

Die Substanz liess sich im Hochvakuum nicht unzersetzt sublimieren. In den meisten Lösungsmitteln war sie sehr leicht, in Petroläther schwer löslich. Aus Petroläther liess sie sich mit roter Farbe in 85-proz. H_3PO_4 ziehen; bei Verdünnen mit Wasser ging sie wieder in Petroläther. Aus Petrolätherlösung wurde sie an Al_2O_3 nicht merklich adsorbiert. Durch Liegen an der Luft trat keine Veränderung ein.

Die *Zerewitinoff'sche* Reaktion (in Anisol) lieferte kein Methan. Ein Verseifungsversuch durch Kochen mit methanolischer KOH lieferte nur Schmierer, ebenso ein Acetylierungsversuch mit Acetanhydrid-Pyridin. Mit Tetranitromethan konnte keine Farbvertiefung der gelben CHCl_3 -Lösung konstatiert werden. Mit Brom in CHCl_3 trat eine Farbvertiefung ein; Brom wurde jedoch auch in kleinen Mengen nicht momentan verbraucht; nach 5 Minuten Stehen begann eine HBr-Entwicklung. Wasserstoff wurde bei Zimmertemperatur weder bei Anwesenheit von Palladiumkohle noch von Raney-Nickel aufgenommen (alkoholische Lösungen).

Zusammenfassung.

Indanon-(1) wurde nach *Stobbe-Johnson* mit Bernsteinester zu Indenylbernsteinsäure-halbesther (IV) kondensiert und dieser über das Säurechlorid mit SnCl_4 zu Oxo-tetrahydro-benzpentalen-carbonester (VIII) cyclisiert. Diese Reaktionsfolge bietet einen einfachen Weg zum Kohlenstoffgerüst des Benzpentalens. Durch Decarbäthoxylierung wurde Oxo-tetrahydro-benzpentalen (IX) erhalten. Versuche, durch Umsetzung des Ketoesters VIII mit CH_3MgBr zu Verbindungen mit dem Doppelbindungssystem des Benzpentalens (III) zu gelangen, führten nicht zum Ziel.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

134. Über die epimeren 7-Brom-cholesterylester und die Konfiguration der C-7-Substituenten in der Cholesterinreihe

von H. Schaltegger und F. X. Müllner.

(19. IV. 51.)

In einer vorhergehenden Abhandlung wurde erwähnt¹⁾, dass bei der direkten Bromierung von Cholesterylbenzoat mit Brom und Licht 7-Brom-benzoate mit zu hohem Bromgehalt gefunden wurden, was auf Bildung einer lockeren Additionsverbindung von Bromwasserstoff mit 7-Brom-cholesterylbenzoat zurückzuführen ist. *Kendall* und Mitarbeiter²⁾ beschreiben ein 3 α -Oxy-12-brom- $\Delta^9,11$ -methyl-cholenat, gleichfalls ein „Allylbromid“, welches mit Bromwasserstoff zusammen im Molverhältnis 2:1 kristallisiert. Unsere 7-Brom-cholesterylbenzoate kristallisieren mit variablem HBr-Gehalt, der sich leicht nachweisen lässt.

¹⁾ H. Schaltegger, *Helv.* **33**, 2101 (1950).

²⁾ V. R. Mattox, R. B. Turner, L. L. Engel, B. F. McKenzie, W. F. McGuckin & E. C. Kendall, *J. Biol. Chem.* **164**, 569 (1946).

Wird eine benzolische Lösung von 7-Brom-cholesterylbenzoat ($\text{Br} > 14,03\%$) mit einer solchen von Dimethylaminoazobenzol versetzt, so färbt sich die ursprünglich gelbe Lösung sofort rot, um auf Ätherzugabe wieder gelb zu werden (Oxoniumsalzbildung); mit der tiefblau gefärbten Anhydrobase N-p-Oxyphenyl-2,4,6-triphenyl-pyridiniumbetain¹⁾ in Chloroform erfolgt Gelbfärbung (hypsochromer Effekt durch Salzbildung). Wiederholtes Umkristallisieren aus Chloroform-Aceton ergibt ein 7-Brom-cholesterylbenzoat mit dem richtigen Bromgehalt, welches die Farbe der zugesetzten Indikatoren nicht mehr ändert. Die gleichen Verhältnisse ergaben sich bei den nach der Bromsuccinimidmethode hergestellten 7-Brom-cholesterylestern.

Die leichte Bromwasserstoffanlagerung, zusammen mit der Beobachtung, dass die „Bromierungsharze“ der direkten Bromierung in Chloroform eine schwache negative Drehung aufwiesen²⁾, welche mit der Zeit zunahm, während sie zum Beispiel in Benzin über lange Zeit konstant blieb (Fig. 4, Kurve VI), deuteten auf sehr labile konfigurative Verhältnisse am asymmetrischen C-Atom 7 hin. Sie bildeten die Veranlassung, nach dem primär entstandenen Bromierungsprodukt bei der direkten Photobromierung des Cholesterins zu suchen. Nach längerem Bemühen konnte aus den Bromierungsharzen des in Schwefelkohlenstoff mit Brom und Licht bromierten³⁾ Cholesterylbenzoates unter Vermeidung polarer Lösungsmittel das Primärprodukt isoliert und als 7 α -Brom-cholesterylbenzoat (II) identifiziert werden.

Der Beweis für die 7-Stellung des Broms im 7 α -Brom-cholesterylbenzoat wurde wie beim 7 β -Brom-cholesterylbenzoat (III)³⁾ geführt, unter Berücksichtigung der leichten Epimerisierung in polaren Lösungsmitteln.

Das Epimere II des stark linksdrehenden 7 β -Brom-cholesterylbenzoates zeigte einen Smp. von 114–115° (Gasblasen) und eine optische Drehung von $[\alpha]_D = +20^\circ$ in Benzin. In Chloroform ist die Epimerisierungsgeschwindigkeit bereits so gross, dass man keine konstanten Anfangswerte messen kann. Aus dem bromierten Cholesterylacetat oder Cholesterylchlorid wurden nur Gemische der Epimeren, wechselnder Zusammensetzung, erhalten. Der Grund ist in der grossen Löslichkeit dieser 7 α -Brom-cholesterylester und der raschen Epimerisierung zu den 7 β -Brom-Verbindungen zu suchen. Wir haben uns deshalb bei allen folgenden Untersuchungen zur Hauptsache an das gut definierte und „stabile“ 7 α -Brom-cholesterylbenzoat gehalten.

7 α -Brom-cholesterylbenzoat, welches aus den in der Tabelle 1 angegebenen Ausgangsstoffen hergestellt worden war, wurde der Epimerisierung in Chloroform unterworfen, wobei durch die zeitliche Änderung der optischen Drehung die Reaktionsgeschwindigkeit gemessen wurde.

Von den in der Kolonne 5 aufgeführten 7 α -Brom-benzoaten stellt nur das erste (durch Bromierung von Cholesterylbenzoat mit Brom

1) W. Schneider, W. Döbling & R. Cordua, B. **70**, 1655 (1937).

2) Nach dem kolorimetrisch bestimmten Gehalt sollte sie viel höher sein.

3) Helv. **33**, 2101 (1950).

und Licht erhalten) möglicherweise das reine α -Epimere dar. Höher positiv drehende Produkte konnten nicht erhalten werden. Aus Figur 1, Kurven I bis V, ist der Verlauf der Epimerisierung der beiden 7-Bromepimeren in Chloroform bei Raumtemperatur ersichtlich¹⁾.

Tabelle 1.

Kurven in Fig. 1	Ausgangsstoff	Lösungs- mittel	Reagens	Isoliertes 7 α -Brom- cholesteryl- benzoat	$[\alpha]_D^{20}$
II	Cholesterylbenzoat	CS ₂	Brom und Licht	7 α -Brom- cholesteryl- benzoat	+ 20°
III	Cholesterylbenzoat	Benzin	Brom- succinimid	75% 7 α -Br 25% 7 β -Br	- 32°
V	7 α -Oxy-cholesterylbenzoat	CCl ₄	PBr ₃	85% 7 α -Br 15% 7 β -Br	- 18°
IV	7 β -Oxy-cholesterylbenzoat	CCl ₄	PBr ₃	90% 7 α -Br 10% 7 β -Br	- 3°

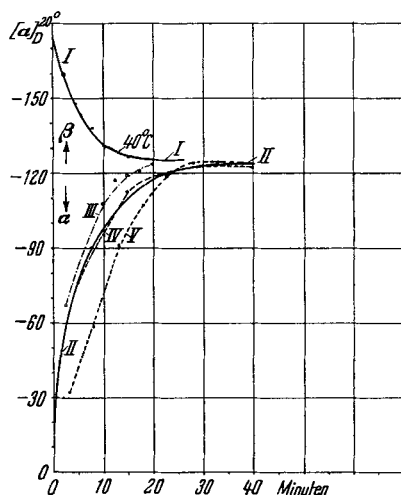


Fig. 1.

RG. der Epimerisierung von 7 β -Brom-cholesterylbenzoat bei 40° und auf verschiedenem Wege hergestellter 7 α -Brom-cholesterylbenzoate in CHCl₃ (Tab. 1) bei Raumtemperatur.

Das mittels Bromsuccinimid hergestellte 7 α -Brom-cholesterylbenzoat enthielt noch ca. 25 % des β -Epimeren, welches durch nachträgliche Epimerisierung (heisses Benzin, Succinimid) der α -Verbindung

¹⁾ Wegen der raschen Änderung der Anfangsdrehung decken sich die einzelnen Kurven nicht.

entstanden ist. Der Umstand, dass sich das α -Epimere in Chloroform, Aceton, Äther u. a. zum 7β -Brom-cholesteryl-ester epimerisiert, dürfte der Hauptgrund sein, weshalb allen bisherigen Bearbeitern der Bromierung von Cholesterylesteren mit Bromsuccinimid die 7α -Bromverbindung entgangen ist¹⁾.

Der Verlauf der Reaktionsgeschwindigkeiten zeigt, dass die Epimerisierung der 7α - und 7β -Brom-cholesterylbenzoate in Chloroform dem Gesetz erster Ordnung folgt.

Die verschieden dargestellten Präparate von 7α -Brom-cholesterylbenzoat besaßen eine Geschwindigkeitskonstante von der gleichen Größenordnung: $k = 0,15 \text{ [min}^{-1}\text{]}$. Die Epimerisierungsgeschwindigkeit von 7β -Brom-cholesterylbenzoat wurde bei 40° gemessen: $k = 0,19 \text{ [min}^{-1}\text{]}$ (Kurve I in Fig. 1), da sie bei Raumtemperatur nur klein ist.

Die Umlagerungsgeschwindigkeit ist ziemlich stark temperaturabhängig, wie aus den Figuren 2 und 3 hervorgeht. Der Temperaturkoeffizient beträgt $k_{T+10}/k_T = 3$ im Bereich zwischen 10 und 20°C .

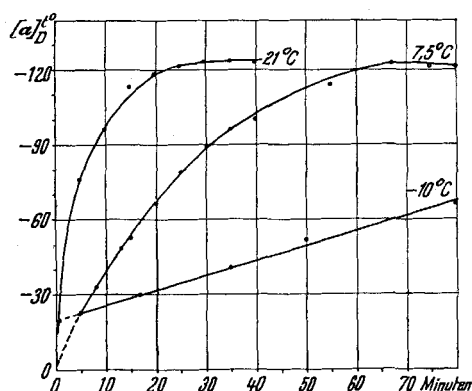


Fig. 2.

Temperaturabhängigkeit der Epimerisierungsgeschwindigkeit von 7α -Brom-cholesterylbenzoat in CHCl_3 .

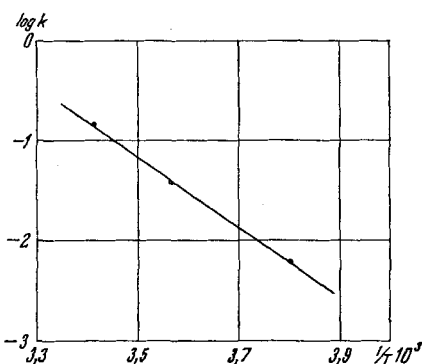


Fig. 3.

Temperaturabhängigkeit der RG. der Epimerisierung von 7α -Brom-cholesterylbenzoat in CHCl_3 .

Ausser der Temperatur hat das Lösungsmittel auf die Epimerisierungsgeschwindigkeit noch einen Einfluss²⁾ (Fig. 4).

Die „spezifische“ Enddrehung des „Gleichgewichtsbromides“ der $\alpha \rightleftharpoons \beta$ -Umwandlung beträgt -124° (CHCl_3). Unter Hinzunahme der

¹⁾ Die Epimerisierung in polaren Lösungsmitteln war auch die Ursache der unübersichtlichen Ergebnisse bei Substitutionsreaktionen am C7-Atom, wie sie die früheren Bearbeiter erhalten haben.

²⁾ Wegen der Empfindlichkeit der 7-Brom-cholesteryl-ester gegen die chemischen Einflüsse der verschiedenen Lösungsmittel lässt sich der quantitative Einfluss der Stärke des Dipols nicht ohne weiteres feststellen.

Anfangsdrehung der beiden Epimeren errechnet sich ein Gleichgewichtsgemisch von 70% 7 β -Brom-cholesterylbenzoat und ca. 30% 7 α -Brom-cholesterylbenzoat; daraus die Gleichgewichtskonstante von $K = 2,33$ und unter Anwendung von $A = -RT \ln K_c$ erhält man eine Reaktionsarbeit für die Epimerisierung von $\sim -0,5$ kcal/Mol.

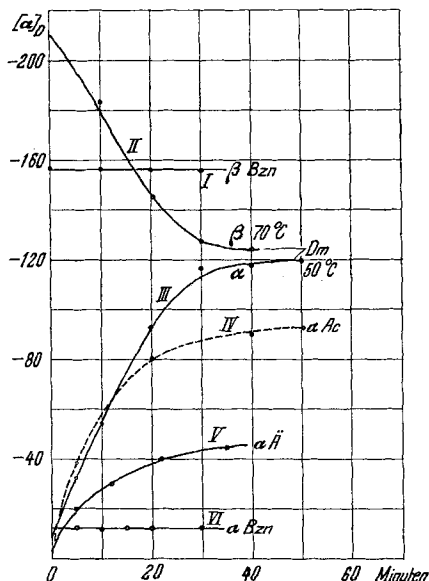
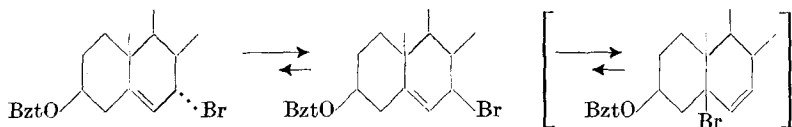


Fig. 4.

Epimerisierungsgeschwindigkeit von 7 α - und 7 β -Brom-cholesterylbenzoat in verschiedenen polaren Lösungsmitteln bei Raumtemperatur: Bzn. = Benzin; Dm. = Dimethylanilin bei 50 bzw. 70°; Ac. = Aceton; Ä. = Äther.

In Erwägung zu ziehen ist eventuell ein Dreistoffgleichgewicht:



Doch dürfte dieses in mässig polaren Lösungsmitteln nicht zur Geltung kommen.

Die Einstellung des Gleichgewichtes lässt sich durch Komplexbildung sehr beschleunigen:

Eine an Quecksilber(II)-bromid gesättigte Chloroformlösung wird mit Benzin 1:1 verdünnt. Die in dieser Lösung beobachtete Epimerisierungsgeschwindigkeit von 7 α - bzw. 7 β -Brom-cholesterylbenzoat ist sehr gross; bereits nach 1–1,5 Minuten ist die Gleichgewichtsdrehung von $[\alpha]_D = -120^\circ$ erreicht. Die Werte sind schlecht reproduzierbar, einerseits wegen der raschen Drehungsänderung und andererseits, weil die Lösungen blau werden (Carbeniumsalzbildung) unter Absinken der Drehung bei beiden Epimeren. Alle andern analogen Katalysatoren, wie Aluminiumchlorid, Antimontrichlorid, Zinntetrachlorid usw., geben mit den 7-Brom-cholesterylestern sofort Blau- bzw. Violett-färbung.

Kristallisiert man 7α -Brom-cholesterylbenzoat (II) aus einem polaren Lösungsmittel um (z. B. Chloroform-Aceton), so erhält man beinahe quantitativ 7β -Brom-cholesterylbenzoat (III). Durch das ausgefallene β -Epimere stellt sich das Gleichgewicht in der Mutterlauge neu ein. Barton & Miller¹⁾ beschrieben das $5\alpha,6\beta$ -Dibrom-cholestanol-(3β), welches sich durch dreiwöchiges Stehen der Chloroformlösung zum $5\beta,6\alpha$ -Epimeren umgewandelt hat.

Die in Äther mit Silberhydroxyd vorgenommene Hydrolyse der epimeren 7-Brombenzoate zeigt, dass vorgängig der Hydrolyse ebenfalls Epimerisierung (vgl. Kurve V in Fig. 4) eintritt. Aus den beiden Hydrolysaten wurden identische Chromatogramme erhalten (Fig. 5 und 6, Tab. 2).

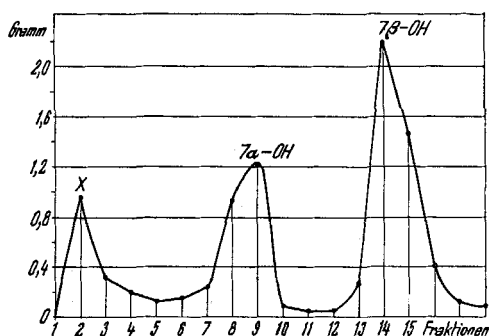


Fig. 5.

Chromatogramm des Hydrolysates von 10 g 7α -Br-benzoat. 1 Teilstrich = 500 cm³.

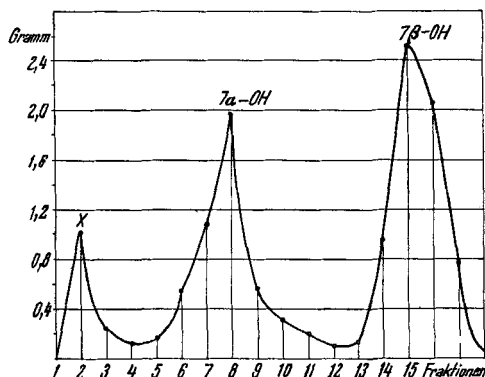


Fig. 6.

Chromatogramm des Hydrolysates von 15 g 7β -Br-benzoat. 1 Teilstrich = 500 cm³.

Über die Verbindung X, welche genetisch zum 7β -Oxy-cholesterylbenzoat gehören dürfte, wird später berichtet.

¹⁾ D. H. R. Barton & E. Miller, Am. Soc. **72**, 1066 (1950).

Tabelle 2.

16 Stunden mit AgOH geschüttelt					
Fraktion ¹⁾	Aus 7 α -Brom-cholesterylbenzoat II		Fraktion ¹⁾	Aus 7 β -Brom-cholesterylbenzoat	
I	19%	Verbindung X	I	14%	Verbindung X
II	30%	7 α -Oxy-cholesterylbenzoat	II	36%	7 α -Oxy-cholesterylbenzoat
III	51%	7 β -Oxy-cholesterylbenzoat	III	50%	7 β -Oxy-cholesterylbenzoat

Aus den Analysen der Chromatogramme ist ersichtlich, dass beide 7-Bromepimere ca. 64—70% (51 + 19 bzw. 50 + 14) 7 β -Oxy-cholesterylbenzoat und ca. 35—30% 7 α -Oxy-cholesterylbenzoat liefern, ungefähr im selben Gleichgewichtsverhältnis wie bei der Epimerisierung in Chloroform.

Keverling Buisman et al.²⁾, *Bernstein* et al.³⁾ und *Bide* et al.⁴⁾ bromierten die 7-Oxy-cholesterylbenzoate mit Phosphortribromid. Da aber alle Bearbeiter polare Lösungsmittel oder Reagentien anwendeten, erhielten sie in allen Fällen nur 7 β -Brom-cholesterylbenzoat. Verestert man dagegen in CCl₄ ($\mu = 0$) und arbeitet in unpolaren Lösungsmitteln auf, so erhält man sowohl aus 7 α -Oxy- (V) wie aus 7 β -Oxy-cholesterylbenzoat (IV) 7 α -Brom-cholesterylbenzoate, welche nur noch 10—15% des β -Epimeren enthalten⁵⁾ (vgl. Tab. 1).

Man könnte nun annehmen, dass bei der Veresterung im alkalischen Medium (Pyridin) vorwiegend das β -Brombenzoat und im sauren Milieu (PBr₃, HBr) das α -Brombenzoat gebildet wird. Dies ist nun keineswegs der Fall, denn, wie *Bide* et al.⁶⁾ fanden, entsteht aus 7 α -Oxy-cholesterylbenzoat mit Thionylchlorid in Pyridin bei 0° 7 α -Chlor-cholesterylbenzoat. Es ist klar, dass wegen des fester gebundenen Chlors im 7 α -Chlor-cholesterylbenzoat die Epimerisierung in Pyridin bei 0° sehr langsam vor sich geht, so dass noch ein Teil des Reaktionsproduktes als 7 α -Chlorbenzoat gefasst werden kann.

Umgekehrt haben die gleichen Autoren aus 7 α -Oxy-cholesterylbenzoat in Äther-Benzin mit PBr₃ bzw. PCl₃ und Umkristallisieren der

¹⁾ Siehe experimenteller Teil.

²⁾ *J. A. Keverling Buisman, W. Stevens & J. V. D. Vliet*, R. **66**, 83 (1947). Das von den Autoren erhaltene „7 α -Bromepimere“ aus 7-Oxy-cholesterin war unreines 7 β -Brom-cholesterylbenzoat.

³⁾ *S. Bernstein, L. J. Binovi, L. Dorfman, K. J. Sax & Y. Subbarow*, J. Org. Chem. **14**, 433 (1949). Die hier angegebenen Drehungen und Schmelzpunkte zeigen, dass es sich in einem Falle um reines 7 β -Brom-cholesterylbenzoat und im andern Falle um die unreine β -Verbindung handelt.

⁴⁾ *A. E. Bide, H. B. Henbest, E. R. H. Jones & P. A. Wilkinson*, Soc. **1948**, 1788, 1791/2.

⁵⁾ Die β -Verbindung ist erst sekundär durch Epimerisierung aus dem α -Derivat durch die polaren Reagentien (PBr₃, HBr) entstanden.

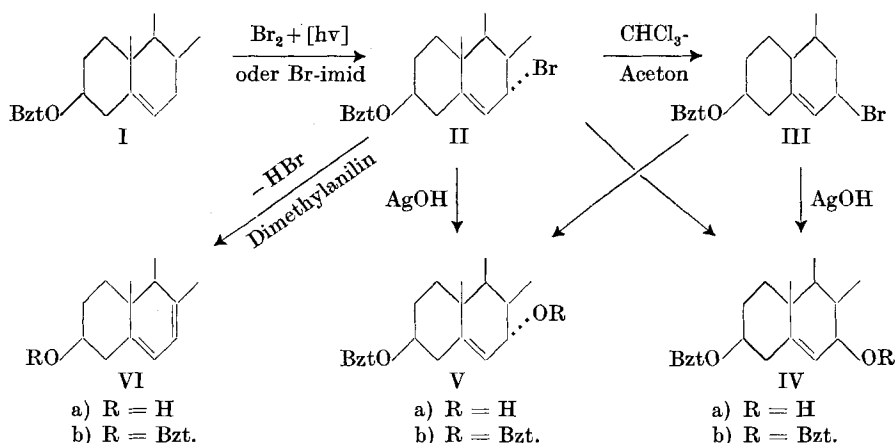
⁶⁾ *A. E. Bide, H. B. Henbest, E. R. H. Jones & P. A. Wilkinson*, Soc. **1948**, 1791/2.

Rohprodukte aus Aceton die 7 β -Halogen-cholesterylbenzoate erhalten (Epimerisierung durch das Aceton).

Dass keine durch saure Reagentien katalysierte Epimerisierung stattfindet, ergibt sich auch daraus, dass beim 1 ½stündigen Schütteln von 7 β -Brom-cholesterylbenzoat in feuchtem CCl₄ oder Äther mit PBr₃ wieder das Ausgangsmaterial zurückerhalten wird.

*Bide et al.*¹⁾ heben hervor, dass die beiden epimeren 7-Chlor-cholesterylbenzoate praktisch identische Ausbeuten an 7-Dehydro-cholesterin geben. Diese Befunde konnten wir bestätigen, indem nämlich sowohl aus dem 7 α -Brom- (II) wie auch aus dem 7 β -Brom-cholesterylbenzoat (III)²⁾ 36 bzw. 34 % 7-Dehydro-cholesterylbenzoat (VIb), aus spektrographischen Daten berechnet, erhalten wurden. Der Grund hierfür ist heute klar, denn beide Brombenzoate epimerisieren in Dimethylanilin bis zu einem Gleichgewicht, das sich aber aus den Epimerisierungskurven wegen der Bildung des mesomeren Allylkations nicht berechnen lässt (vgl. die Kurven II und III in Fig. 4).

Doch ergibt die Analyse der HBr-Abspaltungsversuche³⁾, dass nie mehr als 40 % 7-Dehydro-cholesterylbenzoat entstehen (Trans-Abspaltung von HBr aus 7 α -Brom-cholesterylbenzoat über einen ionogenen Chemismus)⁴⁾. Die englischen Autoren⁵⁾ fanden die gleichen Ausbeuten bei allen ihren untersuchten 7-Halogen-cholesterylethern. Dies bestätigt die vorgängige Epimerisierung in Dimethylanilin. Es ist ausserdem gut möglich, dass das Gleichgewicht bei der Abspaltungstemperatur etwas zu Gunsten des energiereicheren 7 α -Brom-cholesterylesters verschoben ist.



¹⁾ A. E. Bide, H. B. Henbest, E. R. H. Jones & P. A. Wilkinson, Soc. **1948**, 1791/2.

²⁾ Helv. **33**, 2101 (1950).

³⁾ Siehe die folgende Arbeit in diesem Heft.

⁴⁾ Vgl. hierzu D. H. R. Barton, Exper. **6**, 316 (1950); Soc. **1949**, 2174.

⁵⁾ A. E. Bide, H. B. Henbest, E. R. H. Jones, R. W. Peevers & P. A. Wilkinson, Soc. **1948**, 1783.

Zusammenfassung der Versuchsergebnisse und daraus abgeleitete Folgerungen bezüglich der Konfiguration der 7-substituierten Epimeren in Cholesterinderivaten.

1. Der Schmelzpunkt des 7 α -Brom-cholesterylbenzoates liegt um 30° tiefer als der seines Epimeren.

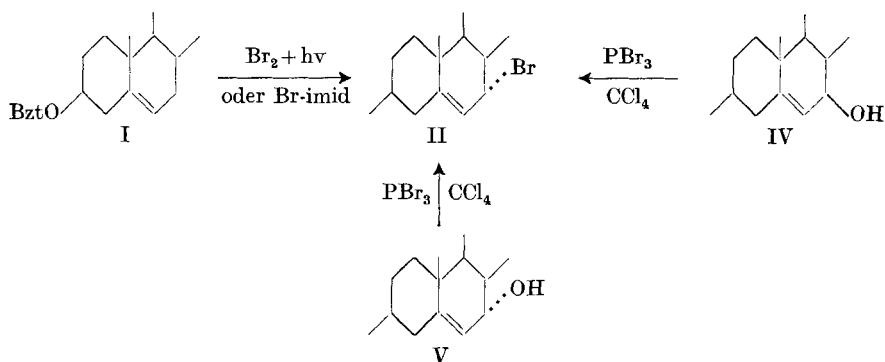
2. Das 7 α -Brom-cholesterylbenzoat ist viel leichter löslich als das β -Epimere.

3. Die 7 α - und 7 β -Brom-cholesterylbenzoate epimerisieren in polarem Lösungsmittel bis zu einem Gleichgewicht mit $K = 2,3$. *L. Ruzicka* und Mitarbeiter¹⁾ beschreiben die Epimerisierung der 3,7-Diacetate in kochendem Eisessig.

4. Das positiv drehende 7 α -Brom-cholesterylbenzoat ist um ca. 0,5 kcal energiereicher als das negativ drehende 7 β -Brom-cholesterylbenzoat.

5. Das rechtsdrehende α -Epimere ist das bei der direkten Photobromierung mit Brom oder der Bromierung mit Bromsuccinimid primär entstandene Bromierungsprodukt, entsprechend der Reaktionsstufenregel (*Ostwald, Skrabal*).

6. Ersatz von Wasserstoff im Cholesterylbenzoat (I) oder der beiden α - und β -ständigen Hydroxyle in Va und IVa durch Chlor oder Brom führt immer zu 7 α -Halogen-cholesterylestern (II), gleichgültig, ob man das Halogen durch direkte Substitution mit Brom und Licht, mittels Bromsuccinimid, mit Phosphortribromid oder Thionylchlorid einführt. Dieser Reaktionsverlauf steht in Übereinstimmung mit den Ausführungen von *Fieser*²⁾, wonach bei „intraradialer“ Hinderung vorzugsweise die Rückseite des Sterinkerns angegriffen wird, so dass die eintretenden Substituenten immer in α -Stellung zu stehen kommen.



¹⁾ *L. Ruzicka, V. Prelog & E. Tagmann, Helv. 27, 1149 (1944)*. Über den scheinbaren Widerspruch, wonach ein Gleichgewicht zwischen 66% 7 α -Acetoxy- und 33% 7 β -Acetoxy-cholesterylacetat entstehen soll, wird später berichtet.

²⁾ *L. F. Fieser, Exper. 6, 312 (1950)*.

Diese Ergebnisse werfen ein neues Licht auf die konfigurativen Verhältnisse am C-7-Atom. Sie sprechen eindeutig dafür, dass das positiv drehende 7-Brom-cholesterylbenzoat ($[\alpha]_D = +20^\circ$) α -ständig ist, also die trans-Konfiguration in bezug auf die C-10-Methylgruppe bzw. die cis-Konfiguration in bezug auf das C-14 des C-Ringes haben muss. Obwohl zahlreiche Argumente¹⁾ zugunsten einer Umkehrung der Indices in der Cholestan- und Cholesterin-Reihe sprechen, können wir auch durch direkte Vergleiche unserer Ergebnisse mit analogen Beispielen aus der Literatur zeigen, dass für die Cholesterinreihe (Verbindungen mit Doppelbindung in 5,6-Stellung) die alte *Windaus'sche* Indizierung an C-7-Substituenten beizubehalten ist.

Wie *Barton*²⁾ an zahlreichen Beispielen aus der Literatur gezeigt hat, lagern sich polarständige Substituenten in die Äquatorialstellung (trans-Stellung bei 1,2-disubstituierten Cyclohexanhomologen) um. Weiter zeigten *Barton & Miller*³⁾, dass sich das labile 5 α ,6 β -Dibrom-cholestan in Chloroform langsam zum stabilen 5 β ,6 α -Dibrom-cholestan epimerisiert. Die gleiche Umlagerung wurde 1947 von *Gabor Fodor*⁴⁾ auch auf thermischem Wege erreicht. Wir stellen unsere Daten mit denen von *Barton & Miller* vergleichsweise zusammen (Tab. 5).

Tabelle 5.

3 β -Benzoxy-	Stellung ²⁾	Smp.	Zusammensetzung beim Gleichgewicht	ΔF (293) kcal	F für 1 Br pro Mol
7 α -brom-cholesten-(5)	p	114°	30% 7 α -Brom-	– 0,5	– 0,5
7 β -brom-cholesten-(5)	e	143°	70% 7 β -Brom-		
5 α , 6 β -dibrom-cholestan	p, p	135°	20% 5 α , 6 β -Brom	– 0,8	\sim – 0,35
5 β , 6 α -dibrom-cholestan	(e, p) e	163°	80% 5 β , 6 α -Brom		

Die beiden Methylester der epimeren 3 α ,12-Dioxy- $\Delta^{9,11}$ -cholensäuren⁵⁾ geben mit Bromwasserstoff das 3 α -Oxy-12 α -brom- $\Delta^{9,11}$ -methyl-chole-nat. Die beiden epimeren 7-Oxy-cholesterylbenzoate verhalten sich analog. Sie führen mit PBr₃ in CCl₄ zum 7 α -Brom-cholesterylbenzoat (Seite 1102).

¹⁾ P. A. Plattner & H. Heusser, *Helv.* **27**, 748 (1944); L. F. Fieser, M. Fieser & R. N. Chakravarti, *Am. Soc.* **71**, 2226 (1949); D. H. R. Barton, *Soc.* **1949**, 2174; D. H. R. Barton & W. J. Rosenfelder, *Soc.* **1949**, 2459; L. F. Fieser & M. Fieser, *Natural Products Related to Phenanthrene*, 3rd Ed., Reinhold, New York 1949, S. 181.

²⁾ D. H. R. Barton, *Exper.* **6**, 316 (1950).

³⁾ D. H. R. Barton & Miller, *Am. Soc.* **72**, 1066 (1950).

⁴⁾ Gabor Fodor, *Hung. acta chim.* **1**, 1 (1947); *Chem. Abstr.* **44**, 4018i (1950).

⁵⁾ V. R. Mattox, R. B. Turner, B. F. McKenzie, L. L. Engel & E. C. Kendall, *J. Biol. Chem.* **173**, 283, 287 (1948).

Eine starke Stütze für die α -Stellung im positiv drehenden 7-Brom-cholesterylbenzoat stellt der Vergleich der optischen Drehungen nach der Methode der molekularen Rotationsdifferenzen von *Barton*¹⁾ dar. Die Konfigurationszuordnung der 7-epimeren Alkohole in der Cholesterinreihe wurde neuerdings²⁾³⁾ auf Grund der Drehungen der epimeren 7-Oxy-cholensäuren festgelegt. Die beim Vergleich der ΔM_D sich ergebenden grossen Differenzen wurden auf einen Vicinaleffekt der 5,6-Doppelbindung zurückgeführt. Da aber das C-7-Atom in der Cholesterinreihe ein Allylkohlenstoff ist, dessen Substituenten in enger Wechselwirkung mit der benachbarten Doppelbindung stehen, scheint es logischer, die α, β -Epimeren solcher substituierter Allylverbindungen der Sterinreihe, deren Konfiguration sichergestellt ist, mit den 7-epimeren Cholesterinderivaten zu vergleichen.

In der Tat ergibt sich eine vorzügliche Übereinstimmung der ($M_D^\beta - M_D^\alpha$)-Werte der allylsubstituierten epimeren Steroidalkohole, wie die folgende Tabelle 6 zeigt.

Tabelle 6.

Formel	Epimere 4- bzw. 7- bzw. 12-Oxyallyl-sterioide	OH	M_D	$M_D^\beta - M_D^\alpha$
A	Δ^4 -Cholestenole ⁴⁾	3β 3α	+170 +467	-297
B R = H	$3\alpha, 12$ -Dioxy- $\Delta^{9,11}$ -cholensäuren ⁴⁾⁵⁾ . .	12β 12α	+110 +407	-297
C R = Ac.	3α -Acetoxy-12-oxy- $\Delta^{9,11}$ -cholensäuren ⁵⁾	12β 12α	+198 +502	-304
D R = H	7-Oxy-cholesterine ⁶⁾⁷⁾	7β 7α	-350 + 28	-378 ⁶⁾
E R = Ac.	7-Oxy-cholesterylacetate ⁷⁾	7β 7α	-392 - 22,3	-369
F R = Bzt.	7-Oxy-cholesterylbenzoate ⁷⁾	7β 7α	-258 + 71	-329

¹⁾ D. H. R. Barton, Soc. **1945**ff.; Angew. Ch. **61**, 57 (1949), sowie das Kapitel „Method of Molecular Rotation Differences“ in L. F. Fieser & M. Fieser, Natural Products Related to Phenanthrene, 3rd Ed., Reinhold, New York 1949, S. 206ff.

²⁾ L. F. Fieser & M. Fieser, Natural Products Related to Phenanthrene, 3rd Ed., Reinhold, New York 1949, S. 181, 217/218.

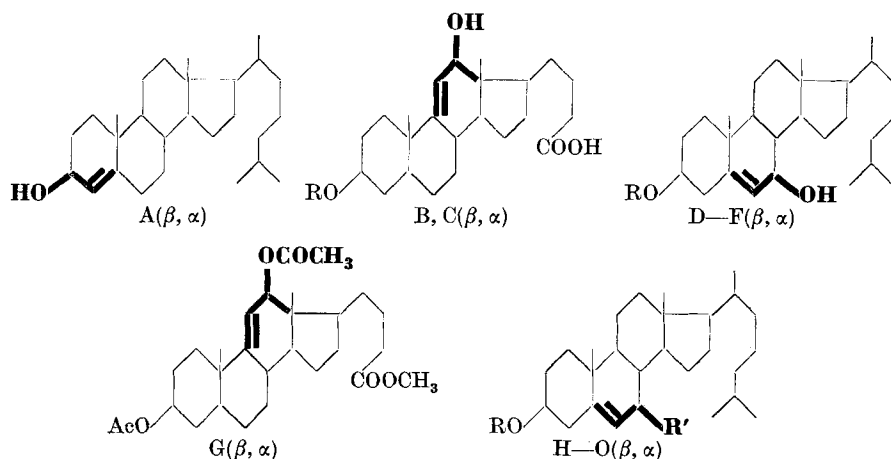
³⁾ Vgl. auch die Argumente von D. H. R. Barton, Soc. **1949**, 2174; D. H. R. Barton & W. J. Rosenfelder, Soc. **1949**, 2459.

⁴⁾ Die Daten sind dem Buch L. F. Fieser & M. Fieser, loc. cit., S. 216, entnommen.

⁵⁾ V. R. Mattox, R. B. Turner, B. F. McKenzie, L. L. Engel & E. C. Kendall, J. Biol. Chem. **173**, 284, 289 (1948).

⁶⁾ Bei L. F. Fieser & M. Fieser, loc. cit., $\Delta M_D = + 380!$ angegeben.

⁷⁾ M_D aus den $[\alpha]_D$ -Werten der Arbeit von H. B. Henbest & E. R. H. Jones, Soc. **1948**, 1798, 1801, berechnet.



Ebenso übereinstimmend sind die Molekularrotationsdifferenzen der in 7- bzw. 12-Stellung veresterten Allylverbindungen, wie aus der Tabelle 7 hervorgeht.

Tabelle 7¹⁾.

Formel	Epimere 7- bzw. 12-Acyloxyallyl-Verbindungen	Acyl	M_D	$M_D^\beta - M_D^\alpha$
G	3 α , 12-Diacetoxy- $\Delta^{9,11}$ -methyl-cholesterol ²⁾	12 β 12 α	+ 15 + 976	– 961
H R = R' = Ac.	3 β , 7-Diacetoxy-cholestene-(5) ³⁾ . . .	7 β 7 α	– 849 + 253	– 1102 ³⁾
J R = R' = Bzt.	3 β , 7-Dibenzoxy-cholestene-(5) : . . .	7 β 7 α	– 641 + 572	– 1213
K R = Ac. R' = Bzt.	3 β -Acetoxy-7-benzoxy-cholestene-(5) .	7 β 7 α	– 965 + 449	– 1414
L R = Bzt. R' = Ac.	3 β -Benzoxy-7-acetoxy-cholestene-(5) .	7 β 7 α	– 663 + 417	– 1081
M R = Bzt. R' = Cl	3 β -Benzoxy-7-chlor-cholestene-(5) . .	7 β 7 α	– 624 + 317	– 941
N R = Bzt. R' = Br	3 β -Benzoxy-7-brom-cholestene-(5) ⁴⁾ .	7 β 7 α	– 1060 + 114	– 1174
O R = H R' = Ac.	7-Acetoxy-cholesterine	7 β 7 α	– 857 + 322	– 1178

¹⁾ $\Delta M_D^{\beta-\alpha}$, berechnet aus $[\alpha]_D$ der Arbeit von H. B. Henbest & E. R. H. Jones, Soc. 1948, 1798, 1801.

²⁾ E. C. Kendall et al., loc. cit., J. Biol. Chem. **162**, 571, 576 (1946); **173**, 283, 289 (1948).

³⁾ Das Vorzeichen der M_D für die Epimeren bei L. F. Fieser & M. Fieser, Buch loc. cit., S. 216, ist umgekehrt angegeben, daher $\Delta M_D = + 1099$! ⁴⁾ Helv. **33**, 2101 (1950).

Da die Konfigurationen der epimeren Hydroxyle im Δ^4 -Cholestenol-(3) und in der 3 α ,12-Dioxy- Δ^9 ,11-cholensäure mit Sicherheit festgelegt sind und unsere Ergebnisse zeigen, dass das positiv drehende 7-Brom-cholesterinbenzoat das thermodynamisch labilere von beiden Epimeren ist, sind die Indices für die 7-substituierten Cholesterinderivate in der alten Schreibweise richtig.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind im Kupferblock bestimmt und nicht korrigiert. Von allen dargestellten Präparaten (ausgenommen die 7 α -Brom-cholesterylbenzoate) wurden Mischschmelzpunkte mit authentischen Vergleichssubstanzen ausgeführt. In keinem Falle wurde eine Depression beobachtet. Alle Drehungen wurden, wenn nicht anders angegeben, im 2-dm-Rohr ausgeführt (Chloroform = Chlf., Benzin = Bzn).

7 α -Brom-cholesterylbenzoat (II) aus I. 45 g Cholesterylbenzoat (I), gelöst in 1,2 l Schwefelkohlenstoff, werden in einem 2-Liter-Glaszylinder mit einer Lösung von 14,7 g Brom in 0,5 l Schwefelkohlenstoff unter gleichzeitiger Bestrahlung mit 4 \times 200-W-Lampen innert 20 Minuten bromiert¹⁾. In dem Masse, wie die Bromlösung zutropft, wird die gleiche Menge Schwefelkohlenstoff unter leichtem Unterdruck abdestilliert. Dabei geht der grösste Teil des gebildeten HBr weg. Nach beendeter Bromierung wird die stark HBr-haltige Lösung im Vakuum bei einer Badtemperatur von max. 35° eingedampft. Der Rückstand, ein leicht gelb gefärbter, fester Schaum, wird bei Raumtemperatur mit 30 cm³ Normalbenzin versetzt. Nach kurzem Schütteln kristallisiert das Rohprodukt. Zur Vervollständigung der Kristallisation wird noch rasch auf -16° abgekühlt. Nach dem Absaugen in der Kälte, Nachwaschen mit eisgekühltem Petroläther und Trocknen bei Raumtemperatur im Vakuum erhält man 29,6 g Kristalle mit einem Gehalt von 94% 7-Brom-cholesterylbenzoat (kolorimetrisch bestimmt). Zur weiteren Reinigung wurde das Rohprodukt noch viermal aus Normalbenzin umkristallisiert. Es wurde streng darauf geachtet, dass die Temperatur während des Lösens nie über 35° stieg und durch nachfolgendes rasches Abkühlen und Auskristallisieren das Produkt rasch von der Mutterlauge getrennt wurde. Schmelzpunkt: Das evakuierte Röhrchen wurde bei 110° in den Block eingeführt, sein Inhalt schmolz nach drei Minuten bei 114—115° (Gasblasen). $[\alpha]_D^{20} = +20^0$ (c = 2,15; Bzn).

4,157 mg Subst. gaben 1,404 mg AgBr

$C_{34}H_{48}O_2Br$ Ber. Br 14,04% Gef. Br 14,37%

7 β -Brom-cholesterylbenzoat (III) aus II. 12 g 7 α -Brom-cholesterylbenzoat in 10 cm³ Chloroform wurden langsam mit 20 cm³ Aceton versetzt. Nach 12 Stunden bei -10° wurden 8,5 g lange, farblose Nadeln vom Smp. 140—141° erhalten. Nochmals aus Chloroform-Aceton umkristallisiert. Smp. 143—144°. $[\alpha]_D^{20} = -184^0$ (Chlf.); $[\alpha]_D^{20} = -156^0$ (c = 2,15; Bzn).

7-Oxy-cholesterylbenzoate IVa und Va aus II. 10 g 7 α -Brom-cholesterylbenzoat wurden mit frisch bereitetem Silberhydroxyd (aus 6 g AgNO₃) in Äther 16 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Ätherrückstand in Petroläther/Benzol 1:1 gelöst und über 240 g aktiviertes Aluminiumoxyd²⁾ chromatographiert (Fig. 5). Es wurden Fraktionen zu je 500 cm³ aufgefangen. Aus den Fraktionen 6 bis 11 (Eluierungsmittel Benzol) wurden 2,65 g 7 α -Oxy-cholesterylbenzoat (Va) vom Smp. 185—188° (30% d. Th.) erhalten. Aus Aceton Nadeln, Smp. 189—190°, $[\alpha]_D^{20} = +12^0$ (c = 1 Chlf.).

4,140 mg Subst. gaben 12,224 mg CO₂ und 3,589 mg H₂O

$C_{34}H_{50}O_3$ Ber. C 80,58 H 9,95% Gef. C 80,58 H 9,70%

Aus den Fraktionen 12 bis 18 (Eluierungsmittel Benzol/Äther 4:1) wurden 4,54 g (51% d. Th.) 7 β -Oxy-cholesterylbenzoat (IVa) (Smp. 162—165°) erhalten. Aus Aceton Prismen, Smp. 165—167°, $[\alpha]_D^{20} = -50^0$ (c = 1; 1 dm; Chlf.).

¹⁾ Helv. **33**, 2101 (1950).

²⁾ J. v. Euv., A. Lardon & T. Reichstein, Helv. **27**, 1294 (1944).

7-Oxy-cholesterylbenzoate IVa und Va aus III. 15 g 7 β -Brom-cholesterylbenzoat wurden wie oben mit AgOH (aus 9 g AgNO₃) behandelt. Der Ätherrückstand wurde aus Petroläther/Benzol über 360 g Aluminiumoxyd¹⁾ chromatographiert (Fig. 6) (Fraktionen zu je 500 cm³). Aus den Fraktionen 5 bis 11: 4,81 g (36% d.Th.) 7 α -Oxy-cholesterylbenzoat (182–187°). Aus Aceton Nadeln, Smp. 189–190°, $[\alpha]_D^{21} = +12^\circ$ (c = 1; 1 dm; Chlf.). Aus den Fraktionen 12 bis 18 (Eluierungsmittel Benzol/Chloroform 4:1): 6,59 g (50% d.Th.) 7 β -Oxy-cholesterylbenzoat (162–166°). Umkristallisiert aus Aceton, Smp. 165–167°, $[\alpha]_D^{21} = -50^\circ$ (c = 1; 1 dm; Chlf.).

7 β -Benzoxy-cholesterylbenzoat (IVb). 1,85 g IVa (aus II) wurden in Pyridin benzyliert. Aus Äther/Methanol 1,25 g Nadeln, Smp. 152,5–153°, $[\alpha]_D^{21} = -115^\circ$ (c = 1; 1 dm; Chlf.).

3,636 mg Subst. gaben 10,744 mg CO₂ und 2,830 mg H₂O

C₄₁H₅₄O₄ Ber. C 80,61 H 8,91% Gef. C 80,64 H 8,71%

7 α -Benzoxy-cholesterylbenzoat (Vb). 0,76 g Va (aus II) benzyliert, ergaben aus Äther/Methanol Nadeln, Smp. 172–173°, $[\alpha]_D^{21} = +93^\circ$ (c = 1; 1 dm; Chlf.).

4,035 mg Subst. gaben 11,871 mg CO₂ und 3,16 mg H₂O

C₄₁H₅₄O₄ Ber. C 80,61 H 8,91% Gef. C 80,29 H 8,76%

7-Dehydro-cholesterylbenzoat (VIb) aus II. 5 g 7 α -Brom-cholesterylbenzoat wurden portionenweise in 30 cm³ siedendes Dimethylanilin innerhalb von 2 Minuten eingetragen. Danach wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und wie üblich aufgearbeitet. Es wurden 3,66 g harziger Rückstand mit einem spektroskopisch gemessenen Gehalt von 36% 7-Dehydro-cholesterylbenzoat erhalten. Das Harz lieferte aus Äther nach mehrmaligem Umkristallisieren VIb, Smp. 139–140°, klar bei 183°, $[\alpha]_D^{20} = -53^\circ$ (c = 1; Chlf.). Das Benzoat lieferte nach dem Verseifen mit methanolischer KOH 7-Dehydro-cholesterin (VIa), Smp. 142–143°, $[\alpha]_D^{20} = -113^\circ$ (c = 1; 1 dm; Chlf.).

7 α -Brom-cholesterylbenzoat (II) aus Va. 1,3 g 7 α -Oxy-cholesterylbenzoat wurden in 40 cm³ CCl₄ und 0,8 cm³ PBr₃ unter zeitweisem Schütteln 1 Stunde bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach dem Eindampfen im Vakuum (Badtemperatur max. 40°) mit 1 cm³ Benzin versetzt, abgesaugt und mit Petroläther gewaschen. 0,8 g II (Tab. 1), Smp. 113–115°, $[\alpha]_D^{20} = -18^\circ$ (c = 2,15; Bzn).

II aus IVa. 1,5 g 7 β -Oxy-cholesterinbenzoat mit PBr₃ in CCl₄ wie vorhin, lieferten 1,2 g 7 α -Brom-cholesterylbenzoat (Tab. 1), Smp. 113–115°, $[\alpha]_D^{20} = -3^\circ$ (c = 2,15; Bzn).

Darstellung und Epimerisierung eines Gemisches von 7 α - und 7 β -Brom-cholesterylacetat. 45 g Cholesterylacetat wurden in CS₂ mit Brom unter Belichtung bromiert²⁾. Der Abdampfückstand ergab aus Petroläther bei –16° ein Kristallinat vom Smp. 77–82°. Das Produkt zeigte in Chloroform eine Anfangsdrehung von $[\alpha]_D^{20} = -140^\circ$ und nach 24 Minuten eine Enddrehung von $[\alpha]_D^{20} = -187^\circ$. Nach einiger Zeit verminderte sich die Drehung wieder und HBr konnte nachgewiesen werden (Zersetzung). Versuche, durch Umkristallisieren aus Benzin zum reinen 7 α -Brom-acetat zu gelangen, scheiterten an der leichten Zersetzlichkeit des Produktes.

Versuche zur Umlagerung der 7-Brom-cholesterylbenzoate in polaren Lösungsmitteln. Die Epimerisierung wurde in den nachstehend angeführten Lösungsmitteln untersucht. Sie wurden vor Gebrauch sorgfältig gereinigt und wasserfrei gemacht. Die Drehungsänderungen wurden in folgenden Konzentrationen gemessen:

Lösungsmittel	c in %	l in dm
Chloroform . . .	1,5	1
Äther	2,1	2
Aceton	0,76	2
Dimethylanilin . .	3,1	1

¹⁾ J. v. Euw, A. Lardon & T. Reichstein, Helv. **27**, 1294 (1944).

²⁾ Helv. **33**, 2101 (1950).

Die ermittelten Drehungsänderungen sind aus Figur 1, 2 und 4 ersichtlich; wenn nicht anders angegeben, wurde die Epimerisierung bei Raumtemperatur verfolgt. Zur Verfolgung der Epimerisierung bei höheren Temperaturen wurde die zu untersuchende Lösung die angegebene Zeit in einem Wasserbad bei konstanter Temperatur ($\pm 1^\circ$) erwärmt, dann rasch mittels einer Eis-Kochsalzmischung abgekühlt und nach Angleichung an die Raumtemperatur gemessen.

Die berechneten RG-Konstanten für die Epimerisierung in Chloroform sind:

Für 7 α -Brom-cholesterylbenzoat (II) bei 21 $^\circ$

Min.	5	10	15	20	25	30
$k \cdot 10^4$	1,7	1,4	1,6	1,5	1,5	1,4

Für 7 β -Brom-cholesterylbenzoat bei 40 $^\circ$

Min.	2	5	8	10
$k \cdot 10^4$	1,9	1,7	1,8	2,1

Temperaturabhängigkeit der RG von II:

$$k_{-10^\circ} = 6,6 \cdot 10^{-3}; k_{7,5^\circ} = 3,8 \cdot 10^{-2}; k_{21^\circ} = 1,5 \cdot 10^{-1}.$$

Die Mikroanalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium Brugg, *Aug. Peisker-Ritter*, ausgeführt.

Zusammenfassung.

Es wurde gezeigt, dass bei der direkten Photobromierung von Cholesterinestern und bei der Bromierung mit Bromsuccinimid als Primärprodukte nur 7 α -Brom-cholesterylster entstehen, deren Struktur bewiesen wurde. Die beiden epimeren 7-Brom-cholesterylbenzoate epimerisieren in polaren Lösungsmitteln zu einem Gleichgewicht, in dem 70% 7 β -Brom-cholesterylbenzoat und 30% 7 α -Brom-cholesterylbenzoat vorliegen. Das 7 α -Brom-cholesterylbenzoat ist das thermodynamisch labilere Epimere. Es wurden die Resultate mit analogen Fällen der Literatur verglichen. Aus der Übereinstimmung im chemischen und thermodynamischen Verhalten sowie der Übereinstimmung der molekularen Rotationsdifferenzen beim Vergleich mit anderen Steroiden mit Allylstruktur wurde mit Sicherheit geschlossen, dass in den positiv drehenden 7-Halogen-cholesterylestern das Halogen in α -Stellung (trans zum Methyl am C-10) stehen muss. Entsprechend haben die negativ drehenden Halogen-cholesterylster das Halogen in β -Stellung. Auf Grund der molekularen Rotationsdifferenzen wurde die gleiche Konfigurationszuordnung auch für die anderen 7-substituierten Cholesterylsterivate sichergestellt.

Wissenschaftliche Abteilung der *Dr. A. Wander AG.*, Bern;
Leiter: P.-D. Dr. med. *G. Schönholzer*.