

Die Fraktion 1 wird in Petroläther gelöst und nochmals durch eine Säule aus 4 g Aluminiumoxyd (Aktivität I-II) filtriert, wobei die ersten und letzten Eluate (je ca. 15 mg) verworfen werden. Umkristallisieren des mittleren Anteils aus wässrigem Aceton gibt Blättchen, die bei 145—147° schmelzen. Das Präparat zeigt mit Tetranitromethan eine starke Braunfärbung, in konz. Schwefelsäure löst es sich farblos auf. Zur Analyse wurde im Hochvakuum 21 Stunden über Phosphorperoxyd bei 100° getrocknet.

3,566 mg Subst. gaben 10,968 mg CO₂ und 3,013 mg H₂O
C₃₈H₄₈O₂ Ber. C 84,32 H 9,44%
Gef. „, 83,94 „, 9,46%

Es liegt das $\Delta^{2,3; 6,7; 8,9}$ -Nor-2-benzoyloxy- α -amyratrien (XI) vor.

Die Fraktionen 2 und 3 wurden noch nicht näher untersucht.

Umsetzung des Acetyl- β -boswellinsäure-methylesters (Ib) mit N-Bromsuccinimid.

510 mg Substanz und 510 mg 70-proz. Brom-succinimid werden in 10 cm³ Tetrachlorkohlenstoff 3 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wird das amorphe Reaktionsprodukt in Petroläther (Sdp. 60—70°) gelöst und durch eine Säule aus 12 g Aluminiumoxyd (Aktivität I-II) filtriert. Mit Tetrachlorkohlenstoff-Benzol-Gemisch (1 : 1) werden 440 mg farbloser Substanz eluiert, die aus Chloroform-Methanol umgelöst werden. Prismen vom Smp. 175°, welche mit Tetranitromethan eine starke Braunfärbung geben. Analysiert wurden zwei verschiedene Präparate, wovon eines im Hochvakuum 15 Stunden bei 100° getrocknet, das andere bei 165° Blocktemperatur sublimiert wurde.

3,646; 3,790 mg Subst. gaben 10,360; 10,774 mg CO₂ und 3,243; 3,345 mg H₂O
C₃₃H₅₀O₄ Ber. C 77,60 H 9,87%
Gef. „, 77,54; 77,58 „, 9,95; 9,87%
[α]_D = +338° (c = 0,937)

Es liegt der $\Delta^{6,7; 8,9}$ -2-Acetoxy- α -amyradien-23-säure-methylester (V) vor.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. W. Manser ausgeführt.

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

222. Steroide und Sexualhormone.

(105. Mitteilung¹⁾)

Über die Konfiguration des „cis“-Cholestan-triols-(3 β , 5, 6)

von V. Prelog und E. Tagmann.

(27. X. 44.)

Durch Oxydation von Cholesterin-acetat mit Wasserstoffperoxyd in Eisessig²⁾ oder durch Aufspaltung der beiden Cholesterin-oxyde³⁾ entsteht Cholestan-triol (3 β , 5, 6) mit den Hydroxyl-Gruppen an den Kohlenstoffatomen 5 und 6 in trans-Stellung (weiterhin als „trans“-

¹⁾ 104. Mitt. Helv. **27**, 1544 (1944).

²⁾ R. H. Piccard und J. Yates, Soc. **93**, 1678 (1908).

³⁾ Pl. A. Plattner und W. Lang, Helv. **27**, 1872 (1944).

Triol bezeichnet). Ein zweites stereoisomeres Cholestan-triol-(3 β ,5,6) mit cis-Stellung der Hydroxyl-Gruppen an den Kohlenstoffatomen 5 und 6 (weiterhin als „cis“-Triol bezeichnet) bildet sich durch Oxydation von Cholesterin mit Kaliumpermanganat¹⁾ oder mit Osmiumtetroxyd²⁾.

B. Ellis und V. A. Petrow³⁾ teilten dem „trans“-Triol die Konfigurationsformel Ia und dem „cis“-Triol die Konfigurationsformel IIa mit folgender Begründung zu: a) Nach den Literaturangaben⁴⁾¹⁾ entstehen aus den stereoisomeren Triolen zwei verschiedene Cholestanol-(5)-dione-(3,6), woraus eine verschiedene Konfiguration am Kohlenstoffatom 5 folgt. b) Auf Grund des Verhaltens von Cholestan-diol-(5,6)-on-(3)-acetat, welches aus „trans“-Triol-6-monoacetat durch Oxydation entsteht, bei Bromierung und Oxydation wurde dieser Verbindung das Cholestan-Gerüst zugesprochen. Die Bromierung des erwähnten Ketons erfolgt am Kohlenstoffatom 2, und durch Oxydation erhält man daraus eine 2||3-Dicarbonsäure⁵⁾. Die Verbindung verhält sich demnach ebenso wie andere 3-Keto-Steroide mit den Ringen A und B in trans-Stellung, während analoge Verbindungen mit den Ringen A und B in cis-Stellung 4-Brom-Derivate liefern und durch Oxydation in 3||4-Dicarbonsäuren übergehen⁶⁾. Daraus folgt für das „trans“-Triol die Konfiguration eines Cholestan-triols-(3 β ,5,6 β) (Ia) und für das „cis“-Triol diejenige eines Koprostan-triols-(3 β ,5,6 β) (IIa)⁷⁾.

Die von Ellis und Petrow für das „trans“-Triol angenommene Konfiguration konnte durch Untersuchungen aus unserem Laboratorium bestätigt werden⁸⁾, dagegen zeigen folgende Versuche, dass die für das „cis“-Triol vorgeschlagene Konfiguration nicht richtig ist. Das „trans“-Triol-diacetat (Ib) geht nach V. A. Rosenheim und W. W. Starling⁹⁾ durch Behandlung mit Pyridin und Thionylechlorid in das Δ^4 -Cholesten-diol-(3 β ,6 β)-diacetat (IVb) über. Das „cis“-Triol-diacetat gibt nach unseren Versuchen unter den-

¹⁾ A. Windaus, B. **40**, 257 (1907).

²⁾ M. I. Uschakow und A. I. Ljutenberg, C. **1939**, II. 4489; R. Criegee, B. Marchand und H. Wannowius, A. **550**, 130 (1942).

³⁾ Soc. **1939**, 1078. „trans“-Triol wird von den englischen Autoren als Triol I und „cis“-Triol als Triol II bezeichnet.

⁴⁾ R. H. Piccard und J. Yates, Soc. **93**, 1678 (1908).

⁵⁾ Über die Bezeichnungen 2||3, 3||4 vgl. H. Sobotka, Chemistry of Steroids, London 1938, S. 164.

⁶⁾ Vgl. aber R. E. Marker und Mitarb., Am. Soc. **61**, 3318 (1939). Es wird dabei weiter vorausgesetzt, dass die Hydroxyl-Gruppe am Kohlenstoffatom 5 das Verhalten der Keto-Steroide bei Bromierung und Oxydation nicht ändert.

⁷⁾ Im Gegensatz zu Ellis und Petrow lassen wir die Bezeichnungen α und β in 5-Stellung wegfallen, da die Konfiguration an diesem Kohlenstoffatom bereits durch die Bezeichnung Cholestan, bzw. Koprostan, festgelegt ist.

⁸⁾ Pl. A. Plattner und W. Lang, Helv. **27**, 1872 (1944).

⁹⁾ Soc. **1938**, 679.

selben Bedingungen eine isomere Verbindung, welche, wie sich zeigte, die Konstitution des Δ^4 -Cholesten-diol-(3 β , 6 α)-diacetats (Vb) besitzt. Durch alkalische Verseifung konnte daraus das freie ungesättigte Diol (Va) erhalten werden, das mit Aceton und Aluminium-tert.-butylat oxydiert, ebenso wie das stereoisomere Δ^4 -Cholesten-diol-(3 β , 6 β) (IVa)¹⁾ aus „trans“-Triol, in das Cholestan-dion-(3, 6) (VI) übergeht. Andererseits wurde das isomere ungesättigte Diol durch Acetanhydrid und Pyridin in der Kälte wieder in dasselbe Diacetat übergeführt, aus welchem es durch Verseifung entstanden war. Es kann sich demnach bei dem ursprünglichen Diacetat nicht um ein Enol-acetat eines Oxy-ketons gehandelt haben²⁾.

Auf Grund der von *Ellis* und *Petrow* angenommenen Konfiguration sollte aus beiden Triolen bei der Wasserabspaltung dasselbe Δ^4 -Cholesten-diol-(3 β , 6 β) (IVa) entstehen. Die Bildung des stereoisomeren Δ^4 -Cholesten-diols (3 β , 6 α) (Va) aus dem „cis“-Triol spricht dafür, dass die Konfiguration am Kohlenstoffatom 6 nicht, wie *Ellis* und *Petrow* annehmen, gleich ist, sondern verschieden sein muss. Daraus folgt aber, dass die Konfiguration am Kohlenstoffatom 5 bei beiden Triolen nicht verschieden, sondern gleich ist.

Dagegen sprechen jedoch die früheren Angaben über die Bildung zweier verschiedener Cholestan-ol-(5)-dione-(3, 6) bei der Oxydation der stereoisomeren Triole mit Chromsäure. Wir wiederholten deshalb diese Reaktion und erhielten aus beiden Triolen ein und dasselbe Cholestan-ol-(5)-dion-(3, 6) (VII) vom Smp. 232°. Die Bildung eines isomeren Produktes vom Smp. 253° konnten wir bei der Oxydation des „cis“-Triols nicht beobachten³⁾.

Falls man für das „trans“-Triol die Konfiguration eines Cholestan-triols-(3 β , 5, 6 β) (Ia) annimmt, kommt also nach unseren Versuchen dem „cis“-Triol nicht die Konfiguration eines Koprostan-triols-(3 β , 5, 6 β) (IIa), sondern die Konfiguration eines Cholestan-triols-(3 β , 5, 6 α) (IIIa) zu.

Im Zusammenhang damit sei erwähnt, dass stereoisomere Triole mit cis- bzw. trans-Stellung der Hydroxyl-Gruppen an den Kohlenstoffatomen 5 und 6 auch aus anderen Steroiden wie Δ^5 -Androsten-ol-(3 β)-on-(17) und Δ^5 -Pregn-ol-(3 β)-on-(20) erhalten worden sind. In Analogie zu unseren Beobachtungen bei den Triolen aus Cholesterin erhielt *M. Ehrenstein*⁴⁾ bei der Oxydation dieser stereoisomeren Verbindungspaare mit Chromtrioxyd stets nur ein und dasselbe dem Cholestan-ol-(5)-dion-(3, 6) entsprechende Produkt. Der bisher an-

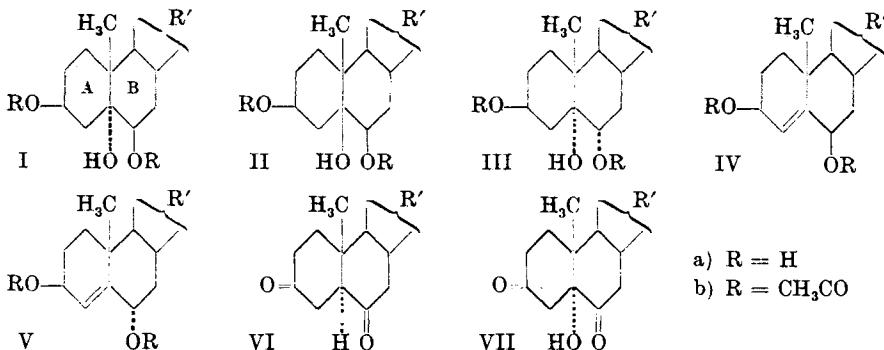
¹⁾ *A. Butenandt* und *E. Hausmann*, B. **70**, 1156 (1937).

²⁾ Es entsteht z. B. bei der Pyrolyse von 5-Chlor-cholestan-diol-(3 β , 6 β)-dibenzoat das Dibenzoat des sog. Diols von *Lettré*, für welches die Konstitution eines Enol-benzoates von Cholestan-ol-(3 β)-on-(6) bewiesen werden konnte, vgl. *Soc. 1938*, 678.

³⁾ Da die Produkte vom Smp. 232° und 253° unseres Wissens nie direkt verglichen wurden, könnte es sich um Polymorphie handeln.

⁴⁾ *J. Org. Chem.* **4**, 506 (1939).

genommene, schwer verständliche Unterschied im Verhalten der sonst analogen Verbindungsreihen ist nach unseren Versuchen nicht vorhanden.



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

Experimenteller Teil¹⁾.

Cholestan-triol-(3 β ,5,6 α)-diacetat („cis“-Triol-diacetat IIIb)²⁾.

Zu 928 mg Cholesterin in 20 cm³ absolutem Äther wurden 605 mg Osmiumtetroxyd in 100 cm³ absolutem Äther und 0,5 cm³ Pyridin zugegeben. Nach 7 Tagen verdampfte man den Äther im Vakuum und schüttelte den Rückstand 24 Stunden mit 46 cm³ 0,1-n. Kalilauge und 2,5 g Mannit. Der gebildete hellgelbe krystalline Niederschlag wurde in Äther aufgenommen und nach Verdampfen des Äthers aus Essigester umgelöst. Ausbeute 815 mg Cholestan-triol-(3 β ,5,6 α) vom Smp. 236—238°.

810 mg des Triols wurden mit 2 cm³ Pyridin und 2,5 cm³ Essigsäure-anhydrid über Nacht kalt acetyliert. Nach üblicher Aufarbeitung und zweimaligem Umlösen aus Methanol erhielten wir 760 mg Diacetat in derben Prismen vom Smp. 187—188°.

Δ^4 -Cholesten-diol-(3 β ,6 α)-diacetat (Vb).

Zu einer Lösung von 760 mg Cholestan-triol-(3 β ,5,6 α)-diacetat in 4 cm³ trockenem Pyridin, welche auf 0° abgekühlt wurde, tropfte man unter Umschütteln 0,17 cm³ reines Thionylchlorid zu. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0° 10 Minuten stehen gelassen, worauf mit 200 cm³ Wasser versetzt wurde. Nach 3-stündigem Stehen wurde der gebildete weisse Niederschlag abfiltriert, mit Wasser und wenig Methanol gewaschen und aus heissem Methanol umkristallisiert. Ausbeute 645 mg farblose Nadeln vom Smp. 166—167° und 50 mg eines weniger reinen Produktes vom Smp. 159—161°. Zur Analyse wurde 48 Stunden bei 85° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{15} = +20,4^{\circ} \pm 2^{\circ} \quad (c = 1,519 \text{ in Chloroform})$$

3,638 mg Subst. gaben 10,215 mg CO₂ und 3,407 mg H₂O

C₃₁H₅₀O₄ Ber. C 76,49 H 10,36%
Gef. „, 76,63 „, 10,48%

Δ^4 -Cholesten-diol-(3 β ,6 α) (Va).

240 mg des Diacetats wurden 2 Stunden mit 50 cm³ 0,5-n. methanolischer Kalilauge am Rückfluss gekocht. Nach Verdünnen mit Wasser schüttelte man das Verseifungsprodukt mit Äther aus. Die ätherischen Auszüge wurden mit Wasser gewaschen, mit Na-

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ R. Criegee, B. Marchand und H. Wannowius, A. 550, 130 (1942).

triumsulfat getrocknet und zur Trockne verdampft. Den Rückstand krystallisierte man zweimal aus Methanol um, wonach er bei 175—178° schmolz. Zur Analyse wurde bei 0,005 mm und 145—150° sublimiert.

$[\alpha]_D^{14} = +29^0 \pm 2^0$ (c = 0,957 in Chloroform)
3,194 mg Subst. gaben 9,418 mg CO₂ und 3,276 mg H₂O
C₂₇H₄₆O₂ Ber. C 80,54 H 11,52%
Gef. „ 80,47 „ 11,48%

Die Verbindung gab keine Farbenreaktionen mit Tetranitromethan und Trichlorsäure in Chloroform, während sie sich mit Antimontrichlorid in Chloroform rosa-rot färbte.

Nach Acetylierung mit Acetanhydrid und Pyridin in der Kälte wurde dasselbe Diacetat vom Smp. 166—167° erhalten, aus welchem das Diol durch Verseifung entstand.

Cholestan-dion-(3,6) (VI).

Ein Gemisch aus 250 mg Δ^4 -Cholesten-diol-(3 β ,6 α), 45 cm³ Benzol, 15 cm³ trock. Aceton und 2,0 g Aluminium-tert.-butylat wurde 15 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum, versetzte man den Rückstand mit verdünnter Salzsäure und schüttelte das Gemisch mit Äther aus. Die ätherische Lösung wurde mit verdünnter Salzsäure, Natronlauge und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in Benzol gelöst und an 10 g Aluminiumoxyd (Aktivität III) chromatographiert. Das Produkt aus den Benzol-Eluaten schmolz nach Umlösen aus Methanol bei 169—171° und zeigte mit einem aus Δ^4 -Cholesten-diol-(3 β ,6 β) auf analoge Weise erhaltenen Produkt keine Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse wurde 22 Stunden bei 75° im Hochvakuum getrocknet.

$[\alpha]_D^{21} = +7,5^0 \pm 2^0$ (c = 1,064 in Chloroform)
3,648 mg Subst. gaben 10,817 mg CO₂ und 3,668 mg H₂O
C₂₇H₄₄O₂ Ber. C 80,94 H 11,07%
Gef. „ 80,92 „ 11,25%

Cholestan-ol-(5)-dion-(3,6) (VII).

240 mg Cholestan-triol-(3 β ,5,6 α) („cis“-Triol) wurden in 20 cm³ Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 115 mg Chromtrioxyd in 2 cm³ Wasser und 5 cm³ Eisessig tropfenweise bei Zimmertemperatur versetzt. Nach 72-stündigem Stehen fügte man 5 cm³ Methanol zu und schüttelte das mit Wasser verdünnte Gemisch mit Äther aus. Die ätherischen Auszüge wurden mit verdünnter Natronlauge und Wasser gründlich gewaschen und nach dem Trocknen mit Natriumsulfat zur Trockne verdampft. Der aus Chloroform-Methanol umgelöste Rückstand schmolz bei 232° (sintert ab 218°). Die Verbindung gab mit einem aus Cholestan-triol-(3 β ,5,6 β) („trans“-Triol) auf gleiche Weise erhaltenen Präparat keine Schmelzpunktserniedrigung. Bei einem weiteren Versuch erhielten wir durch Oxydation von 60 mg Cholestan-triol-(3 β ,5,6 α), welche genau nach den Angaben von Windaus durchgeführt wurde, wieder dasselbe Produkt. Die Verbindung konnte 30 Minuten mit Eisessig ohne Änderung des Schmelzpunktes gekocht werden. Durch Umkristallisieren aus Chloroform-Benzin oder aus Eisessig änderte sich der Schmelzpunkt nicht. Die beiden aus „cis“- und „trans“-Triol erhaltenen Präparate zeigten das gleiche Drehungsvermögen. Zur Analyse wurde 30 Stunden bei 110—115° im Hochvakuum getrocknet.

$[\alpha]_D^{21} = -12,6^0 \pm 3^0$ (c = 0,635 in Dioxan)
3,704 mg Subst. gaben 10,551 mg CO₂ und 3,529 mg H₂O
C₂₇H₄₄O₃ Ber. C 77,83 H 10,64%
Gef. „ 77,74 „ 10,66%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. W. Manser ausgeführt.

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