $\alpha$ -Oxy-cholesten-3 $\beta$ -ol-acetat durch Wasserabspaltung dargestellt<sup>6)</sup>. Wir versuchten deshalb, für die Gewinnung des  $\Delta^7$ -3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-androstens (XIV) einen ähnlichen Weg einzuschlagen.

Die Oxydation von I mittels Chromtrioxyd zum  $\Delta^5$ -3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-7-keto-androsten (II) ist schon von Butenandt<sup>7)</sup> beschrieben

<sup>1)</sup> 109. Mitteilung, s. Helv. **35**, 276 (1952).

<sup>2)</sup> Vgl. z. B. E. M. Chamberlain, W. V. Ruyle, A. E. Erickson, J. M. Chemerda, L. M. Aliminosa, R. L. Erickson, G. E. Sita & M. Tishler, Am. Soc. **73**, 2396 (1951); L. F. Fieser, J. E. Herz & Wei-Yuan Huang, Am. Soc. **73**, 2397 (1951); G. Stork, J. Romo, G. Rosenkranz & C. Djerassi, Am. Soc. **73**, 3546 (1951); H. Heusser, K. Eichenberger, P. Kurath, H. R. Dällenbach & O. Jeger, Helv. **34**, 2106 (1951); R. C. Anderson, R. Budziarek, G. T. Newbold, R. Stevenson & F. S. Spring, Chem. & Ind. **1951**, 1035.

<sup>3)</sup> L. Ruzicka & A. Wettstein, Helv. **18**, 1264 (1935).

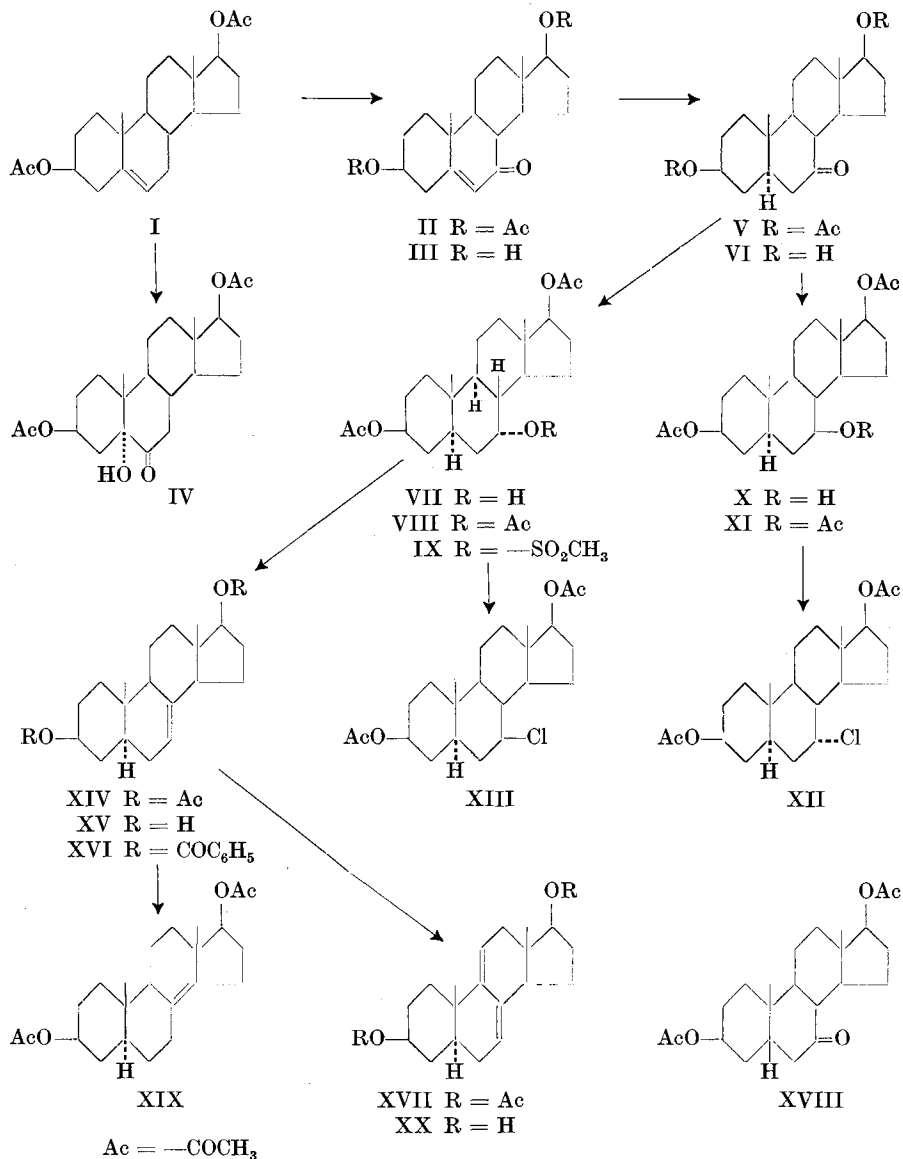
<sup>4)</sup> Private Mitteilung von Dr. P. R. Ulshafer, Summit, N. J.

<sup>5)</sup> F. Neumann, G. Rosenkranz, J. Romo & C. Djerassi, Am. Soc. **73**, 5478 (1951).

<sup>6)</sup> W. Buser, Helv. **30**, 1379 (1947).

<sup>7)</sup> A. Butenandt, E. Hausmann & J. Paland, B. **71**, 1316 (1938).

worden. Wir fanden nun, dass sich die von *Oppenauer & Oberrauch*<sup>1)</sup> am Cholesterin-acetat durchgeführte Oxydation zum 7-Keton mit Butylchromat auch auf die Androstan-Reihe übertragen lässt. Unter den von *Oppenauer* angegebenen Bedingungen arbeitete die Methode aber in unseren Händen sogar beim Cholesterin-acetat nur mit



<sup>1)</sup> *R. V. Oppenauer & H. Oberrauch*, Ann. de la Asociación Química Argentina **37**, 246 (1949).

schlechter Ausbeute. Wurde die Reaktion hingegen bei Siedetemperatur des Tetrachlorkohlenstoffes durchgeführt, so stieg die Ausbeute bis auf 75%<sup>1)</sup> und betrug schliesslich im Falle von II 60%. UV-Absorption vgl. Fig. 1, Kurve A. Durch alkalische Verseifung von II wurde das entsprechende freie Dioxy-keton III erhalten.

Die Reduktion von II zur 7 $\alpha$ - und 7 $\beta$ -Oxy-Verbindung VII und X wurde in 2 Stufen durchgeführt: Die Hydrierung zum 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-7-keto-androstan (V) verlief erwartungsgemäss sterisch fast einheitlich. In Essigester kam sie zwar bei Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff nicht zum Stillstand und wurde deshalb kurz danach unterbrochen. Die Mutterlauge des gewonnenen 7-Ketons V enthielt hauptsächlich 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-7 $\beta$ -oxy-androstan (X) vom Smp. 135,5—136,5<sup>o</sup>, das durch Rückoxydation mit Chromsäure in V übergeführt wurde. Insgesamt konnte das gesättigte 7-Keton V vom Smp. 191—193<sup>o</sup> in einer Ausbeute von etwa 95% erhalten werden. Es ging bei alkalischer Verseifung in das freie Dioxy-keton VI über. X lieferte mit Acetanhydrid in Pyridin leicht das entsprechende Triacetat XI.

Bei der Hydrierung von V in Eisessig mit Platinoxid entstand hingegen erfreulicherweise in ungefähr 80-proz. Ausbeute<sup>2)</sup> das 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-7 $\alpha$ -oxy-androstan (VII) vom Smp. 184,5—186<sup>o</sup>, das sich erst durch längere Acetylierung vollständig ins Triacetat VIII überführen liess. Aus den Mutterlauen von VII konnte auch hier das isomere X gewonnen werden<sup>3)</sup>. Die Konfiguration der Substituenten am Kohlenstoffatom 7 liess sich auf Grund folgender Tatsachen einwandfrei ableiten:

1. Der Vergleich der molekularen Drehungswerte von 7 $\alpha$ - und 7 $\beta$ -Oxy- bzw. -Acetoxy-Steroiden<sup>4)</sup> zeigt, dass den 7 $\beta$ -substituierten Verbindungen immer die positiveren Werte zuzuordnen sind. Bei den beiden epimeren 7-Oxy-cholestanol-acetaten z. B. beträgt die Differenz  $M_D^{\beta} - M_D^{\alpha} = +158^{\circ}$ , bei unseren 7-Oxy-androstandiol-diacetaten (VII und X)  $+220^{\circ}$  (s. Tab. 1). Auch die molekularen Drehungsdifferenzen gegenüber der „Grundsubstanz“ 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-androstan stimmen bei den ersten vier in Tab. 1 angeführten Verbindungen in Vorzeichen und Grössenordnung mit den aus der Literatur zu erwartenden Werten überein.

2. Die Wasserabspaltung unter Bedingungen, die eine Trans-Eliminierung begünstigen, gelang nur bei VII, dem daher die 7 $\alpha$ -

<sup>1)</sup> Versuche von Dr. J. R. Billeter in unseren Laboratorien.

<sup>2)</sup> Vgl. O. Wintersteiner & M. Moore, Am. Soc. **65**, 1503 (1943), die beim 7-Keto-cholesterinacetat ungefähr 60% des 7 $\alpha$ - und 40% des 7 $\beta$ -Cholesterinderivates erhielten.

<sup>3)</sup> Bei der präparativen Herstellung der 7 $\alpha$ -Oxy-Verbindung VII wurden die Mutterlauen direkt mit Chromsäure oxydiert, wobei in guter Ausbeute das gesättigte 7-Keton V zurückgewonnen wurde. Die Ausbeute an VII aus V stieg damit auf 97%.

<sup>4)</sup> L. F. Fieser & M. Fieser, Natural Products Related to Phenanthrene, 3rd Ed., p. 215; D. H. R. Barton & W. Klyne, Chem. & Ind. **1948**, 775.

Konfiguration zukommen muss. In diesem Fall sind sowohl die 7-Oxygruppe als auch das Wasserstoffatom am C<sub>8</sub> „polar“<sup>1)</sup> gebunden, so dass besonders leichte Abspaltung zu erwarten ist. Die „polare“ 7 $\alpha$ -Oxygruppe wurde, in Übereinstimmung mit den Voraussagen von Barton<sup>1)</sup>, deutlich langsamer verestert als die „äquatoriale“ 7 $\beta$ -Oxygruppe.

Tabelle 1.

Substanz	Smp.	M <sub>D</sub> <sup>a)</sup>	$\Delta$ <sup>b)</sup> gef.	$\Delta$ Lit.
3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-7 $\alpha$ -oxy-androstan (VII) .	184,5—186 <sup>0</sup>	– 59 <sup>0</sup>	– 44	– 60 <sup>c)</sup>
3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-7 $\beta$ -oxy-androstan (X) . .	135,5—136,5 <sup>0</sup>	+ 161 <sup>0</sup>	+ 176	+ 121 <sup>c)</sup>
3 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,17 $\beta$ -Triacetoxy-androstan (VIII) . .	169—170 <sup>0</sup>	– 93 <sup>0</sup>	– 78	– 143 <sup>d)</sup>
3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -Triacetoxy-androstan (XI) . . .	172—173 <sup>0</sup>	+ 170 <sup>0</sup>	+ 185	+ 208 <sup>d)</sup>
3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-7 $\alpha$ -chlor-androstan (XII) .	147—148 <sup>0</sup>	– 123 <sup>0</sup>		
3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-7 $\beta$ -chlor-androstan (XIII)	160—161 <sup>0</sup>	+ 132 <sup>0</sup>		
$\Delta^7$ -3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-androsten (XIV) . . .	127—128 <sup>0</sup>	– 146 <sup>0</sup>	– 131	– 68 <sup>c)</sup>
$\Delta^7$ : <sup>9, 11</sup> -3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-androstadien (XVII)	131—132,5 <sup>0</sup>	0 <sup>0</sup>	+ 15	+ 134 <sup>e)</sup>

<sup>a)</sup> Die Messungen wurden alle in Chloroform ausgeführt (vgl. experimenteller Teil.

<sup>b)</sup>  $\Delta = M_D$  gef. –  $M_D$  von 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-androstan. Letzteres von uns bestimmt zu  $[\alpha]_D^{23} = -4^0 \pm 4^0$  ( $c = 1,394$  in CHCl<sub>3</sub>);  $M_D = -15^0$ .

<sup>c)</sup> L. F. Fieser & M. Fieser, Natural Products Related to Phenanthrene, 3rd ed., 1949, S. 210, 218.

<sup>d)</sup> D. H. R. Barton & W. Klyne, Chem. & Ind. 1948, 775. Die dort angegebenen Trivial-Indices „ $\alpha$ “ und „ $\beta$ “ sind für die richtige sterische Konfiguration zu vertauschen.

<sup>e)</sup> D. H. R. Barton, Soc. 1946, 512. Konjugierte Diene sind besonders der vicinalen Beeinflussung durch andere Gruppen unterworfen (D. H. R. Barton & J. D. Cox, Soc. 1948, 783), so dass von vornherein hier keine sehr gute Übereinstimmung zu erwarten war.

Die Wasserabspaltung wurde zuerst nach der beim 7 $\beta$ -Oxycholestanol-acetat mit Erfolg verwendeten Methode mit Phosphoroxychlorid und Pyridin versucht<sup>2)</sup>. Dabei zeigte sich aber, dass in der Androstan-Reihe Ersatz der Oxygruppe durch das Chloratom in beträchtlichem Ausmass die Eliminierung konkurrenziert. Es wurde nämlich aus der 7 $\alpha$ -Oxy-Verbindung VII neben dem  $\Delta^7$ -3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-androsten (XIV) vom Smp. 127—128<sup>0</sup> in etwas grösserer Menge ein 7-Chlor-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diacetoxy-androstan vom Smp. 160—161<sup>0</sup> erhalten. Das epimere 7 $\beta$ -Oxy-androstan-Derivat X lieferte unter denselben Bedingungen in einheitlicher Reaktion ein epimeres 7-Chlor-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diacetoxy-androstan vom Smp. 147—148<sup>0</sup>.

Beide Chloride erwiesen sich gegen Kochen in Collidin resistent, so dass die Konfigurationszuordnung nur auf Grund der Drehungswerte vorgenommen werden kann. Im allgemeinen weisen die mole-

<sup>1)</sup> D. H. R. Barton, Exper. 6, 316 (1951).

<sup>2)</sup> W. Buser, Helv. 30, 1379 (1947).

kularen Drehungs-Differenzen epimerer Alkohole und der entsprechenden Chloride dasselbe Vorzeichen auf<sup>1)</sup>. Aus den ebenfalls in Tab. 1 angegebenen Drehungswerten unserer 7-Chloride folgt, dass bei ihrer Entstehung nicht ganz unerwartet *Walden'sche* Umkehrung eingetreten ist, die Substanz vom Smp. 160—161° also das 7  $\beta$ -Chlor-(XIII), diejenige vom Smp. 147—148° das 7  $\alpha$ -Chlor-Derivat XII darstellt<sup>2)</sup>.

Um die Substitution der 7-Oxy-Gruppe zu vermeiden, wurde versucht, die Wasserabspaltung über das Tosylat herbeizuführen. Überraschenderweise reagieren aber beide 7-Oxy-Verbindungen VII und X weder in der Kälte noch in siedendem Pyridin mit Tosylchlorid. Hingegen gelang es, das 3  $\beta$ , 17  $\beta$ -Diacetoxy-7  $\alpha$ -oxy-androstan (VII) in sein Mesylat IX überzuführen, aus welchem in ausserordentlich glatter Reaktion mit Hilfe von Collidin Methansulfosäure abgespalten werden konnte. Die molekulare Drehung des entstandenen  $\Delta^7$ -3  $\beta$ , 17  $\beta$ -Diacetoxy-androstens (XIV) vom Smp. 127—128° stimmte einigermassen mit dem erwarteten Wert überein (vgl. Tab. 1). Die Umlagerung des so erhaltenen Mono-ens XIV zur  $\Delta^{8,14}$ -Verbindung XIX ist bereits beschrieben worden<sup>3)</sup>. Neuerdings wurde XIV auch zum freien Dioxy-androsten XV verseift und letzteres in das Dibenzoat XVI übergeführt.

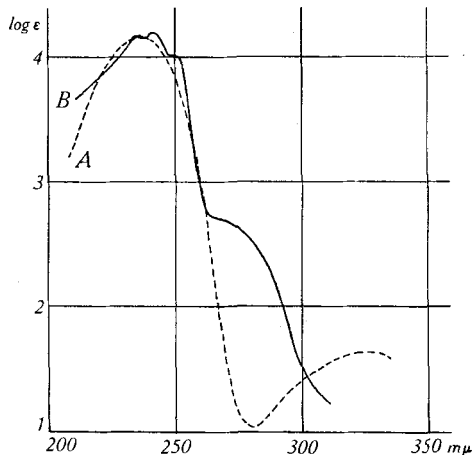


Fig. 1.

Kurve A:  $\Delta^5$ -3  $\beta$ , 17  $\beta$ -Diacetoxy-7-keto-androsten (II).  
 Kurve B:  $\Delta^7$ ; <sup>9, 11</sup>-3  $\beta$ , 17  $\beta$ -Diacetoxy-androstadien (XVII)  
 in 95-proz. Äthanol.

<sup>1)</sup> Vgl. z. B. *D. H. R. Barton & E. Miller*, *Am. Soc.* **72**, 370 (1950); *E. D. Hughes, C. K. Ingold et al.*, *Soc.* **1937**, 1252, 1208; *P. A. Levene & A. Rothen*, *J. Biol. Chem.* **127**, 237 (1939).

<sup>2)</sup> Im Hinblick auf diese Befunde scheint das von *L. F. Fieser, M. Fieser & R. N. Chakravarti*, *Am. Soc.* **71**, 2226 (1949), beschriebene 7-Chlor-cholestanol-acetat eher 7  $\alpha$ -Konfiguration zu besitzen.

<sup>3)</sup> *J. R. Billeter & K. Miescher*, *Helv.* **34**, 2063 (1951).

Die Dehydrierung des Mono-ens XIV<sup>1)</sup> zum  $\Delta^{7;9,11}$ -3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-androstadien (XVII) vom Smp. 131–132,5<sup>o</sup> wurde vorteilhaft mit Mercuriacetat in einem Alkohol-Eisessig-Gemisch bei Zimmertemperatur durchgeführt. Dabei ergab sich, dass die Reaktion in der Androstan-Reihe bedeutend langsamer verläuft als in der Ergostan- oder Cholestan-Reihe, indem der Maximalgehalt an Dien erst nach etwa 60 Std. erreicht ist. Die Reaktionstemperatur scheint dabei keine ausschlaggebende Rolle zu spielen. Das reine Diacetoxy-dien zeigt die für heteroannulare Diene typische Absorptionskurve im UV.-Spektrum (Fig. 1, Kurve B) und weist eine mit der angenommenen Konstitution noch vereinbare molekulare Drehung auf (vgl. Tab. 1). Durch alkalische Verseifung ging es in das freie Dioxy-dien XX über.

Über weitere Reaktionen von XVII wird an anderer Stelle dieses Heftes berichtet<sup>2)</sup>.

### Experimenteller Teil<sup>3)</sup>.

$\Delta^5$ -3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-7-keto-androsten (II). Die zur Oxydation verwendete Butylchromat-Lösung stellten wir in Anlehnung an die von *Oppenauer & Oberrauch*<sup>4)</sup> angegebene Vorschrift wie folgt her:

In 468 cm<sup>3</sup> reines tert. Butanol wurden unter Kühlung mit Eis und Rühren 185 g Chromtrioxyd in kleinen Portionen eingetragen. Während dieser Zeit hielt man die Temperatur der Lösung bei 25–30<sup>o</sup>, rührte nach beendiger Zugabe noch 5 Min. weiter, brachte die Lösung in einen Scheidetrichter und verdünnte sie mit 1,3 l trockenem Tetrachlorkohlenstoff. Die dunkle wässrige Lösung wurde abgetrennt, die organische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Trockenmittel mit 800 cm<sup>3</sup> Tetrachlorkohlenstoff nachgewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum bei 40–45<sup>o</sup> Badtemperatur auf 1000 cm<sup>3</sup> eingengt, wobei das überschüssige tert. Butanol im azeotropen Gemisch mit dem Tetrachlorkohlenstoff abdestillierte. Die zurückbleibende Butylchromat-Lösung konnte bei tiefer Temperatur mehrere Wochen unverändert aufbewahrt werden.

89,0 g  $\Delta^5$ -3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-androsten<sup>5)</sup> (I) wurden in 500 cm<sup>3</sup> trockenem Tetrachlorkohlenstoff suspendiert und auf 80<sup>o</sup> erwärmt. Dann wurde unter kräftigem Rühren eine Mischung von 720 cm<sup>3</sup> der oben beschriebenen Butylchromat-Lösung, 225 cm<sup>3</sup> Eisessig und 90 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid im Verlauf von 30 Min. zugetropft, anschliessend 10 Std. bei 80<sup>o</sup> weiter gerührt und schliesslich auf Zimmertemperatur abgekühlt. Unter Eiskühlung liess man nun 150 g Oxalsäure, gelöst in 1,5 l Wasser, inert 45 Min. zutropfen, gab nach weiteren 15 Min. 105 g feste Oxalsäure zu und rührte noch 2 Std. kräftig, wobei sich die Mischung langsam auf Zimmertemperatur erwärmte. Die blass gelbe Tetrachlorkohlenstoff-Schicht wurde abgetrennt, die wässrige Schicht mit Tetrachlorkohlenstoff nachextrahiert und die vereinigten organischen Lösungen mit Wasser, Natrium-Hydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt 89 g eines weissen, pulvrigen Rückstandes, der in 9 l Äther durch Kochen am Rückfluss gelöst wurde. Die klare Lösung wurde auf ca. 4 l eingengt und gekühlt. Darauf fiel eine erste Fraktion von 42,9 g  $\Delta^5$ -3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-7-keto-androsten (II) vom Smp. 216–219<sup>o</sup> an. Durch weiteres Einengen der Mutterlauge liessen sich noch zwei weitere Fraktionen von zusammen 12,9 g gewinnen. Ausbeute: 55,8 g entspr. 60,4% d. Th.

<sup>1)</sup> Vgl. auch die Dehydrierung des entsprechenden 5;7-Diens zum 5,7;9,11-Trien: *R. Antonucci, S. Bernstein, D. Giancola & K. J. Sax*, J. Org. Chem. **16**, 1159 (1951).

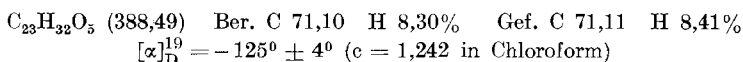
<sup>2)</sup> *H. Heusser, K. Heusler, K. Eichenberger, C. G. Honegger & O. Jeger*, Helv. **35**, 295 (1952).

<sup>3)</sup> Die angegebenen Smp. sind im Kupferblock bestimmt und nicht korrigiert.

<sup>4)</sup> *R. V. Oppenauer & H. Oberrauch*, Ann. de la Asociación Química Argentina **37**, 246 (1949).

<sup>5)</sup> Vgl. *L. Ruzicka & A. Wettstein*, Helv. **18**, 1264 (1935).

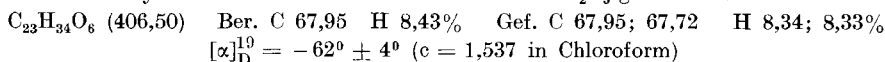
Zur Analyse wurde eine Probe aus Benzol-Petroläther und aus Äther umkristallisiert und bei 90° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> im Hochvakuum getrocknet. Die reine Substanz schmolz bei 219—221°.



Die Substanz zeigte im UV.-Spektrum ein Maximum bei 237 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 4,15).

Durch Zusatz von Hexan zur *Mutterlauge* von II liess sich eine Verbindung gewinnen, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Benzol-Hexan und Benzol-Petroläther bei 232,5—234° schmolz. Sie absorbierte im UV. nicht und zeigte im IR.-Spektrum neben der Keto-Bande bei 5,81  $\mu$  und der Ester-Bande des Acetates bei 5,75  $\mu$  die für die Hydroxylgruppe typische Bande bei 2,88  $\mu$ . Es dürfte sich um das 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-5 $\alpha$ -oxy-6-keto-androstan (IV) handeln.

Zur Analyse wurde bei 90° im Hochvakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.



*Verseifung* des 7-Ketons II in wässrigem Dioxan mit Kalilauge bei Zimmertemperatur während 20 Std. lieferte  $\Delta^5$ -3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Dioxy-7-keto-androsten (III) vom Smp. 201—202° in guter Ausbeute.

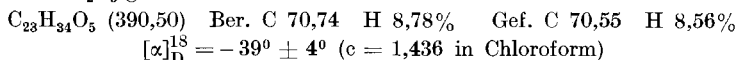
Zur Analyse wurde eine Probe aus Methanol umkristallisiert und bei 100° im Hochvakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet<sup>1)</sup>.



III zeigte im UV.-Spektrum ein Maximum bei 240 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 4,18).

3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-7-keto-androstan (V). 60,0 g  $\Delta^5$ -3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-7-keto-androsten (II) wurden in 1,5 l Essigester bei Zimmertemperatur und Normaldruck in Gegenwart von 1,0 g vorhydriertem Platinoxyd hydriert. Nachdem in 26 Min. 3595 cm<sup>3</sup> Wasserstoff (berechnet für 1 Mol. 3460 cm<sup>3</sup>) aufgenommen worden waren, wurde die Hydrierung unterbrochen, vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat bis zur beginnenden Kristallisation eingengt. Man erhielt eine erste Fraktion (38,25 g) vom Smp. 192—193°. Durch Einengen der Mutterlauge liessen sich noch weitere 13,84 g gewinnen. Ausbeute an direkt kristallisiertem 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-7-keto-androstan (V): 52,09 g (86,8% d. Th.).

Zur Analyse wurde eine Probe aus Methanol umkristallisiert und bei 90° im Hochvakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. Sie schmolz ebenfalls bei 192—193°.



2,0 g des durch Eindampfen der *Mutterlauge* der obigen kristallisierten Fraktionen erhaltenen Öls wurden an 60 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Aus den Benzol-Petroläther-(1:3)-Fraktionen erhielt man noch eine weitere Menge von V, aus den Benzol-Petroläther-(1:1)-Fraktionen ein niedrig schmelzendes Gemisch, in dem vermutlich das 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-7-keto-testan<sup>2)</sup> (XVIII) enthalten war, und aus den Benzol-Fraktionen eine beträchtliche Menge des unten beschriebenen 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-7 $\beta$ -oxy-androstans (X) vom Smp. 133,5—135°. Die 7 $\alpha$ -Oxy-Verbindung VII konnte nicht aufgefunden werden.

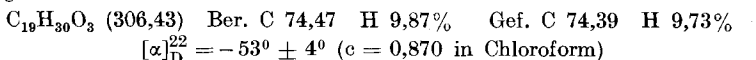
Die restlichen 5,91 g der öligen Mutterlauge aus der obigen Hydrierung wurden in 40 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, mit 0,8 g Chromtrioxyd, gelöst in 0,6 cm<sup>3</sup> Wasser und 4 cm<sup>3</sup> Eisessig, versetzt und 15 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach dem Zerstören des überschüssigen Oxydationsmittels mit Methanol wurde in üblicher Weise aufgearbeitet und der halb feste Rückstand aus Essigester kristallisiert. Dabei konnten weitere 3,35 g 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-7-keto-androstan (V) isoliert werden. Unter Berücksichtigung der durch Rückoxydation der überhydrierten Anteile gewonnenen Menge beträgt die Ausbeute an V 95%.

<sup>1)</sup> A. *Butenandt*, loc. cit., analysierte Kristallwasser-haltige Substanz vom selben Smp.

<sup>2)</sup> Zur Nomenklatur vgl. *Helv.* **34**, 1688 (1951).

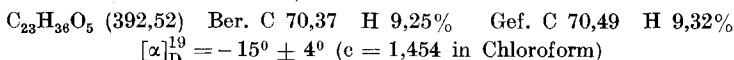
*Verseifung* einer Probe von kristallisiertem V in wässriger Dioxan-Lösung mit Kalilauge bei Zimmertemperatur führte zum 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Dioxy-7-keto-androstan (VI) vom Smp. 198,5–199,5°.

Zur Analyse wurde mehrmals aus Essigester umkristallisiert und im Hochvakuum bei 80° getrocknet.



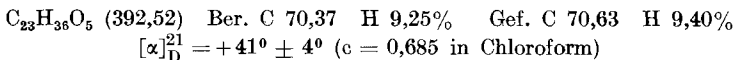
3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-7 $\alpha$ - und -7 $\beta$ -oxy-androstan (VII und X). 50,0 g rohes 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-7-keto-androstan (V) vom Smp. über 180° wurden in 600 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und bei Zimmertemperatur und Normaldruck in Gegenwart von 1,0 g vorhydriertem Platinoxid hydriert: Aufnahme innert 6 Std. total 3185 cm<sup>3</sup> Wasserstoff (berechnet für 1 Mol. 2880 cm<sup>3</sup>). Die Lösung wurde filtriert, im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 1,3 l Äther gelöst und auf etwa 300 cm<sup>3</sup> eingengt, worauf die Kristallisation spontan einsetzte. Nach Abkühlen saugte man die Kristalle ab und engte die Mutterlauge ein. Es liessen sich insgesamt 39,25 g (78,5% d. Th.) 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-7 $\alpha$ -oxy-androstan (VII) vom Smp. über 170° isolieren.

Zur Analyse wurde eine Probe aus Methanol und dann aus Äther umkristallisiert. Die reine Substanz schmolz bei 184,5–186°.



3,29 g des durch Eindampfen der Mutterlauge von VII erhaltenen Öls wurden in 15 cm<sup>3</sup> einer Benzol-Petroläther-(1:1)-Mischung gelöst und an 90 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Aus den Benzol-Petroläther- und Benzol-Fractionen konnten durch Kristallisation aus Hexan 2,27 g 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-7 $\beta$ -oxy-androstan (X) gewonnen werden.

Zur Analyse wurde eine Probe noch dreimal aus Hexan umkristallisiert. Die reine Substanz schmolz bei 135,5–136,5° und wurde bei 80° im Hochvakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

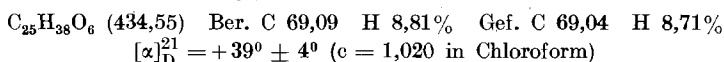


4,3 g des durch Eindampfen der Mutterlauge von VII gewonnenen Öls wurden in 50 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, mit 1,5 g Chromtrioxyd, gelöst in 2,5 cm<sup>3</sup> Wasser und 10 cm<sup>3</sup> Eisessig, versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Zugabe von Methanol und anschliessendem 2stündigem Stehen wurde die Reaktionsmischung in Wasser gegossen, filtriert und der Niederschlag in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wusch man mit Hydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Der Rückstand (3,9 g) stellte reines 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-7-keto-androstan (V) dar.

Unter Berücksichtigung dieses durch Oxydation zurückgewonnenen Ausgangsmaterials beträgt die Ausbeute an 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-7 $\alpha$ -oxy-androstan (VII) 98%.

3 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,17 $\beta$ - und 3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -Triacetoxy-androstan (VIII und XI). 200 mg 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-7 $\beta$ -oxy-androstan (X) wurden in 0,3 cm<sup>3</sup> abs. Pyridin und 0,3 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid 26 Std. stehengelassen und dann wie üblich aufgearbeitet. Aus Äther-Hexan kristallisierte das 3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -Triacetoxy-androstan (XI) in über 90-proz. Ausbeute.

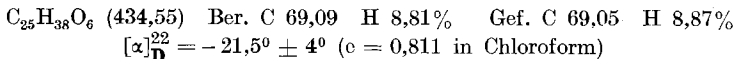
Zur Analyse wurde noch zweimal aus Äther-Hexan umkristallisiert. Die reine Substanz schmolz bei 172–173°.



Unter denselben Bedingungen wurden 200 mg 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-7 $\alpha$ -oxy-androstan (VII) acetyliert. Nach der Aufarbeitung wurde ein Öl erhalten, das nur schlecht kristallisierte und aus dem etwa 20% Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden konnten. Die Gesamtmenge wurde deshalb 5 Std. bei 70° und anschliessend 14 Std. bei Zimmertemperatur nachacetyliert. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man einen kristallisierten Rückstand, aus dem man in guter Ausbeute das 3 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,17 $\beta$ -Triacetoxy-

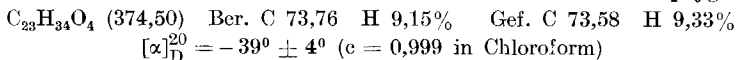


androstan (VIII) isolierte. Die durch Umkristallisation aus Äther-Hexan gewonnene reine Substanz schmolz bei 169—170°.

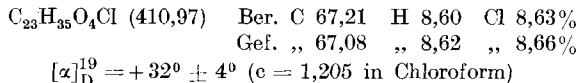


Überführung von VII in  $\Delta^7$ -3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-androsten (XIV).  
 a) *Wasserabspaltung mittels Phosphoroxchlorid*: 1,0 g 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-7 $\alpha$ -oxy-androstan (VII) wurde in 8 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin gelöst und im Ölbad auf 100° erhitzt; dann liess man unter Rühren 4 cm<sup>3</sup> Phosphoroxchlorid, gelöst in 7 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin zutropfen und rührte 2 Std. bei 100° weiter. Die abgekühlte, dunkelbraun gefärbte Lösung wurde mit 150 cm<sup>3</sup> Äther verdünnt und unter Eiskühlung mit kleinen Eisstückchen und dann mit Wasser versetzt. Die abgetrennte ätherische Lösung wurde mit Natriumhydrogencarbonat, n. Salzsäure und Wasser gewaschen; alle wässrigen Auszüge wurden mit Äther nachextrahiert und die vereinigten Ätherlösungen getrocknet und eingedampft. Man erhielt 975 mg eines halbfesten Rückstandes, der, in 1 cm<sup>3</sup> Benzol gelöst und mit 9 cm<sup>3</sup> Petroläther verdünnt, an 30 g Aluminiumoxyd adsorbiert wurde. Mit Benzol-Petroläther-(1:4)-Gemischen liessen sich 516 mg Substanz eluieren, die nach dem Umkristallisieren aus Methanol 380 mg  $\Delta^7$ -3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-androsten (XIV) ergaben.

Zur Analyse wurde aus Äther-Hexan und Methanol umkristallisiert. Die reine Substanz schmolz bei 127—128° und wurde bei 70° im Hochvakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.



Aus den Benzol-Petroläther-(1:1)- und Benzol-Eluaten erhielt man 415 mg einer Verbindung, die nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 159—160° schmolz. Es handelt sich dabei um 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-7 $\beta$ -chlor-androstan (XIII), das nach dreimaligem Umkristallisieren aus Hexan bei 160—161° schmolz.

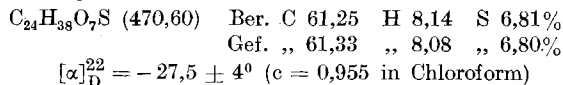


Die Behandlung von VII mit Phosphoroxchlorid in Pyridin bei Zimmertemperatur lieferte ein Gemisch, das einen etwas höheren Gehalt an Chlorid zu besitzen schien.

210 mg des beschriebenen Chlorids XIII vom Smp. 159—160° wurden 10 Std. in 4,0 cm<sup>3</sup> Collidin am Rückfluss erhitzt. Aus der abgekühlten, klaren Lösung konnten nach der üblichen Aufarbeitung 210 mg eines kristallisierten Produkts erhalten werden, aus dem durch Kristallisation mit Hexan reines Ausgangsmaterial in 88-proz. Ausbeute zurückgewonnen wurde.

b) *Wasserabspaltung über das 7 $\alpha$ -Mesylat IX*. 6,56 g 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-7 $\alpha$ -oxy-androstan (VII) vom Smp. 178—181° wurden in 21,0 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin gelöst und auf -15° abgekühlt. Unter Rühren liess man dann 1,74 cm<sup>3</sup> (2,62 g) frisch destilliertes Methansulfochlorid, gelöst in 7,0 cm<sup>3</sup> eiskaltem, absolutem Pyridin zufließen. Nach einer Std. wurde das Rühren unterbrochen und die Lösung unter CaCl<sub>2</sub>-Verschluss 42 Std. bei +3°, dann 22 Std. bei +20° stehengelassen, wobei sich reichlich Kristalle abschieden und die Lösung eine rote Farbe annahm. Nach dem Verdünnen der Reaktionsmischung mit 130 cm<sup>3</sup> Äther wurde mit Wasser, n. Schwefelsäure, Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Die wässrigen Lösungen wurden jeweils einmal mit Äther nachextrahiert. Die vereinigten und getrockneten Ätherlösungen hinterliessen beim Eindampfen 7,6 g eines festen, fast farblosen Rückstandes von rohem 7 $\alpha$ -Mesylat; Smp. 129—131° (unter Zersetzung).

Zur Analyse wurde eine Probe zweimal aus Methanol umkristallisiert und bei 22° im Hochvakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. Das reine 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-7 $\alpha$ -mesyloxy-androstan (IX) schmolz nach langsamem Erhitzen bei 121—123° unter Zersetzung.



Zur *Abspaltung* von Methansulfosäure wurden 7,6 g rohes, nicht umkristallisiertes Mesylat IX 12 Std. in einer Mischung von 20 cm<sup>3</sup> Toluol und 20 cm<sup>3</sup> frisch destilliertem 2,4,6-Collidin auf 130° erhitzt. Im Verlauf der Reaktion schied sich ein dunkel gefärbtes Öl ab. Dann wurde abgekühlt, mit 130 cm<sup>3</sup> Äther verdünnt und wie bei der Herstellung des Mesylats aufgearbeitet. Das Toluol wurde am Wasserstrahlvakuum möglichst vollständig entfernt, der zurückbleibende feste Rückstand (6,5 g) in 60 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und die Lösung unter vermindertem Druck auf etwa 35 cm<sup>3</sup> eingengt. Beim Abkühlen schieden sich 5,02 g Kristalle vom Smp. 120,5–124° ab. Durch Einengen der Mutterlauge liess sich eine zweite Fraktion von 0,29 g gewinnen. Die Ausbeute an ungesättigtem Diacetat XIV, bezogen auf das 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-7 $\alpha$ -oxy-androstan (VII) betrug demnach 85% d. Th.

Bei der Verwendung von Pyridin an Stelle von Collidin sank die Ausbeute wegen der Bildung einer wasserlöslichen Pyridinium-Verbindung auf etwa 70%.

500 mg des Diacetats XIV wurden in wässrigem Dioxan mit Kalilauge während 4 Std. bei 60° *verseift*. Das Verseifungsprodukt wurde mit einer grösseren Menge Chloroform ausgezogen. Die mit Wasser und Kochsalz-Lösung gewaschene Chloroform-Lösung wurde getrocknet, eingedampft und lieferte 378 mg eines farblosen, festen Rückstands. Durch Umkristallisieren aus Methanol erhielt man das reine  $\Delta^7$ -3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Dioxy-androsten (XV) vom Smp. 190–192°.

Die Substanz enthält Kristall-Lösungsmittel, das auch nach 12stündigem Trocknen bei 100° nicht völlig entfernt werden konnte. Sie wurde deshalb vor der Analyse im Schiffchen geschmolzen.

C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> (290,43) Ber. C 78,57 H 10,41% Gef. C 78,50 H 10,27%

$[\alpha]_D^{21} = -28^\circ \pm 4^\circ$  (c = 0,530 in Alkohol)

*Benzoylierung* von XV mit Benzoylchlorid in Pyridin lieferte das  $\Delta^7$ -3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Dibenzoyloxy-androsten (XVI); nach Umkristallisieren aus Essigester Smp. 207,5–210,5°. Zur Analyse wurde bei 100° im Hochvakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub> (498,63) Ber. C 79,48 H 7,68% Gef. C 79,36 H 7,75%

$[\alpha]_D^{22} = -4^\circ \pm 4^\circ$  (c = 1,063 in Chloroform)

c) *Versuche zur Herstellung des 7-Tosylats*: 1,0 g 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-7 $\alpha$ -oxy-androstan (VII) vom Smp. 177–181° wurde in 4 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin gelöst und 4 Tage mit 1,0 g Tosylchlorid bei Zimmertemperatur unter CaCl<sub>2</sub>-Verschluss stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung ergab 940 mg eines kristallisierten Rückstandes vom Smp. 181–183°, der mit Ausgangsmaterial gemischt keine Schmelzpunktsdepression zeigte.

Auch nach Kochen des 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-7 $\alpha$ -oxy-androstans (VII) mit Tosylchlorid in Pyridin während 14 Std. wurde praktisch quantitativ Ausgangsmaterial zurückgewonnen.

3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-7 $\alpha$ -chlor-androstan (XII). 500 mg 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-7 $\beta$ -oxy-androstan (X) wurden in 7,5 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin gelöst und bei Zimmertemperatur unter Rühren mit 2,0 cm<sup>3</sup> Phosphoroychlorid versetzt, wobei deutliche Erwärmung eintrat und sich ein kristalliner Niederschlag abschied. Dann wurde 3 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen und wie bei der Chlorierung des epimeren Alkohols VII aufgearbeitet. Man erhielt 515 mg eines kristallisierten Rückstands, der aus Hexan umkristallisiert werden konnte. Insgesamt wurden 460 mg feine Nadeln vom Smp. 139–143° isoliert. Zur Analyse wurde eine Probe aus Hexan, dann zweimal aus Methanol umkristallisiert, worauf das reine 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-7 $\alpha$ -chlor-androstan (XII) bei 147–148° schmolz und im Hochvakuum bei 80° getrocknet wurde.

C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>O<sub>4</sub>Cl (410,97) Ber. C 67,21 H 8,60 Cl 8,63%

Gef. „ 67,07 „ 8,38 „ 8,81%

$[\alpha]_D^{21} = -30^\circ \pm 4^\circ$  (c = 0,918 in Chloroform)

Durch Kochen von 245 mg Verbindung XII in 5 cm<sup>3</sup> Collidin während 10 Std. bei 190–200° Badtemperatur, und nach üblicher Aufarbeitung erhielten wir 205 mg unverändertes Ausgangsmaterial zurück. Eine ungesättigte Verbindung konnte nicht nachgewiesen werden.

Ein Versuch, 200 mg des 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxy-7 $\beta$ -oxy-androstans (X) durch 8-tägiges Stehen mit Tosylchlorid in Pyridin bei Zimmertemperatur in das 7 $\beta$ -Tosylat überzuführen, misslang. Es wurden 185 mg reines Ausgangsmaterial zurückgewonnen.

$\Delta^{7:9,11-3\beta}, 17\beta$ -Diacetoxy-androstadien (XVII). 15,0 g  $\Delta^{7-3\beta}, 17\beta$ -Diacetoxy-androsten (XIV) wurden in 200 cm<sup>3</sup> 95-proz. Alkohol gelöst und bei Zimmertemperatur mit einer Lösung von 30,0 g Mercuriacetat in 300 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt. Die überstehende Luft wurde durch Stickstoff verdrängt und die Mischung während 65 Std. bei Zimmertemperatur im Dunkeln geschüttelt<sup>1</sup>). Dann wurde die schwach gelb gefärbte Lösung filtriert und der Niederschlag mit Äther nachgewaschen. Der Mercuroacetat-Rückstand wog 20,30 g (97% der berechneten Menge). Das Filtrat wurde im Vakuum bei 40° Badtemperatur eingeeengt bis ungefähr 320 cm<sup>3</sup> Eisessig-Alkohol-Gemisch abdestilliert waren; dann verdünnte man mit 750 cm<sup>3</sup> Äther und entfernte den Eisessig durch Waschen mit 10 Portionen von je 150 cm<sup>3</sup> Wasser grösstenteils<sup>2</sup>). Alle wässrigen Auszüge wurden einmal mit Äther nachextrahiert, die vereinigten Äther-Lösungen getrocknet, eingedampft und der hellgelbe, ölige Rückstand am Vakuum gut getrocknet. Man erhielt 17,05 g Öl, das aus Methanol kristallisierte und nach Umkristallisieren 6,92 g  $\Delta^{7:9,11-3\beta}, 17\beta$ -Diacetoxy-androstadien (XVII) vom Smp. 123–125° ergab (Ausbeute: 46,1%).

Zur Analyse wurde nochmals aus Methanol umkristallisiert. Die analysenreine Substanz schmolz bei 131–132,5° und zeigte in äthanolischer Lösung die für heteroannulare Diene typische Absorptionskurve mit Maxima bei 235 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 4,14), 242 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 4,18) und 250 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 4,00).

C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> (372,49) Ber. C 74,16 H 8,66% Gef. C 73,91 H 8,91%

$[\alpha]_D^{24} = 0^{\circ} \pm 4^{\circ}$  (c = 1,000 in Chloroform)

Versuche zur Dehydrierung des Diacetats XIV in Chloroform-Eisessig-Mischungen führten zu einer wesentlich schlechteren Ausbeute an Dien; daneben konnte eine höher schmelzende, im UV.-Spektrum nicht absorbierende Substanz isoliert werden, die noch nicht näher untersucht wurde.

Durch *Verseifung* von XVII in wässrigem Dioxan mit Kalilauge bei Zimmertemperatur erhielt man das  $\Delta^{7:9,11-3\beta}, 17\beta$ -Dioxy-androstadien (XX) vom Smp. 198–201°.

Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>OH (320,46) Ber. C 74,96 H 10,07% Gef. C 74,87 H 9,99%

Zur Verbrennung der Methanol-freien Substanz wurde eine Probe im Schiffchen geschmolzen.

C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> (288,41) Ber. C 79,12 H 9,79% Gef. C 79,11 H 9,54%

$[\alpha]_D = +42^{\circ} \pm 4^{\circ}$  (c = 1,055 in Alkohol)

Die Substanz zeigte in äthanolischer Lösung Absorptionsmaxima bei 236 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 4,20) und 242 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 4,24) und einen Wendepunkt bei 250 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 4,06).

Die Analysen und Drehungsbestimmungen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. *Gysel* durchgeführt.

#### SUMMARY.

Starting from  $\Delta^{5-3\beta}, 17\beta$ -diacetoxy-androstene (I) the new  $\Delta^{7:9,11-3\beta}, 17\beta$ -dihydroxy-androstadiene (XX) and the corresponding diacetate have been synthesized. These compounds are useful in the preparation of steroids with oxygen in 11-position.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,  
Pharmazeutische Abteilung.

<sup>1</sup>) Spektrometrische Messungen zeigten, dass nach 17 Std. 30%, nach 48 Std. 45,5% und nach 70 Std. 49% Dien gebildet waren.

<sup>2</sup>) Waschen mit Hydrogencarbonat-Lösung gab eine tief gelbe Lösung, aus der das Dien nur schwierig isoliert werden konnte.