

can be easily increased to several hundred without complicating the handling of the apparatus. Another advantage consists in the complete absence of emulgations, even with systems or components that emulgate very easily. The apparatus can be operated under exclusion of oxygen.

Institut für organische Chemie der Universität Bern

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. SIGNER *et al.*, «Eine Laboratoriumsapparatur zur multiplikativen Verteilung von Substanzen zwischen zwei nicht mischbaren Flüssigkeiten», *Dechema Monographien* 27, 32 (1956); R. SIGNER & M. STUDER, *Helv.* 43, 1427 (1960).  
 [2] W. RITCHARD, *Helv.* 45, 1132 (1962).  
 [3] H. HADWIGER, *Experientia* 9, 391 (1953); 19, 270 (1963); M. BRENNER *et al.* Abschnitt H «Theoretische Grundlagen» in «Dünnschichtchromatographie» von E. STAHL, Springer Verlag, Berlin 1962.  
 [4] W. MICHAELIS, O. SCHINDLER & R. SIGNER, *Helv.* 49, 42 (1966).  
 [5] H. ARN, E. C. GROB & R. SIGNER, *Helv.* 49, 851 (1966).

### 8. Die Röntgenstrukturanalyse von 17 $\beta$ -Bromacetoxy-9 $\beta$ , 10 $\alpha$ -androst-4-en-3-on<sup>1)</sup>

von W. E. Oberhänsli<sup>2)</sup> und J. Monteath Robertson

(14. XI. 66)

Dieses synthetische Steroid zeigt die 9 $\beta$ , 10 $\alpha$ - oder Retro-Konfiguration und unterscheidet sich dadurch von der normalen, in der Natur vorkommenden 9 $\alpha$ , 10 $\beta$ -Reihe. Diese erstmals von einer holländischen Arbeitsgruppe [1] synthetisierte Klasse von Steroiden zeigt zum Teil interessante pharmakologische Eigenschaften [2]. Es ist daher von Interesse, zu möglichst genauen strukturellen Informationen über diese neuartigen Steroide zu gelangen.

*Kristalldaten.* Die Kristalle des untersuchten Retrosteroids gehören dem orthorhombischen Kristallsystem an. Die Zellkonstanten wurden aus Oszillations- und WEISSENBERG-Aufnahmen bestimmt und sind:

$$a = 11,32 \text{ \AA} \quad b = 13,71 \text{ \AA} \quad c = 12,52 \text{ \AA} \quad (\text{alle } \pm 0,04 \text{ \AA})$$

Das Volumen der Elementarzelle errechnet sich zu 1943  $\text{\AA}^3$ .

Auf Grund der Auslöschungsbedingungen (für  $h00$  wenn  $h = 2n$ ,  $0k0$  wenn  $k = 2n$  und  $00l$  wenn  $l = 2n$ ) können die Kristalle der Raumgruppe  $P2_12_12_1$  zugeordnet werden. Unter Annahme von 4 Molekeln pro Elementarzelle errechnet sich die Dichte der Kristalle zu 1,40 g/cm<sup>3</sup>, was einer mittels der Schwebemethode bestimmten Dichte von 1,37 g/cm<sup>3</sup> gegenübersteht. Der lineare Absorptionskoeffizient der Verbindung für

<sup>1)</sup> Auszugsweise vorgetragen am 19. Februar 1966 vor der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Basel. – Eine Probe des Steroids wurde uns freundlicherweise von Dres M. MÜLLER und A. FÜRST, F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basel überlassen.

<sup>2)</sup> Gegenwärtige Adresse: F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basel. Allfällige, diese Veröffentlichung betreffende Korrespondenz sollte an W. E. OBERHÄNSLI gerichtet werden.

Cu- $K\alpha$ -Strahlung ist  $35\text{ cm}^{-1}$ . Zur RÖNTGEN-Strukturanalyse wurde ein Kristall von einem mittleren Durchmesser von  $0,32\text{ mm}$  und einer Länge von  $0,70\text{ mm}$  verwendet.

*Die Bestimmung der Struktur.* Die Strukturanalyse stützt sich auf MULTIFILIM-WEISSENBERG-Aufnahmen mittels der Cu- $K\alpha$ -Strahlung der Schichtlinien  $hk0-hk9$ . Das Ausmessen der Intensitäten erfolgte mittels einer Vergleichsskala. Zur Bestimmung der Struktur wurden die Intensitäten von 1515 unabhängigen Reflexen verwendet. Nach der Korrektur<sup>3)</sup> der Intensitäten mit dem LORENTZ- und Polarisationsfaktor dienten die so erhaltenen Strukturamplituden zur Berechnung einer PATTISON-Synthese [3a], welche die Lage der Bromatome in der Elementarzelle festlegte. Die Koordinaten der übrigen Atome (ausgenommen Wasserstoffatome) konnten unter Anwendung der Schweratommethode aus einer Reihe von berechneten Elektronendichteverteilungen gefunden werden.

Die weitere Verfeinerung der Struktur geschah mittels der Methode der kleinsten Quadrate [3b]. Im ganzen wurden elf Verfeinerungszyklen berechnet<sup>4)</sup>. Für die leichten Atome wurden isotrope, für das Bromatom anisotrope Temperaturfaktoren<sup>5)</sup> verwendet. Während der ersten acht Verfeinerungszyklen wurden nur die Kohlenstoff-, Sauerstoff- und Brom-Parameter eingesetzt und verfeinert. Der Übereinstimmungsfaktor<sup>6)</sup> ergab sich dann zu  $R = 13,0\%$ . Für die letzten drei Zyklen wurden ungefähre Koordinaten der Wasserstoffatome (Methylwasserstoff ausgenommen) berechnet und als konstante Parameter in der Verfeinerung mitgeführt. Der endgültige  $R$ -Wert ergab sich dabei zu  $12,4\%$ .

Ein Versuch zur Bestätigung der absoluten Konfiguration der Molekel wurde unternommen. Das Bromatom zeigt mit Cu-Strahlung eine, wenn auch schwache, anomale Dispersion. Es war von Interesse zu prüfen, ob auch in diesem Falle die abso-

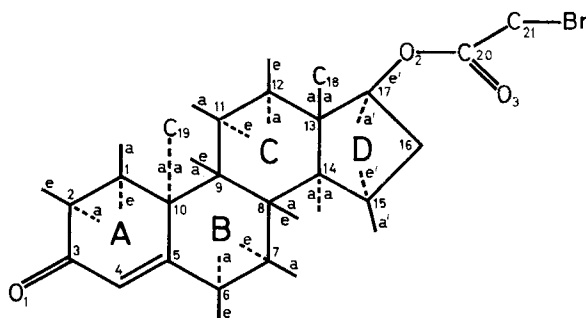


Fig. 1. Absolute Konfiguration und Numerierung der Atome in  $17\beta$ -Bromacetoxy- $9\beta,10\alpha$ -androst-4-en-3-on

<sup>3)</sup> Alle Berechnungen wurden am English-Electric-KDF-9-Rechner der Universität Glasgow durchgeführt.

<sup>4)</sup> Die Gewichte der einzelnen Reflexe wurden als  $w = 1/(6 + |Fo| + 0,015 |Fo|^2)$  berechnet.  $Fo$  stellt den beobachteten Strukturfaktor dar.

<sup>5)</sup> Die Temperaturfaktoren sind wie folgt definiert:

$$\text{isotrop: } \exp. [-8 \pi^2 U (\sin \Theta/\lambda)^2]$$

$$\text{anisotrop: } \exp. [-2 \pi^2 (U_{11}h^2a^{*2} + U_{22}k^2b^{*2} + U_{33}l^2c^{*2} + 2 U_{23}hkb^*c^* \\ + 2 U_{31}(hc^*a^* + 2 U_{12}hka^*b^*)]$$

<sup>6)</sup> Der  $R$ -Wert ist als  $R = 100 \times (\sum ||Fo| - |Fc|| / \sum |Fo|)$  definiert:  $Fo$  ist der beobachtete  $Fc$  der berechnete Strukturfaktor.

lute Konfiguration aus den vorliegenden Daten bestimmt werden kann, ohne auf Beugungsintensitäten, welche mit einer RÖNTGEN-Strahlung von kürzerer Wellenlänge (d.h. näher der Absorptionskante des Bromatoms) erhalten wurden, zurückgreifen zu müssen.

Das Glasgow-«Least-Squares Programme» [3b] gibt die Möglichkeit, Verfeinerungen oder Strukturfaktorberechnungen unter Berücksichtigung der anomalen Dispersion durchzuführen. Nach den Verfeinerungszyklen, welche ohne Einbezug der

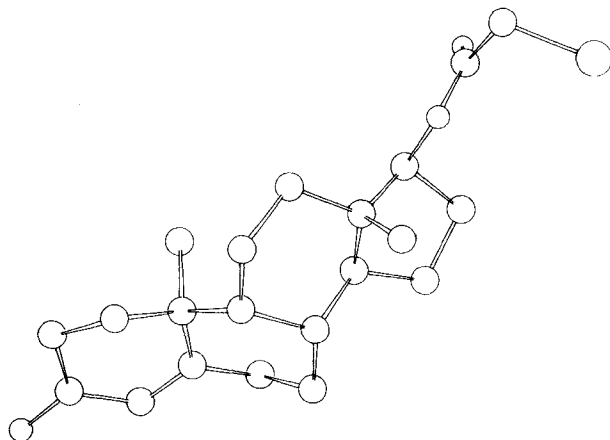


Fig. 2. Perspektivische Darstellung von  $17\beta$ -Bromacetoxy- $9\beta,10\alpha$ -androst-4-en-3-on

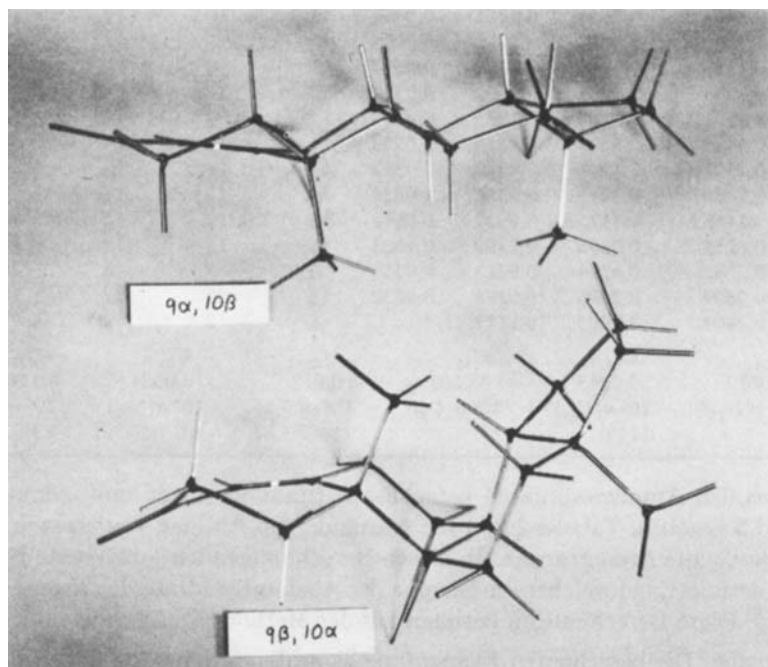


Fig. 3. Gegenüberstellung eines  $9\alpha,10\beta$ - und eines  $9\beta,10\alpha$ -Steroidskeletts

anormalen Dispersion durchgeführt wurden, folgten zwei parallele Strukturfaktor- und  $R$ -Wert-Berechnungen unter Berücksichtigung der anomalen Dispersion des Broms für das Antipodenpaar  $X_i, Y_i, Z_i$  und  $-X_i, Y_i, Z_i$ . Um die Rechenzeit etwas zu kürzen, wurden diese Berechnungen nur für 441 Reflexe durchgeführt. Es wurden alle Reflexe verwendet, für welche  $h \leq 10$ ,  $k \leq 10$  und  $l \leq 4$ . Die gefundenen  $R$ -Werte sind 11,93% bzw. 11,62%, wobei dem niedrigeren Wert die in Tabelle 1 aufgeführten Koordinaten zugrunde liegen. Diese Koordinaten und Fig. 1 und 2 beschreiben somit die absolute Konfiguration der Molekel. Diese Konfiguration entspricht auch der aus der Synthese erwarteten.

Tabelle 1

*Koordinaten der Atome in Bruchteilen der Zellkanten, Temperaturfaktoren und Standardabweichungen*

Atom	$x$	$y$	$z$	$U[\text{Å}^2]$	$10^4\sigma(x)$	$10^4\sigma(y)$	$10^4\sigma(z)$	$10^4\sigma(U)[\text{Å}^2]$
C-1	-0,3783	0,1901	0,2944	0,0697	16	13	17	46
C-2	-0,3401	0,1243	0,2000	0,0782	18	14	18	51
C-3	-0,4014	0,0319	0,2056	0,0736	17	13	18	49
C-4	-0,4371	-0,0065	0,3130	0,0621	15	11	15	40
C-5	-0,4189	0,0409	0,4025	0,0437	12	9	12	28
C-6	-0,4460	-0,0024	0,5055	0,0496	13	10	14	33
C-7	-0,0336	0,4400	0,4267	0,0515	13	10	13	34
C-8	-0,4804	0,1607	0,5938	0,0402	11	9	11	27
C-9	-0,4334	0,2094	0,4868	0,0452	12	9	12	30
C-10	-0,3685	0,1430	0,4040	0,0497	12	10	13	32
C-11	-0,3748	0,3070	0,5111	0,0493	12	10	13	30
C-12	-0,2848	0,3083	0,6070	0,0546	13	11	14	35
C-13	-0,3441	0,2656	0,7081	0,0464	12	10	12	30
C-14	-0,3888	0,1614	0,6792	0,0408	11	9	12	27
C-15	-0,4153	0,1149	0,7859	0,0568	14	10	14	34
C-16	-0,3268	0,1653	0,8692	0,0547	13	11	14	34
C-17	-0,2631	0,2398	0,7973	0,0472	12	9	12	30
C-18	-0,4483	0,3309	0,7513	0,0553	14	10	14	36
C-19	-0,2331	0,1301	0,4322	0,0552	14	11	14	36
C-20	-0,1489	0,3245	0,9255	0,0528	14	11	14	35
C-21	-0,1446	0,4175	0,9950	0,0641	15	12	15	41
O-1	-0,4239	-0,0153	0,1199	0,1033	16	11	13	48
O-2	-0,2387	0,3274	0,8618	0,0554	9	7	8	24
O-3	-0,0807	-0,2606	0,9378	0,0832	13	9	12	36
Br	-0,2464	0,3995	0,1177	*	2	2	2	**
*	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{31}$	$U_{12}$		
Br	0,0812	0,0845	0,0891	-0,072	-0,0024	-0,0005		
**	$10^4\sigma(U_{11})$	$10^4\sigma(U_{22})$	$10^4\sigma(U_{33})$	$10^4\sigma(U_{23})$	$10^4\sigma(U_{31})$	$10^4\sigma(U_{12})$		
Br	11	11	17	11	13	13		

Die aus den Atomkoordinaten berechneten Bindungslängen und -winkel sind in Fig. 4 und 5 gegeben. Tabelle 2 gibt die Abstände von Atomen von «besten Ebenen» durch ausgesuchte Atomgruppen. In diesen Berechnungen wird die «beste Ebene» als diejenige definiert, bei welcher die Summe der Abstandquadrate der Atome ein Minimum wird. Diese Berechnungen beruhen auf der Methode von SCHOMAKER *et al.* [4].

*Diskussion.* Die berechneten Elementarzellkoordinaten der Atome legen die dreidimensionale Struktur der Molekel fest. Von einem Drahtmodell, das mit Hilfe dieser

Koordinaten aufgebaut wurde, war es ein leichtes, die in Fig. 1 zusammengetragenen Informationen herauszulesen. Wie erwartet, zeigt die Molekel als Retrosteroid die  $9\beta, 10\alpha$ -Konfiguration und *cis*-Ringverknüpfung von Ring B und C. Während im normalen Androstenderivat alle Brückenkopf-Substituenten in axialer Stellung stehen,

Tabelle 2. Atom-Abstände (Å) von Ebenen

(Positive Abstände gehören zu Atomen, die sich oberhalb der entsprechenden Ebene in Fig. 1 befinden)

a) Ebene durch Ring A					e) Ebene durch C-3, C-4, C-5, C-10											
C-1	0,30	C-4	0,10	O-1	0,21	C-3	-0,01	C-5	-0,02	C-1	0,50					
C-2	-0,23	C-5	-0,04	C-19	-1,71	C-4	0,02	C-10	0,01	C-2	-0,14					
C-3	0,04	C-10	-0,16			f) Ebene durch C-5, C-6, C-8, C-9										
b) Ebene durch Ring B					C-5						0,05	C-8	0,05	C-7	0,66	
C-5	0,19	C-8	-0,19	C-19	-1,62	C-6						-0,05	C-9	-0,05	C-10	-0,46
C-6	-0,27	C-9	0,12			g) Ebene durch C-9, C-14, C-13, C-11										
C-7	0,26	C-10	-0,11			C-9						0,05	C-13	0,05	C-8	0,64
c) Ebene durch Ring C					C-11						-0,05	C-14	-0,05	C-12	-0,68	
C-8	0,21	C-12	-0,24	C-18	1,85	h) Ebene durch C-14, C-15, C-16, C-17										
C-14	-0,28	C-11	0,19	C-14						-0,01	C-16	-0,01	C-13	0,68		
C-13	0,28	C-9	-0,17	C-15						0,02	C-17	0,01				
d) Ebene durch Ring D					C-13						0,29	C-16	0,07	C-18	1,87	
C-13	0,29	C-16	0,07	C-18	1,87	C-14						-0,23	C-17	-0,23	O-2	0,50
C-14	-0,23	C-17	-0,23	O-2	0,50	C-15						0,10				
C-15	0,10															

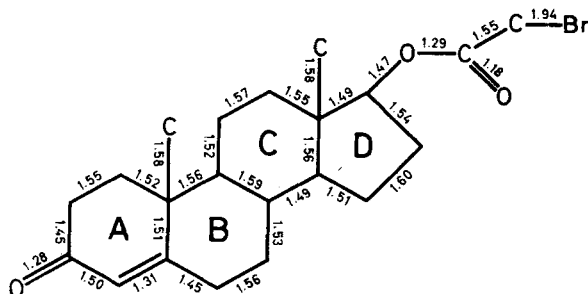


Fig. 4. Bindungslängen in  $17\beta$ -Bromacetoxy- $9\beta, 10\alpha$ -androst-4-en-3-on

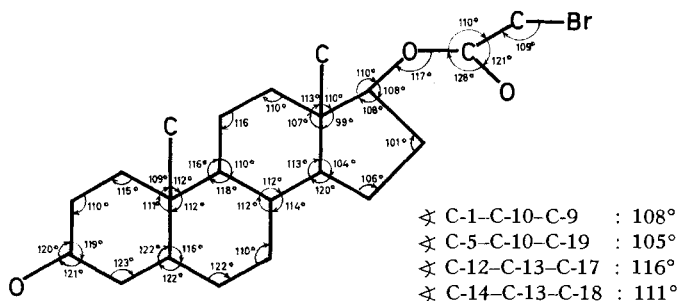


Fig. 5. Bindungswinkel in  $17\beta$ -Bromacetoxy- $9\beta, 10\alpha$ -androst-4-en-3-on

sind beim Retrosteroid die 8- und 9ständigen Substituenten in äquatorialer Stellung bezüglich des einen und in axialer Stellung bezüglich des anderen angrenzenden Ringes (Fig. 1). Diese Stellungen verraten ein Merkmal dieser Art Steroide, nämlich die starke Abwinklung der Molekel zwischen Ring B und C. Zum Vergleich sind in Figur 3 die DREIDING-Modelle eines  $9\alpha, 10\beta$ - und eines  $9\beta, 10\alpha$ -Androstenskeletts einander gegenübergestellt.

Die Berechnungen der «besten Ebenen» und Atomabstände von Ebenen stellen ein Hilfsmittel dar, um Formen von Ringsystemen zu beschreiben. Tabelle 2a–d gibt die Abstände von «besten Ebenen» durch die Ringatome von Ring A, B, C und D. Die Winkel zwischen den Senkrechten zu diesen Ebenen sind  $A/B = 25^\circ$ ,  $B/C = 54^\circ$  und  $C/D = 4^\circ$ , und die starke Abwinklung der Molekel drückt sich durch den hohen Winkelwert von  $54^\circ$  aus. Die axiale Stellung von C-18 und C-19 zeigt sich in den grösseren Abständen von den entsprechenden Ringebenen. Diese Abstände entsprechen etwa der Summe der Abstände der Brückenkopf-atome C-10 bzw. C-13 von der Ringebene und den entsprechenden (C-13)–(C-18)- bzw. (C-10)–(C-19)-Bindungslängen. Der viel kürzere Abstand des Sauerstoffatoms (O-2) erklärt sich durch die pseudo-äquatoriale Stellung dieses Atoms zu Ring D.

In Tabelle 2e wurden die Ebenen durch C-3, C-4, C-5 und C-10 gelegt. Die kleinen Abweichungen ( $< \pm 0,02 \text{ \AA}$ ) dieser Atome verraten den ebenen Charakter dieses Teils des Ringes. Die 4–5-Doppelbindung allein würde an sich eine Halbsesselform erwarten lassen, bei welcher C-1- und C-2-Abstände von dieser Ebene den gleichen Betrag, jedoch umgekehrte Vorzeichen zeigen würden. Die zusätzliche Anwesenheit des trigonalen C-3 und mögliche Spannungen, vom übrigen Teil der Molekel herrührend, lassen jedoch Ring A als verzerrten Halbsessel in Erscheinung treten. Wie die Resultate in Tabellen 2b, c, f und g veranschaulichen, liegen Ring B sowohl als auch Ring C in der Sesselkonformation vor. Ring B zeigt dabei eine grössere, wohl zur Hauptsache durch das trigonale Atom C-5 im Ring bedingte Abweichung von der unverzerrten symmetrischen Sesselform. Gewisse, jedoch kleinere Verzerrungen sind auch im Ring C vorhanden. Ring D liegt in der «C-13-Envelope»-Konformation vor. In dieser Form liegen vier Atome, nämlich C-14, C-15, C-16 und C-17, in einer Ebene, während C-13 sich ausserhalb der Ebene befindet (Tabelle 2h). Dieser Befund ist in Übereinstimmung mit Berechnungen von BRUTCHER & BAUER [5], welche zeigen, dass für *trans*-Verknüpfung von Ring C und D und  $17\beta$ -Substituent dieses «C-13-Envelope» energetisch etwas günstiger sein sollte als die Halbsessel- oder die entsprechende «C-14-Envelope»-Form. Die berechnete Energiedifferenz zwischen der Halbsessel-<sup>7)</sup> und der «C-13-Envelope»-Konformation ist jedoch sehr klein ( $0,5 \text{ kcal/Mol}$ ), und es ist daher nicht überraschend, wenn ROMERS *et al.* [6] im 4-Brom- $9\beta, 10\alpha$ -pregna-4,6-dien-3,20-dion Ring D als Halbsessel vorfinden.

Die in Figur 4 und 5 aufgeführten Bindungslängen und Bindungswinkel zeigen durchschnittliche Standardabweichungen von  $0,022 \text{ \AA}$  bzw.  $1,3^\circ$ . Die mittlere einfache C–C-Bindungslänge im Steroidskelett liegt bei  $1,54 \text{ \AA}$  und entspricht damit der normalen Länge der paraffinischen C–C-Bindung [7]. In diesem Durchschnittswert sind die deutlich kürzeren Einfachbindungen, welche von den trigonalen Kohlenstoff-

<sup>7)</sup> In dieser Halbsessel-Konformation liegen zwei Atome, C-13 und C-14, unter- und oberhalb der durch C-15, C-16 und C-17 definierten Ebene.

atomen C-3, C-4, C-5 ausgehen, nicht einbezogen. Die 4–5-Doppelbindung macht sich durch die kürzere Bindungslänge von 1,31 Å bemerkbar.

Der Durchschnittswert der tetraedrischen Bindungswinkel in den Ringen A, B und C ist 112°. Dieser Wert entspricht der Norm für diese Art Ringsysteme [6] [8] [9]. Die Bindungen, welche von trigonalen Kohlenstoffatomen ausgehen, bilden einen mittleren Winkel von 120°. In Ring D ist der durchschnittliche Bindungswinkel erwartungsgemäss kleiner (104°). Erwähnenswert ist der kleine Winkel (C-14)–(C-13)–(C-17) von nur 99°. Ähnlich kleine Winkel (98–101°) in dieser Stellung wurden auch in einer Reihe anderer Steroide der normalen und retro-Reihe gefunden. Tabelle 3 gibt die Durchschnittswerte der Ring-D-Bindungswinkel in sechs untersuchten Steroiden [6] [9] [10]. Es zeigt sich, dass die Sonderstellung von C-13 wenig von der Konformation von Ring D beeinflusst wird, sind doch in der Halbsessel- [6] wie auch in der Envelope-Form [9] diese kleinen Winkel zu beobachten.

Tabelle 3. *Durchschnittswerte von Ring-D-Bindungswinkeln in sechs Steroiden*

(C-14)–(C-13)–(C-17)	99,2°	(C-14)–(C-15)–(C-16)	103,2°
(C-13)–(C-17)–(C-16)	104,2°	(C-13)–(C-14)–(C-15)	103,8°
(C-15)–(C-16)–(C-17)	106,0°		

Tabelle 4. *Torsionswinkel in Ring D*

(C-18)–(C-13, C-17)–(O-2)	–45,3°	(C-18)–(C-13, C-12)–(H-12β)	53,6°
(H-15β)–(C-15, C-16)–(H-16β)	3,7°	(O-2)–(C-17, C-16)–(H-16β)	22,7°
(H-14α)–(C-14, C-15)–(H-15α)	–25,3°	(C-8)–(C-14, C-13)–(C-18)	61,1°

Für unser Retroandrosten-Derivat sind einige Torsionswinkel [11] im Ring D teilweise mit Hilfe von berechneten Wasserstoffkoordinaten bestimmt worden (Tabelle 4). Es fällt auf, dass C-13, welches die grösste Winkeldeformationsenergie besitzen dürfte, die grössten Torsionswinkel mit Nachbarsubstituenten und daher kleinste Torsionsenergie zeigt. Dies dürfte eine Erklärung in der schon von BRUTCHER & BAUER [5] erwähnten Verteilung der gesamten Deformationsenergien über alle Atome im Ring finden. Die Summe der einzelnen Deformationsenergien sollten dabei für jedes Atom annähernd konstant sein.

#### SUMMARY

The structure of 17β-bromacetoxy-9β,10α-androst-4-en-3-one has been determined by three-dimensional X-ray crystallographic methods. The crystals of the restrosteroid belong to the orthorhombic space group  $P2_12_12_1$  with four molecules per unit cell. The cell constants are  $a = 11.32$  Å,  $b = 13.71$  Å and  $c = 12.52$  Å. The absolute configuration of the molecule has been determined by the anomalous dispersion method. Bond length, bond angles and distances of atoms from 'best planes' are given. Ring A represents a distorted half-chair, ring B and C a chair and ring D an envelope conformation. The molecule shows, contrary to normal 9α,10β-steroids, a bent shape.

Chemistry Dept., The University, Glasgow, W. 2 (U. K.)

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. WESTERHOF & E. H. REERINK, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 79, 771, 794 (1960).  
 [2] H. F. L. SCHÖLER & A. M. DE WACHTER, Acta endocrinol. 38, 128 (1961).  
 [3a] J. G. SIME, FOURIER Programme, University of Glasgow, 1964.  
 [3b] J. G. F. SMITH & D. J. W. CRUICKSHANK, Least-squares Programme, University of Glasgow  
 [4] V. SCHOMAKER, J. WASER, R. E. MARSH & G. BERGMAN, Acta Crystallogr. 12, 600 (1959).  
 [5] F. V. BRUTCHER, JR. & W. BAUER, JR., J. Amer. chem. Soc. 84, 2233, 2236 (1962).  
 [6] C. ROMERS, B. HESPER, E. VAN HEIJKOOP & H. J. GEISE, Acta crystallogr. 20, 363 (1965).  
 [7] International Tables for X-ray Crystallography, Vol. III, The Kynoch Press, Birmingham (England) 1962.  
 [8] A. DAVIS & O. HASSEL, Acta chem. scand. 17, 1181 (1963).  
 [9] H. J. V. H. GEISE, Dissertation, Universität Leiden, 1964.  
 [10] D. A. NORTON, G. KARTHA & C. T. LU, Acta crystallogr. 17, 77 (1964).  
 [11] W. KLYNE & V. PRELOG, Experientia 17, 521 (1960).

## 9. Conoflorin

von J. J. Dugan, M. Hesse, U. Renner und H. Schmid

(14. XI. 66)

Die Apocynacee *Conopharyngia longiflora* STAPF. enthält nach einem Patent (1957) nicht näher bezeichnete Indolalkaloide [1]. In der Zwischenzeit haben HOOTELÉ, McCORMICK, PECHER & MARTIN [2] aus dieser Droge die folgenden, in ihrer Struktur bereits bekannten Indolalkaloide Voacangin, Voacristin, Conopharyngin, Voacamin, Voacarin, 18'-Decarbomethoxy-voacamin und Vobtusin isoliert<sup>1)</sup>. Nachstehend berichten wir über die Isolierung und Strukturaufklärung eines weiteren, bisher unbekanntes Alkaloides, des Conoflorins.

Conoflorin (**1**), C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>ON<sub>2</sub>, Smp. 166–168°, [α]<sub>D</sub> = + 24° (CHCl<sub>3</sub>), besitzt einen am N(a) unsubstituierten Indolchromophor (UV.-Maxima bei 292, 286 und 230 nm). Im NMR.-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>) erkennt man die Signale eines indol. NH, einer  $\text{—}\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}\text{—CH}_2\text{—CH}_3$ -Gruppierung (unsymmetrisches Methylenquartett bei 1,12 ppm, *J* = 7 Hz, und Methyltriplett bei 0,73 ppm, *J* = 7 Hz) und ein 4 arom. Protonen entsprechendes Multiplett. Das IR.-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>) lässt eine NH-Bande bei 3487 cm<sup>-1</sup> erkennen; OH- und Carbonyl-Absorptionen fehlen. Conoflorin lässt sich nicht acetylieren. Die Base ist somit tertiär und enthält das O-Atom ätherartig gebunden.

Reduktion von Conoflorin (**1**) mit LiAlH<sub>4</sub> führte unter Öffnung des Ätherringes zu zwei durch präparative Dünnschichtchromatographie trennbaren, isomeren Alkoholen C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>ON<sub>2</sub>. Der rascher wandernde, Conoflorinol-A (**2**; Smp. 227,5–229,5°), zeigt im IR. (CHCl<sub>3</sub>) NH- und OH-Absorptionen bei 3484 bzw. 3400 cm<sup>-1</sup>. Das UV.-Spektrum ist das eines Indols. Der isomere Alkohol Conoflorinol-B (**3**, Smp. 125–127°) weist ganz ähnliche spektroskopische Eigenschaften auf.

Die beiden Alkohole liessen sich mit (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO/(CH<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O [4] in die entsprechenden Ketone umwandeln. Das aus **2** gebildete, einheitliche, aber amorphe Conoflorinol-A (**4**), C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>ON<sub>2</sub>, zeigt im IR. (CHCl<sub>3</sub>) NH-Absorption bei 3492 cm<sup>-1</sup> und die Absorp-

<sup>1)</sup> Die Formeln dieser Alkaloide sind unter [3] zu finden.