

Desoxy-rhamnose als leicht gelblichen Syrup, der nach dem Trocknen im Hochvakuum bei 40° 1,44 g wog. Er wurde mit einigen Tropfen Aceton versetzt und im Exsikkator über CaCl_2 stehen gelassen, wobei zum Ersatz der Verdampfungsverluste alle 2 Tage wieder wenige Tropfen Aceton zugegeben wurden. Die Krystallisation setzte nach 16 Tagen ein und war nach Zusatz von etwas Methyläthylketon nach weiteren 4 Tagen beendet. Der sehr hygroskopische Zucker liess sich am besten aus Methyläthylketon unter Feuchtigkeitsausschluss durch Impfen umkrystallisieren, wobei er in farblosen Nadeln erhalten wurde, die nach dem Trocknen über P_2O_5 bei 93–94° schmolzen. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = -103,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,023$ in Aceton) bzw. $[\alpha]_{\text{D}}^{14} = -45,6^\circ \pm 2^\circ$ (nach 5 Minuten) und $-18,2^\circ \pm 2^\circ$ (konstant nach 90 Minuten, $c = 0,986$ in Wasser).

25,590 mg Subst. zu 2,501 cm^3 (Aceton); $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{17} = -1,06^\circ \pm 0,02^\circ$

24,662 mg Subst. zu 2,501 cm^3 (H_2O); $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{17} = -0,45^\circ \pm 0,02^\circ$

(nach 5 Minuten) bzw. $-0,18^\circ \pm 0,02^\circ$ (nach 90 Minuten, und weiter konstant).

Zur Analyse wurde eine Stunde im Hochvakuum bei 50° getrocknet und nach dreitägigem Stehen über P_2O_5 im Schweinchen eingewogen.

4,148 mg Subst. gaben 7,413 mg CO_2 und 3,036 mg H_2O

$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_4$ (148,16) Ber. C 48,64 H 8,16%

Gef. „ 48,77 „ 8,19%

Der Zucker lässt sich in kleineren Mengen im Hochvakuum (Molekularkolben) unzersetzt destillieren. Ausser in Wasser und Alkohol löst er sich auch leicht in Aceton, sehr wenig jedoch in Äther. Bei der *Keller-Kiliani*-Reaktion wird eine starke Blaufärbung erhalten.

Die Mikroanalyse wurde im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung W. Manser) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

134. Steroide und Sexualhormone.

(100. Mitteilung ¹⁾).

Über die Epimerisierung der beiden 7-Oxy-cholesterin-diacetate am Kohlenstoffatom 7

von L. Ruzicka, V. Prelog und E. Tagmann.

(28. VI. 44.)

Die beiden am Kohlenstoffatom 7 epimeren 7-Oxy-cholesterine wurden als Zwischenprodukte der Umwandlung von Cholesterin in 7-Dehydro-cholesterin (und somit in Vitamin D_3)²⁾, als Bestandteile von Organextrakten³⁾ und als Autoxydationsprodukte des Chole-

¹⁾ 99. Mitt. Helv. **27**, 988 (1944).

²⁾ A. Windaus, H. Lettré und F. Schenk, A. **520**, 98 (1935); T. Baar, I. M. Heilbron, E. G. Parry und F. S. Spring, Soc. **1936**, 1437; O. Wintersteiner und W. L. Ruigh, Am. Soc. **64**, 2453 (1942).

³⁾ Vgl. die Literaturzusammenstellung bei V. Prelog, L. Ruzicka und P. Stein, Helv. **26**, 2225 (1943).

sterins¹⁾ in letzter Zeit mehrmals untersucht. Eine gegenseitige Umwandlung der Epimeren ineinander wurde jedoch bisher nicht beobachtet.

Bei unseren Untersuchungen über die Umwandlungsprodukte der 7-Oxy-cholesterine, welche im Zusammenhang mit Arbeiten über Organextrakte durchgeführt wurden, konnten wir feststellen, dass die reinen Diacetate der beiden Verbindungen durch Erhitzen mit Eisessig in Gemische der am Kohlenstoff 7 epimeren Verbindungen übergehen. Da die epimeren Diacetate recht verschiedenes Drehungsvermögen besitzen (7 α -Oxy-cholesterin-diacetat I $[\alpha]_D = +54^\circ$; 7 β -Oxy-cholesterin-diacetat II $[\alpha]_D = -177^\circ$)²⁾, kann man die Epimerisierungs-Reaktion gut polarimetrisch verfolgen. Man erhält von beiden 7-Oxy-cholesterin-diacetaten ausgehend ein Reaktionsprodukt mit demselben Drehungsvermögen $[\alpha]_D \sim -20^\circ$, was ungefähr einem Gemisch von $\frac{2}{3}$ 7 α -Oxycholesterin-diacetat und $\frac{1}{3}$ 7 β -Oxy-cholesterin-diacetat entspricht. Da sich aber während der Epimerisierung auch andere nicht erfasste Nebenprodukte bilden, lässt sich aus dem Drehungsvermögen das genaue Verhältnis der Epimeren nicht errechnen.

Aus dem Gemisch der Diacetate wurden nach alkalischer Verseifung die beiden epimeren 7-Oxy-cholesterine chromatographisch getrennt. Durch einen besonderen Versuch haben wir uns überzeugt, dass bei der alkalischen Verseifung selbst keine merkliche Epimerisierung stattfindet.

Die leichte Epimerisierung von 7-Oxy-cholesterin-diacetaten in essigsaurer Lösung steht wohl im Zusammenhang mit der in diesen Verbindungen erhaltenen „Allyl-Gruppierung“³⁾.

Wie in anderen ähnlichen Fällen kommen für die Epimerisierung zwei Reaktionsmechanismen in Betracht⁴⁾. Man kann annehmen, dass die 7-Oxy-cholesterin-diacetate teilweise in das Acetat-Anion und das mesomere Kation III zerfallen, das ausgehend von beiden Diacetaten entsteht, oder dass die Diacetate mit Acetat-Anionen aus Eisessig unter Walden'scher Umlagerung reagieren (Reaktionsmechanismus S_N1 oder S_N2 nach E. D. Hughes und C. K. Ingold⁵⁾). Beide Reaktionsmechanismen führen schliesslich zu einem Gleichgewichtsgemisch der Epimeren.

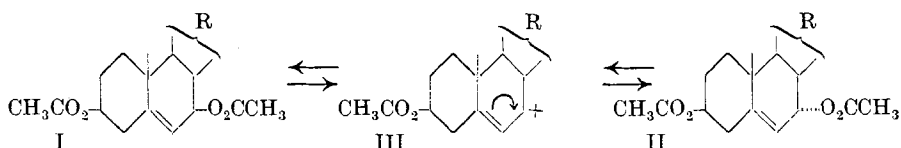
¹⁾ Vgl. die Literaturzusammenstellung bei S. Bergström, Ark. Kem. **16A**, Heft 10 (1942).

²⁾ Zu den von T. Baar und Mitarb. (vgl. Anm. 2) eingeführten willkürlichen Bezeichnungen α und β vgl. Pl. A. Plattner und H. Heusser, Helv. **27**, 753 (1944).

³⁾ Unter anderen Reaktionsbedingungen führt die „Allyl-Gruppierung“ der 7-Oxy-cholesterine zu einer Umlagerung statt zu einer Epimerisierung. So erhielten S. Bergström und O. Wintersteiner, J. Biol. Chem. **143**, 503 (1942), beim Kochen von 7 β -Oxy-cholesterin mit alkoholischer Essigsäure ein Δ^6 -Cholesten-diol-(3 β ,5).

⁴⁾ Vgl. Annual Reports, **35**, 233 (1938).

⁵⁾ Soc. **1935**, 244.



Der Rockefeller Foundation in New York und der Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹⁾.

Zur Herstellung des 7 α - und des 7 β -Oxy-cholesterin-diacetats.

Das 7 α -Oxy-cholesterin-diacetat wurde durch Acetylierung von 7 α -Oxy-cholesterin mit Acetanhydrid in Pyridin in der Kälte hergestellt. Nach mehrmaligem Umlösen aus Petroläther erhielt man farblose Krystalle vom Smp. 108—110° mit einem $[\alpha]_D^{15} = +34^\circ (\pm 2^\circ)$ ($c = 0,828$ in Chloroform). Die Herstellung des 7 α -Oxy-cholesterins erfolgte durch Reduktion von 7-Ketocholesterin-acetat mit Aluminium-isopropylat, Verseifung des Reduktionsproduktes mit methanolischer Kalilauge und chromatographische Reinigung über Aluminiumoxyd²⁾.

Das 7 β -Oxy-cholesterin-diacetat wurde ebenfalls durch kalte Acetylierung des 7 β -Oxy-cholesterins mit Acetanhydrid und Pyridin gewonnen. Aus 70-proz. wässrigem Aceton krystallisierte die Verbindung in Prismen mit dem Smp. 123—124° und einem $[\alpha]_D^{14} = -175^\circ (\pm 2^\circ)$ ($c = 0,876$ in Chloroform). Das 7 β -Oxy-cholesterin erhielt man durch Oxydation des sauren Cholesterin-phthalats mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung, Verseifung des Oxydationsproduktes mit methanolischer Kalilauge und chromatographische Reinigung an Aluminiumoxyd³⁾.

Überführung von 7 α -Oxy-cholesterin-diacetat in 7 β -Oxy-cholesterin.

Vorversuche. a) In zwei Schliffkölbchen mit Rückflusskühler und Feuchtigkeitsausschluss erhitze man je 60 mg der 7-Oxy-cholesterin-diacetate mit 2 cm³ Eisessig und 2 cm³ Acetanhydrid unter gleichen Bedingungen 5 Stunden am Rückfluss. Die Reaktionsgemische wurden darauf im Vakuum möglichst vollständig von Essigsäure und Acetanhydrid befreit. Das Produkt aus 7 α -Oxy-cholesterin-diacetat zeigte ein $[\alpha]_D^{14} = -19^\circ (\pm 1^\circ)$ ($c = 1,05$ in Chloroform), dasjenige aus 7 β -Oxy-cholesterin-diacetat ein $[\alpha]_D^{14} = -20^\circ (\pm 1^\circ)$ ($c = 0,94$ in Chloroform). Die epimeren Diacetate gaben demnach Produkte mit gleichem Drehungsvermögen.

b) 80,6 mg 7 α -Cholesterin-diacetat wurden 3 Stunden mit 10,0 cm³ n. methanolischer Kalilauge unter Rückfluss gekocht. Auf übliche Weise erhielt man aus dem Verseifungsgemisch 66 mg neutrale Produkte mit einem $[\alpha]_D^{14} = +4^\circ (\pm 1^\circ)$ ($c = 1,32$ in Chloroform)⁴⁾. Durch Stehenlassen über Nacht mit 2 cm³ Acetanhydrid und 2 cm³ Pyridin wurde das Verseifungsprodukt wieder reacctyliert. Das rohe Acetyl-Derivat zeigte ein $[\alpha]_D^{14} = +48^\circ$

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ Vgl. O. Wintersteiner und W. L. Ruigh, Am. Soc. **64**, 2543 (1942) (zitiert nach B.C.A. **1943**, II, 68).

³⁾ Vgl. T. Baar und Mitarbeiter, Soc. **1936**, 1439.

⁴⁾ O. Wintersteiner und W. L. Ruigh, Am. Soc. **64**, 2543 (1942), geben für das 7 α -Oxy-cholesterin ein $[\alpha]_D = +7,2^\circ$ an.

($\pm 5^\circ$) ($c = 1,61$ in Chloroform)¹⁾. Die Konfiguration am Kohlenstoffatom 7 wurde demnach weder durch alkalische Verseifung, noch durch Acetylierung mit Acetanhydrid und Pyridin merklich geändert.

Hauptversuch. 500 mg reines 7 α -Oxy-cholesterin-diacetat wurden mit 10 cm³ Eisessig 1 Stunde am Rückfluss erhitzt. Nach dem Verdampfen des Eisessigs im Vakuum zeigte der gelbliche ölige Rückstand ein $[\alpha]_D^{14} = -24^\circ$ ($c = 4,02$ in Chloroform).

Es wurde 2 Stunden am Rückflusskühler mit 10 cm³ n. methanolischer Kalilauge verseift. Das Verseifungsprodukt wurde mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherauszüge wurden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. 430 mg des erhaltenen bräunlichen Rückstandes löste man in Benzol und chromatographierte an 20 g Aluminiumoxyd (Aktivität III)²⁾. Dabei wurden Fraktionen von je 25 cm³ genommen.

Tabelle 1.

Frakt.	Eluierungsmittel	
1—6	Benzol	gelb, ölig
7—11	Benzol-Äther 19 : 1	gelb, ölig
12—13	Äther	gelb, ölig
14—25	Äther	farblos, krystallin
26—42	Äther	farblos, krystallin
43—48	Äther-Methanol 49 : 1	gelb, ölig

Die Fraktionen 26—42 wogen insgesamt 80 mg. Durch viermaliges Umlösen aus Methanol wurden daraus feine Nadeln vom Smp. 176—182° und einem $[\alpha]_D^{14} = -89^\circ$ ($\pm 2^\circ$) ($c = 1,010$ in Chloroform)³⁾ erhalten, welche mit reinem 7 β -Oxy-cholesterin keine Schmelzpunktserniedrigung zeigten. 15 mg der Verbindung wurden mit 1 cm³ Pyridin und 1 cm³ Acetanhydrid über Nacht kalt acetyliert. Durch Umkrystallisieren aus wässrigem Aceton wurden aus dem, auf übliche Weise aufgearbeiteten, Acetylierungsprodukt das in farblosen Prismen krystallisierende 7 β -Oxy-cholesterin-diacetat vom Smp. 123—124° erhalten. Die Verbindung gab keine Schmelzpunktserniedrigung mit einem Vergleichspräparat und zeigte ein $[\alpha]_D^{14} = -177^\circ$ ($\pm 2^\circ$) ($c = 0,967$ in Chloroform)⁴⁾.

3,714 mg Subst. gaben 10,404 mg CO₂ und 3,405 mg H₂O

C₃₁H₅₀O₄ Ber. C 76,49 H 10,36%
Gef. „ 76,45 „ 10,26%

Aus den Fraktionen 14—25 des Chromatogramms konnte das nicht epimerisierte 7 α -Oxy-cholesterin als Dibenzoat abgetrennt werden. 110 mg Substanz wurden in 4 cm³ Methylen-dichlorid gelöst und mit 0,08 cm³ Benzoyl-chlorid und 6 Tropfen Pyridin 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erhielt man durch Umlösen aus wässrigem Aceton das in feinen Nadeln krystallisierende

¹⁾ Nach O. Wintersteiner und W. L. Ruigh, l. c., zeigt das 7 α -Oxy-cholesterin-diacetat ein $[\alpha]_D = +51,8^\circ$.

²⁾ H. Brockmann und H. Schodder, B. 74, 73 (1941).

³⁾ T. Baar und Mitarbeiter, Soc. 1936, 1439, geben den Smp. 184—185° und ein $[\alpha]_D^{19} = -86,4^\circ$ ($c = 0,98$ in Chloroform) an.

⁴⁾ T. Baar und Mitarbeiter, l. c., geben den Smp. 121—122° und ein $[\alpha]_D^{19} = -174,6^\circ$ ($c = 0,86$ in Chloroform) an.

7 α -Oxy-cholesterin-dibenzoat vom Smp. 173—176°¹⁾. Die Verbindung zeigte ein $[\alpha]_D^{14} = +94^\circ (\pm 2^\circ)$ ($c = 0,900$ in Chloroform) und gab mit einem Vergleichspräparat keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die Analyse wurde in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. W. Manser ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

135. Über Steroide.

(36. Mitteilung²⁾).

Zur Darstellung von Saccharidderivaten der Steroide

von Ch. Meystre und K. Miescher.

(28. VI. 44.)

Von klinischer Seite wird stets wieder der Wunsch geäußert, für Injektionszwecke die Hormone der Steroidreihe auch in wasserlöslicher Form zur Erzielung akuterer Wirkungen zu besitzen. Besonders dringlich erwies sich dieses Problem beim Desoxy-corticosteron, dem Hormon der Nebennierenrinde, da wegen der lebensbedrohlichen Erscheinungen während der Addison-Krisis rasch vorgegangen werden muss. Eine Lösung des Problems bot hier die von uns in der letzten Mitteilung beschriebene Herstellung des Glucosids, das in Form einer 1-proz. übersättigten Lösung in 10-proz. Glucose von R. Meier, H. Gysel und R. Müller³⁾ pharmakologisch gründlich untersucht wurde und sich auch inzwischen bei eingehender klinischer Prüfung bewährt hat.

Die von uns kürzlich vorgeschlagene verbesserte Methodik zur Darstellung von Saccharidderivaten unter Entfernung des Reaktionswassers durch azeotrope Destillation erlaubte uns, den höheren Sacchariden der Steroide vermehrte Aufmerksamkeit zu schenken, nachdem wir bereits einige Derivate dieser Reihe dargestellt hatten. Von vorneherein durfte erwartet werden, dass Disaccharide der Steroidhormone infolge des stark vermehrten Sauerstoffgehaltes besser wasserlöslich seien als die Monosaccharide. Auffälligerweise

¹⁾ A. Windaus und Mitarbeiter, A. 520, 103 (1935), geben den Smp. 171,5—172° und ein $[\alpha]_D^{20} = +94,3^\circ$ ($c = 4,94$ in Chloroform) an.

²⁾ 35. Mitteilung. Siehe Ch. Meystre und K. Miescher, Helv. 27, 231 (1944). Die vorliegende Arbeit bildet zugleich die 4. Mitteilung über Saccharide des Desoxy-corticosterons.

³⁾ R. Meier, H. Gysel und R. Müller, Schweiz. med. Wschr. 74, 93 (1944).