

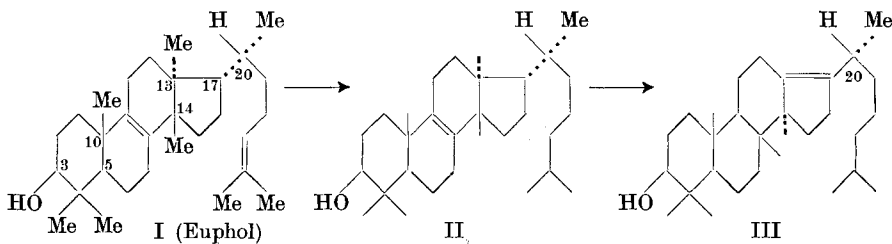
182. Zur Kenntnis der Triterpene.

188. Mitteilung¹⁾.**Beweis für die Konstitution und Konfiguration von Tirucallol, Euphol, Euphorbol, Elemadienol- und Elemadienonsäure**von E. Ménard, H. Wyler, A. Hiestand²⁾, D. Arigoni, O. Jeger und L. Ruzicka.

(27. VIII. 55.)

1. Einleitung.

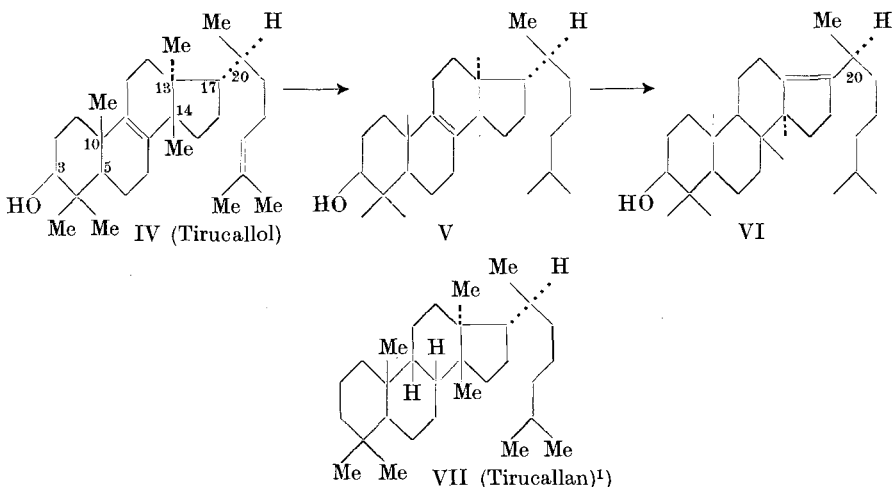
Kürzlich wurde in unserem Laboratorium³⁾ sowie von D. H. R. Barton und Mitarbeitern⁴⁾ für das iso-Euphenol, ein Produkt der säurekatalysierten Isomerisierung des Euphenols, die Konstitutionsformel III bewiesen. Im Zuge dieser Untersuchungen gelang es auch für das iso-Tirucallenol, welches unter gleichen Bedingungen der säurekatalysierten Isomerisierung aus Tirucallenol gebildet wird, die Struktur VI zu sichern, die sich von III lediglich durch eine spiegelbildliche Konfiguration am C-20 unterscheidet⁵⁾.



Unter der Annahme, dass in den beiden Reihen die Isomerisierungen völlig synchron nach demselben Mechanismus verlaufen und erst mit der Abstossung eines Protons von C-17 enden (concerted reaction), leiteten wir für die Ausgangsprodukte Euphenol und Tirucallenol die Raumformel II, bzw. V ab. Für die isomeren, zweifach ungesättigten Naturstoffe Euphol und Tirucallol resultierten nun die Konstitutionen I bzw. IV. Von diesen ist die Formel IV des Tirucallols von speziellem Interesse. Sie zeigt, dass der Unterschied zwischen dem Tirucallol und dem C₃₀-Sterin Lanosterin (XVII) in der Stereochemie des Cyclopentano-perhydrophenanthren-Ring-

¹⁾ 187. Mitt., Helv. **38**, 1304 (1955).²⁾ Diss. ETH., Zürich, 1949.³⁾ D. Arigoni, R. Viterbo, M. Dünnenberger, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. **37**, 2306 (1954).⁴⁾ D. H. R. Barton, J. F. McGhie, M. K. Pradhan & S. A. Knight, J. Soc. chem. Ind. **1954**, 1325; J. chem. Soc. **1955**, 876.⁵⁾ D. Arigoni, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. **38**, 222 (1955).

systems liegt. Bei gleicher Konfiguration der Verknüpfungsstellen der Ringe A/B (C-5 und C-10) findet man im Ring D eine spiegelbildliche Konfiguration der C-Atome 13, 14 und 17. Auch in der Seitenkette (C-20) treten antipodische Konfigurationen auf.



Nachfolgend bringen wir einen eindeutigen Beweis für die Raumformel I des Euphols und IV des Tirucallols.

Nomenklatur: Indem wir die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit vorwegnehmen, möchten wir für die Umwandlungsprodukte des Euphols, Tirucallols, der Elemadienol-, bzw. Elemadienonsäure sowie des C_{31} -Alkohols Euphorbols eine einheitliche, rationelle Nomenklatur einführen, die von der Bezeichnung Tirucallan für den noch nicht bekannten¹⁾ tetracyclischen Kohlenwasserstoff VII (= 13, 14, 17, 20-Iso-lanostan) ausgeht. Eine solche Nomenklatur scheint uns berechtigt zu sein wegen der speziellen Stellung, die Tirucallol (IV) unter diesen tetracyclischen Naturstoffen einnimmt. Auch C_{31} -Verbindungen vom Typus des Euphorbols, deren Gerüste sich lediglich durch die Anwesenheit eines zusätzlichen Kohlenstoffatoms in Stellung 24 unterscheiden, sollen als Derivate von Tirucallan bezeichnet werden. Demnach kann z. B. das Euphenol (II) rationell als Δ^8 -3 β -Oxy-20-iso-tirucallan und das Euphorbenol als Δ^8 -24 ξ -Methyl-3 β -oxy-tirucallan bezeichnet werden. Durch diese Änderung wird ferner die Doppelspurigkeit vermieden, die sich bisher aus dem gleichzeitigen Gebrauch des Namens Elemen bei monocyclischen Sesquiterpenen und tetracyclischen Triterpenen ergab²⁾.

2. Beweis für die Identität der Konfiguration von C-17 bei Euphol und Tirucallol.

Bereits vor Jahresfrist haben *D. Arigoni, H. Wyler & O. Jeger*³⁾ die Identität des partialsynthetisch aus Elemadienonsäure (VIII)

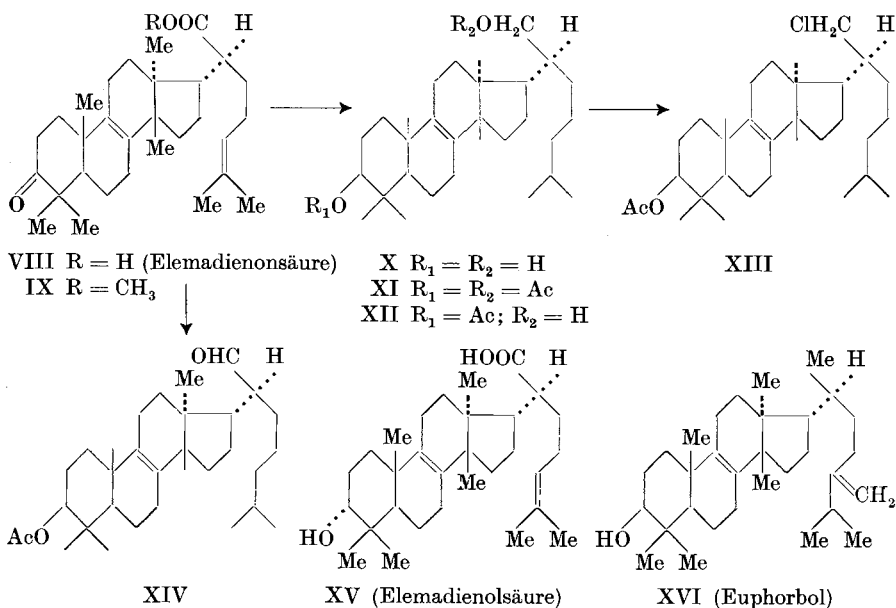
¹⁾ Da bei den Darstellungsweisen des Tirucallans aus den bisher bekannten Naturkörpern die ausnahmslos vorhandene 8,9-Doppelbindung hydriert werden muss, lässt sich die Konfiguration der C-Atome 8 und 9 nicht mit Sicherheit voraussagen; es ist aber doch β -Stellung der H-Atome in 8 und 9 aus hier nicht näher zu erörternden Gründen wahrscheinlich.

²⁾ Vgl. dazu *W. Klyne*, Ann. Rep. on Progress of Chemistry **51**, 240 (1955).

³⁾ *Helv.* **37**, 1553 (1954).

bereiteten sekundären Alkohols $C_{30}H_{52}O^1$) mit dem Δ^8 -3 β -Oxy-tirucallen (Tirucallenol, V) erkannt.

Da die Elemadienonsäure für den Beweis der Stereochemie des Ringes D bedeutsam ist (vgl. Abschnitt 3 dieser Arbeit), war die Feststellung wichtig, dass die Reaktionsfolge VIII \rightarrow V ohne Inversion an C-20 vor sich geht. Bei der Reduktion des Elemenonsäuremethylesters (Δ^8 -3-Keto-tirucallen-21-säure-methylester) (IX) mit Lithiumaluminiumhydrid – wobei eine Inversion erfahrungsgemäss²⁾ ausgeschlossen ist – wurde das 3 β -21-Diol X erhalten, dessen Diacetat XI mit Kalilauge in Methanol-Benzol-Gemisch bei Zimmertemperatur zum 3 β -Monoacetat XII partiell hydrolysiert werden konnte. Die Behandlung des letzteren Zwischenproduktes mit p-Toluolsulfonsäurechlorid in Pyridin führte in quantitativer Ausbeute zum Chlorid XIII, das schliesslich mit Natrium und Butanol zum Tirucallenol (V) glatt reduziert werden konnte.



In der Folge haben wir noch die Reduktion des Δ^8 -3 β -Acetoxy-21-oxo-tirucallens (XIV)³⁾ nach *Wolff-Kishner* genau untersucht. Früher haben *L. Ruzicka & H. Häusermann*³⁾ das Semicarbazon dieser Verbindung mit Hydrazin und Natriumamylat in Amylalkohol bei 180–200° behandelt und aus dem Reaktionsprodukt lediglich das Tirucallenol (V) isoliert. In der vorliegenden Arbeit

¹⁾ *L. Ruzicka & H. Häusermann*, *Helv.* **25**, 439 (1942), von den Autoren als „Dihydro- β -triteleol“, kurze Zeit später [*Helv.* **26**, 1638 (1943)] als epi-Elementol bezeichnet.

²⁾ *D. S. Noyce & D. B. Denney*, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 5743 (1950).

³⁾ *L. Ruzicka & H. Häusermann*, *Helv.* **25**, 452 (1942).

wurde eine leicht modifizierte Variante dieses Verfahrens angewandt und anstatt des Aldehyd-semicarbazons der freie Aldehyd XIV mit Hydrazin und Natriumäthylat behandelt. Dabei wurde, in Übereinstimmung mit den früheren Resultaten, als Hauptprodukt der Reaktion wieder das Tirucallenol (V) erhalten. Wir konnten ausserdem, nach chromatographischer Trennung und fraktionierter Kristallisation der Mutterlauge von V, auch Euphenol (II) isolieren, dessen Bildung auf eine partielle Inversion am C-20 zurückzuführen ist.

Aus der Umwandlung der Elemadienonsäure (VIII) in Tirucallenol (V) und Euphenol (II) folgt die konfigurations Übereinstimmung der Haftstelle der langen Seitenkette bei Euphol (I), Tirucallol (IV), Elemadienon (VIII) und Elemadienolsäure (XV), sowie bei dem C₃₁-Alkohol Euphorbol (XVI)^{1) 2)}, der bereits früher mit dem Tirucallenol (V) experimentell verknüpft wurde.

3. Herstellung von enantiomeren Abbauprodukten aus Lanosterin und Elemadienolsäure.

Die Übereinstimmung der Konfiguration der C-Atome 3, 5 und 10 beim Lanosterin (XVII) und Tirucallol (IV) ist auf Grund des gleichsinnigen Verlaufs einiger Reaktionen in den Ringen A/B und der damit verbundenen molekularen Drehungsverschiebungen abgeleitet worden³⁾. Der Annahme einer spiegelbildlichen Konfiguration der C-Atome 13, 14, 17 und 20 liegen verschiedenartige Beweisführungen zugrunde. Die Zuteilung der beiden enantiomeren Konfigurationen am C-20 beruht auf experimenteller Verknüpfung mit D-^{4) 5)} und L-Citronellal⁶⁾ und ist daher im klassischen Sinne eindeutig, genau so wie die Konfigurationszuteilung an die C-Atome 13, 14 und 17 des Lanosterins⁵⁾. Die Ableitung der dazu spiegelbildlichen Konfiguration beim Tirucallol-Typus beruht lediglich auf Betrachtungen über den wahrscheinlichen Reaktionsmechanismus der Umwandlung von Euphenol in iso-Euphenol und von Tirucallenol in iso-Tirucallenol⁷⁾. Es war daher wünschenswert, die Beweisführung für die angenommene spiegelbildliche Konfiguration der C-Atome 13, 14 und

¹⁾ D. Arigoni, H. Wyler & O. Jeger, *Helv.* **37**, 1553 (1954).

²⁾ Die von uns an Hand biogenetischer Betrachtungen angenommene Haftstelle der CH₂=-Gruppe am C-24 konnte inzwischen von J. B. Barbour, W. A. Lourens, F. L. Warren & K. H. Walling, *J. chem. Soc.* **1955**, 2194, bewiesen werden.

³⁾ K. Christen, M. Dünnenberger, C. B. Roth, H. Heusser & O. Jeger, *Helv.* **35**, 1756 (1952).

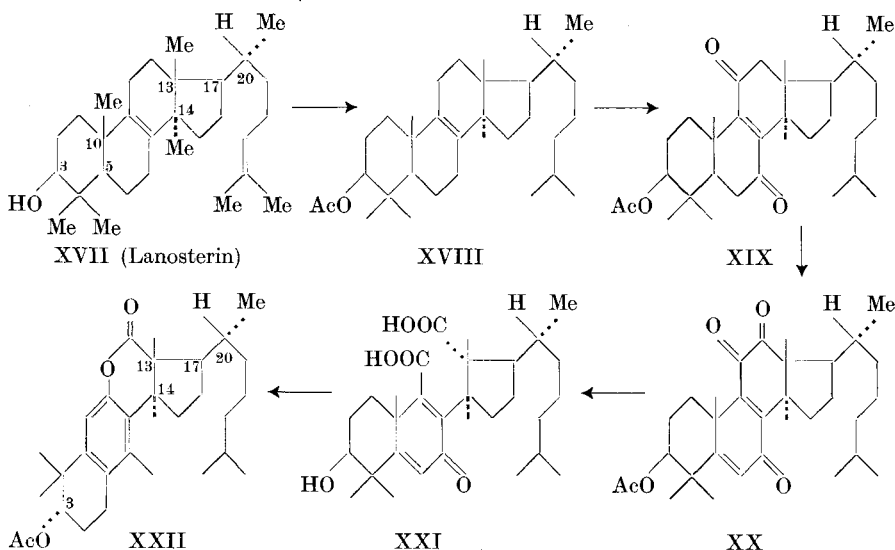
⁴⁾ B. Riniker, D. Arigoni & O. Jeger, *Helv.* **37**, 546 (1954); J. W. Cornforth, I. Youhotsky & G. Popják, *Nature* **173**, 536 (1954).

⁵⁾ R. B. Woodward, A. A. Patchett, D. H. R. Barton, D. A. J. Ives & B. R. Kelly, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 2852 (1954).

⁶⁾ D. Arigoni, O. Jeger & L. Ruzicka, *Helv.* **38**, 222 (1955).

⁷⁾ Vgl. Fussnote 3 und 4, Seite 1517.

17 beim Tirucallol-Typus durch den Vergleich enantiomerer Umwandlungsprodukte von Lanosterin (XVII) und Elemadienolsäure (XV) durchzuführen¹⁾.



Wir konnten uns dabei einer Reaktionsfolge bedienen, die in der Lanosterin-Reihe bereits eingehend untersucht wurde und dort unter Aufhebung der Asymmetrie an C-5 und C-10 zum Acetoxy-phenolacton XXII geführt hatte (XVII \rightarrow XVIII \rightarrow XIX \rightarrow XX \rightarrow XXI²⁾ \rightarrow XXII⁴⁾).

Als Ausgangsmaterial zur Bereitung des Enantiomeren von XXII (vgl. Formel XXXV) diente die Elemadienolsäure (XV), die zunächst in das Δ^8 -3 α -Acetoxy-tirucallen (XXXI) umgewandelt werden musste.

Bereits vor mehreren Jahren wurde in unserem Laboratorium⁵⁾ das Δ^8 -3 α -Acetoxy-tirucallen-21-säurechlorid (Acetyl-elemenolsäurechlorid, XXIII) mit Methylmercaptan in Pyridin in den entsprechenden 21-Thiolsäure-methylester XXIV umgewandelt und dieser mit Raney-Nickel zum Δ^8 -3 α -Acetoxy-21-oxy-tirucallen (XXVI) reaktiv entschweifelt. Wir haben nun gefunden, dass man zur Verbindung XXVI auch auf einem anderen Wege gelangen kann, indem man den Acetyl-methylester XXV mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert, das er-

¹⁾ Vgl. dazu die Diskussion in Helv. **37**, 2306 (1954).

²⁾ W. Voser, M. Montavon, Hs. H. Günthard, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. **33**, 1893 (1950).

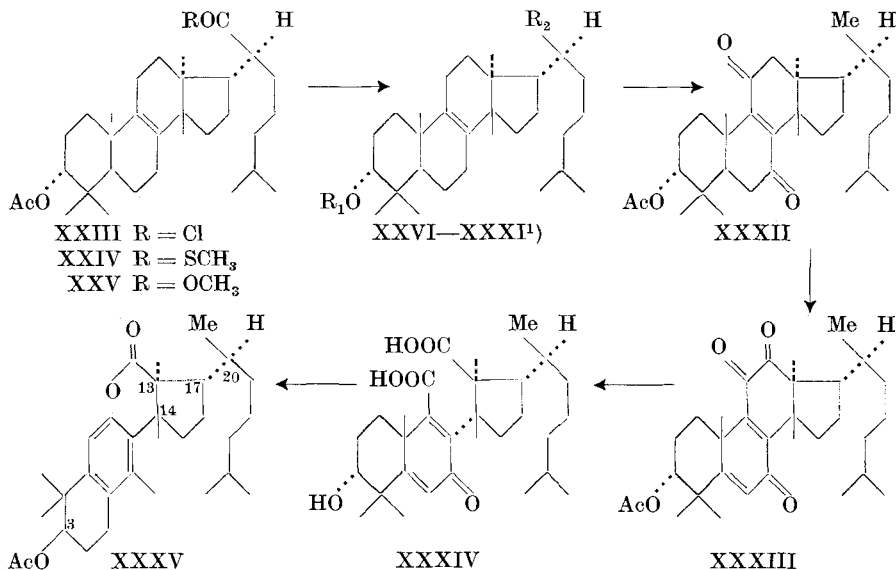
³⁾ J. F. Cavalla & J. F. McGhie, J. chem. Soc. **1951**, 744.

⁴⁾ C. S. Barnes, D. H. R. Barton, J. S. Fawcett & B. R. Thomas, J. chem. Soc. **1952**, 2339.

⁵⁾ A. Hiestand, Diss. ETH., Zürich, 1949, S. 42–47.

haltene 3 α ,21-Diol XXVII in das entsprechende amorphe Diacetat XXVIII überführt und dieses einer partiellen Verseifung mit einem Äquivalent äthanolischer Kalilauge bei Zimmertemperatur unterwirft. In Anlehnung an die Versuche, die im zweiten Teil dieser Arbeit beschrieben sind, haben wir aus dem Diol-monoacetat XXVI über das Acetoxy-chlorid XXIX das Δ^8 -3 α -Oxy-tirucallen (XXX) bereitet. Dieses wurde schliesslich mit Acetanhydrid und Pyridin in das gesuchte Acetat XXXI übergeführt.

Die früher beim Lanosterin ausgearbeitete Reaktionsfolge XVII \rightarrow XXII liess sich nun auf unser Zwischenprodukt, das Δ^8 -3 α -Acetoxy-tirucallen (XXXI) mühelos übertragen. Die Oxydation von XXXI mit Chrom(VI)-oxyd in Eisessig führte erwartungsgemäss zum transoiden En-1,4-dion XXXII, welches bei der weiteren Behandlung mit Selenodioxyd in Dioxanlösung bei 195° das Dien-trion XXXIII lieferte. Diese Verbindung konnte bisher nicht zur Kristallisation gebracht werden, wurde aber durch das typische UV.-Absorptionsspektrum mit einem Maximum bei 288 m μ (log ϵ = 4,0) charakterisiert. Aus XXXIII entstand bei der Behandlung mit alkalischem Wasserstoffperoxyd unter Aufspaltung der α -Diketogruppierung im Ring C und gleichzeitiger Verseifung des Acetatrestes an C-3 die kristalline tricyclische Dicarbonsäure XXXIV.



Die Überführung der stereoisomeren Dicarbonsäure XXI (aus Lanosterin) in das Acetoxy-phenol-lacton XXII gelang früher

¹⁾ XXVI R₁ = Ac, R₂ = CH₂OH; XXVII R₁ = H, R₂ = CH₂OH; XXVIII R₁ = Ac, R₂ = CH₂OAc; XXIX R₁ = Ac, R₂ = CH₂Cl; XXX R₁ = H, R₂ = Me; XXXI R₁ = Ac, R₂ = Me.

D. H. R. Barton und Mitarbeitern¹⁾ durch milde Acetylierung zur entsprechenden amorphen Acetoxy-dicarbonsäure und kurzes Erhitzen der letzteren auf 260°. Die Autoren haben darauf hingewiesen, dass das Acetylierungsprodukt noch das charakteristische Dienon-Chromophor (UV.-Absorptionsmaximum bei 251 m μ) enthält. Wir haben bei der Nacharbeitung dieser Versuche die obigen Angaben bestätigen können, fanden aber, dass bei längerem Stehen des mit Wasser verdünnten Acetylierungsgemisches eine allmähliche Aromatisierung des primär gebildeten Acetats vor sich ging. Das so erhaltene, neutrale Reaktionsprodukt schmolz bei 115–116°, zeigte eine spezifische Drehung von +146° ($c = 1,39$, in Chloroform) und war nach Mischprobe mit einem durch thermische Aromatisierung des Acetats von XXI erhaltenen Präparat identisch. Diese neue Variante der Aromatisierung ist besonders vorteilhaft, da sie den Übergang von XXI zu XXII bei milden Bedingungen durchzuführen gestattet und die zurückgewonnenen sauren Anteile erneut für weitere Ansätze verwendet werden können.

Bei der Übertragung dieses Verfahrens auf die tricyclische Dicarbonsäure XXXIV (aus Elemadienolsäure) wurde nach chromatographischer Trennung der neutralen Reaktionsprodukte eine kristalline, bei 115–116° schmelzende Verbindung isoliert, die eine spezifische Drehung von –143° ($c = 0,815$, in Chloroform) zeigte und im UV.-Absorptionsspektrum zwei Maxima bei 275 und 284 m μ , $\log \epsilon = 3,04$ (in Feinsprit) aufwies. Bereits diese physikalischen Konstanten zeigten, dass hier der gesuchte Antipode XXXV des aus Lanosterin bereiteten Acetoxy-phenol-lactons XXII vorliegt. Eine eindeutige Bestätigung dafür konnte schliesslich an Hand der Identität der IR.-Absorptionsspektren (Fig. A, Kurven 1 und 2)²⁾ und der Röntgendiagramme³⁾ beider Präparate erbracht werden⁴⁾.

¹⁾ *C. S. Barnes, D. H. R. Barton, J. S. Fawcett & B. R. Thomas*, J. chem. Soc. **1952**, 2339.

²⁾ Die beiden IR.-Absorptionsspektren wurden in Schwefelkohlenstoff-Lösung mit einem *Perkin-Elmer*-Spektrophotometer, Modell 21, aufgenommen. Herrn P.D. Dr. *H. Labhart, CIBA Aktiengesellschaft*, Basel, danken wir bestens für die Aufnahme dieser Spektren.

³⁾ Von den beiden Enantiomeren XXII und XXXV wurden nach der *Buerger*'schen Präzessionsmethode⁵⁾ je zwei analoge Ebenen des reziproken Gitters aufgenommen. Aus der völligen Übereinstimmung der Reflexe, sowohl nach Lage wie nach relativer Intensität, kann auf Gleichheit der Elementarzellen bei beiden Substanzen geschlossen werden. Prof. *F. Laves* und Dr. *A. Niggli*, Mineralogisches Institut der ETH., danken wir bestens für die Aufnahme der Röntgendiagramme.

⁴⁾ Die Anordnung des Ringes A und der Methylgruppe am Benzolring bei den Enantiomeren XXII und XXXV ist zwar nicht bewiesen worden. Da jedoch bei der Herstellung dieser Enantiomeren die ursprüngliche Konfiguration an den C-Atomen 3, 13, 14, 17 und 20 unverändert bleibt, bestehen die in dieser Abhandlung gezogenen Schlussfolgerungen zu Recht.

⁵⁾ *M. J. Buerger*, The Photography of the Reciprocal Lattice, *ASXRED-Monograph* Nr. 1, 1944.

Durch die Gewinnung der beiden enantiomeren Verbindungen XXII und XXXV wurde noch ein neuer Beweis für die Konstitution des Ringes D und die Haftstelle der langen Seitenkette bei Verbindungen der Tirucallol-Gruppe erhalten.

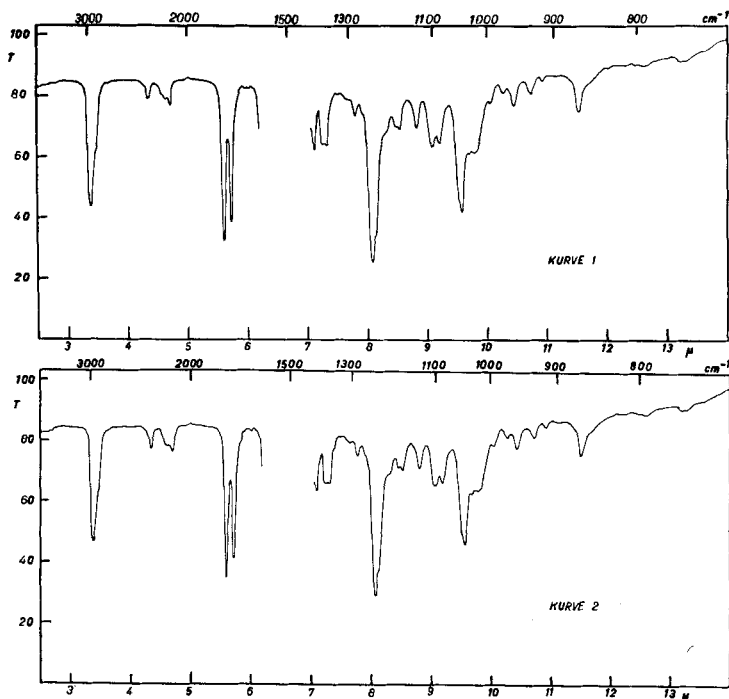


Fig. A.

Kurve 1: Acetoxy-phenol-lacton XXII.

Kurve 2: Acetoxy-phenol-lacton XXXV.

Durch obige Darlegungen und frühere Untersuchungen ist die Konfiguration der zwei stereoisomeren Grundtypen Lanosterin und Tirucallol endgültig festgelegt. Der Unterschied der Konfiguration an den C-Atomen 13 und 14, und als Folge davon auch der Konfiguration von C-17 und C-20, führt zur Annahme eines prinzipiell verschiedenen Verlaufs der biogenetischen Cyclisation des Squalens zu den beiden Grundtypen.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit. Der eine von uns (*D. Arigoni*) hatte während der Ausführung dieser Untersuchungen ein Stipendium des *Schweiz. Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung*.

Experimenteller Teil¹⁾.

A. Überführung der Elemadienonsäure (VIII) in Euphenol (II) und Tirucallenol (V). Δ^8 -3 β , 21-Dioxy-tirucallen (X). Zu 1 g pulverisiertem Lithiumaluminiumhydrid in 15 cm³ mässig siedendem abs. Äther wurde tropfenweise eine Lösung von 360 mg Elemenonsäure-methylester²⁾ in 25 cm³ abs. Äther gegeben und das Reaktionsgemisch 5 Std. am Rückfluss gekocht. Das nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt kristallisierte beim Bespritzen mit Methanol. Zur Analyse gelangte eine sechsmal aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisierte Probe vom Smp. 162–162,5°. $[\alpha]_D = -8^\circ$ ($c = 1,05$).

$C_{30}H_{52}O_2$ Ber. C 81,02 H 11,79% Gef. C 81,07 H 11,69%

Δ^8 -3 β -Acetoxy-21-oxo-tirucallen (XII). 100 mg Δ^8 -3 β , 21-Dioxy-tirucallen (X) wurden in 1,5 cm³ Pyridin und 1,5 cm³ Acetanhydrid gelöst und die Lösung bei 20° 2 Std. stehengelassen. Nach der Aufarbeitung wurden 117 mg des öligen Diacetats XI erhalten, welches, in 5 cm³ abs. Benzol gelöst, mit 13,07 mg Kaliumhydroxyd (1,05 Mol) in 1 cm³ Äthanol versetzt wurde. Man liess das Gemisch 18 Std. bei 20° stehen, wobei 0,96 Mol Kalilauge verbraucht wurden. Das nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt schmolz bei 170°. Zur Analyse gelangte eine viermal aus Methanol umkristallisierte Probe vom Smp. 177–179°. $[\alpha]_D = -2^\circ$ ($c = 1,15$).

$C_{32}H_{54}O_3$ Ber. C 78,96 H 11,18% Gef. C 78,94 H 11,13%

Δ^8 -3 β -Acetoxy-21-chlor-tirucallen (XIII). 50 mg des Diol-monoacetats XII wurden mit 50 mg p-Toluolsulfochlorid in 2 cm³ Pyridin 5 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss auf dem Wasserbad erhitzt. Danach wurde das Reaktionsprodukt in verd. Salzsäure eingeehrt und erschöpfend mit Äther extrahiert. Aus Methanol erhielt man Kristalle vom Smp. 126,5–127,5°. $[\alpha]_D = +21^\circ$ ($c = 0,52$).

$C_{32}H_{53}O_2Cl$ Ber. C 76,07 H 10,57% Gef. C 76,15 H 10,55%

Δ^8 -3 β -Oxy-tirucallen (Tirucallenol, V). 18 mg Δ^8 -3 β -Acetoxy-21-chlor-tirucallen (XIII), gelöst in 10 cm³ siedendem n-Butanol, wurden mit 500 mg Natrium reduziert. Nach der Aufarbeitung wurden aus Methanol Kristalle vom Smp. 141,5–142,5°, $[\alpha]_D = -7^\circ$ ($c = 0,70$), erhalten. Nach Smp., Misch-Smp. und spez. Drehung liegt Tirucallenol (V) vor.

Reduktion von Δ^8 -3 β -Acetoxy-21-oxo-tirucallen (XIV)³⁾ nach Wolff-Kishner. 649 mg Substanz wurden mit einer Lösung von Natriumäthylat, bereitet aus 2,48 g Natrium und 25 cm³ Äthanol, und 3 cm³ Hydrazinhydrat im Einschlussrohr 12 Std. auf 200° erhitzt. Nach der Aufarbeitung wurden 400 mg des Reduktionsproduktes in 50 cm³ Petroläther gelöst und an einer Säule von 12 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert.

Fraktion	Lösungsmittel	Eluat
1–2	50 cm ³ Petroläther	—
3–5	150 cm ³ Petroläther-Benzol (9:1)	Spuren
6–7	75 cm ³ Petroläther-Benzol (4:1)	2 mg Kristalle
8	25 cm ³ Petroläther-Benzol (3:1)	12 mg Kristalle
9	25 cm ³ Petroläther-Benzol (3:1)	30 mg Kristalle
10–16	175 cm ³ Petroläther-Benzol (3:1)	149 mg Kristalle, Smp. 140–141°
17	60 cm ³ Petroläther-Benzol (2:1)	36 mg Kristalle
18	100 cm ³ Petroläther-Benzol (1:1)	57 mg Kristalle
19–20	100 cm ³ Benzol	42 mg Kristalle, Smp. 144–145°
21	50 cm ³ Äther	20 mg Kristalle, Smp. 142–143°

¹⁾ Die Smp. sind korrigiert und wurden in einer im Hochvakuum zugeschmolzenen Kapillare bestimmt. Die optischen Drehungen wurden, sofern nichts anderes angegeben ist, in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen.

²⁾ Ph. Bilham & G. A. R. Kon, J. chem. Soc. **1942**, 544.

³⁾ L. Ruzicka & H. Häusermann, Helv. **25**, 452 (1942).

Die Fraktionen 10—18 wurden vereinigt und einmal aus Methanol umkristallisiert; 114 mg Kristalle vom Smp. 140,5—141,5°, $[\alpha]_D = -7^\circ$ ($c = 1,57$). Nach Smp., Misch-Smp. und spez. Drehung liegt das Δ^8 -3 β -Oxy-tirucallen (V, Tirucallenol) vor.

Die Mutterlauge von der Kristallisation der Fraktionen 10—18 wurde mit den Fraktionen 7—9 des obigen Chromatogramms vereinigt (160 mg), in 20 cm³ Petroläther-Benzol (4:1) gelöst und erneut an einer Säule aus 4,8 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert.

Fraktion	Lösungsmittel	Eluat
1'	20 cm ³ Petroläther-Benzol (4:1)	—
2'—5'	80 cm ³ Petroläther-Benzol (4:1)	51 mg Kristalle
6'	20 cm ³ Petroläther-Benzol (4:1)	9 mg; Smp. 100—117°; $[\alpha]_D = +25^\circ$ ($c = 1,11$)
7'—9'	60 cm ³ Petroläther-Benzol (4:1)	28 mg Kristalle
10'—11'	40 cm ³ Petroläther-Benzol (4:1)	14 mg; Smp. 95—107°; $[\alpha]_D = +20^\circ$ ($c = 0,62$)

Die Fraktionen 2'—10' kristallisierten beim Bespritzen mit Petroläther in langen feinen Nadeln. Sie wurden in üblicher Weise mit 1 cm³ Acetanhydrid und 1 cm³ Pyridin bei 20° acetyliert und das erhaltene Acetat (91 mg) fünfmal aus Methanol bis zum konstanten Smp. 120—121° umkristallisiert. $[\alpha]_D = +35^\circ$ ($c = 0,92$).

$C_{32}H_{54}O_2$ Ber. C 81,64 H 11,56% Gef. C 81,27 H 11,54%

Nach Smp., Misch-Smp. und spezifischer Drehung liegt das Δ^8 -3 β -Acetoxy-20-isotirucallen (= Acetyl-euphenol) vor.

B. Überführung der Elemenolsäure (Δ^8 -3 α -Oxy-tirucallen-21-säure) in Δ^8 -3 α -Acetoxy-tirucallen (XXXI). Δ^8 -3 α -Acetoxy-tirucallen-21-säurechlorid (XXIII). 500 mg Δ^8 -3 α -Acetoxy-tirucallen-21-säure (Acetyl-elemenolsäure¹⁾) wurden in 10 cm³ Petroläther suspendiert und bei Siedehitze mit 5 g Thionylchlorid versetzt. Man kochte das Reaktionsgemisch 2 Std. am Rückfluss, dampfte anschliessend im Wasserstrahlvakuum zur Trockne ein und kristallisierte den Rückstand zweimal aus Aceton. Nadeln vom Smp. 178—179°. $[\alpha]_D = -33^\circ$ ($c = 1,09$).

$C_{32}H_{51}O_3Cl$ Ber. C 74,02 H 9,90% Gef. C 74,03 H 9,98%

Durch Behandlung von XXIII mit Methanol und Pyridin wurde der Δ^8 -3 α -Acetoxy-tirucallen-21-säure-methylester (Acetyl-elemenolsäure-methylester, XXV)¹⁾ vom Smp. 135—136° und $[\alpha]_D = -41^\circ$ ($c = 1,23$) erhalten.

Δ^8 -3 α -Acetoxy-tirucallen-21-thiolsäure-methylester (XXIV). 7,2 g des Säurechlorids XXIII wurden in 20 cm³ abs. Benzol gelöst, die Lösung mit 12 cm³ Methylmercaptan und 20 cm³ Pyridin versetzt und in einer zugeschmolzenen Ampulle 7 Tage bei 20° stehen gelassen. Das rohe Reaktionsprodukt löste man in Petroläther-Benzol-(3:1)-Gemisch und chromatographierte an einer Säule aus 150 g Aluminiumoxyd (Akt. I—II). Mit 1200 cm³ dieses Lösungsmittelgemisches wurden 5,13 g Kristalle vom Smp. 145—153° erhalten. Nach Kristallisation aus Aceton-Methanol schmolzen diese konstant bei 153—153,5°. $[\alpha]_D = -19^\circ$ ($c = 0,94$).

$C_{33}H_{54}O_3S$ Ber. C 74,66 H 10,25% Gef. C 74,56 H 10,19%

Δ^8 -3 α -Acetoxy-21-oxy-tirucallen (XXVI). 5 g des Thiolsäure-methylesters XXIV wurden in abs. Äther gelöst, die Lösung mit Raney-Nickel-Katalysator — bereitet aus 40 g Legierung — versetzt und das Gemisch 8 Std. bei 20° gut geschüttelt. Das Rohprodukt

¹⁾ Vgl. L. Ruzicka, Ed. Rey & M. Spillmann, Helv. **25**, 1375 (1942), dort als Derivat von „Dihydro- α -elemolsäure“ bezeichnet.

der Entschwefelung löste man in Petroläther und chromatographierte an einer Säule aus 100 g Aluminiumoxyd (Akt. I–II). Mit Benzol-Äther-(1:1)-Gemisch und Äther-Methanol-(1:1)-Gemisch wurden aus der Säule insgesamt 3,74 g bei 95–107° schmelzende Kristalle eluiert, die nach Kristallisation aus Methanol konstant bei 108–109° schmolzen. $[\alpha]_D = -58^\circ$ ($c = 1,13$).

$C_{32}H_{54}O_3$ Ber. C 78,96 H 11,18% Gef. C 78,92 H 11,20%

Δ^8 -3 α ,21-Dioxy-tirucallen (XXVII). 200 mg des Monoacetats XXVI wurden in 5 cm³ Methanol gelöst und die Lösung mit 20 cm³ einer 10-proz. methylalkoholischen Kalilauge 5 Std. am Rückfluss erhitzt. Nach der Aufarbeitung und Kristallisation aus Methanol wurden Nadeln vom Smp. 156–157° erhalten. $[\alpha]_D = -18^\circ$ ($c = 0,99$).

$C_{30}H_{52}O_2$ Ber. C 81,02 H 11,79% Gef. C 80,89 H 11,78%

Das gleiche Diol XXVII wurde auch durch 2stündige Reduktion von 2,97 g *Δ^8 -3 α -Acetoxy-tirucallen-21-säure-methylester* (XXV, Acetyl-elemenolsäure-methylester) mit 3 g Lithiumaluminiumhydrid in 450 cm³ abs. Äther bereitet. Aus Methylenchlorid-Hexan Kristalle vom Smp. 154–155°. $[\alpha]_D = -18^\circ$ ($c = 0,83$).

Überführung des Diols XXVII in das Monoacetat XXVI. 640 mg Substanz wurden in üblicher Weise mit Acetanhydrid-Pyridin bei 20° acetyliert, das amorphe Diacetat XXVIII (750 mg) in 30 cm³ Benzol gelöst und mit 7,35 cm³ einer 0,21-n. äthylalkoholischen Kalilauge 22 Std. bei 20° verseift. Nach der Aufarbeitung wurde das Rohprodukt in Petroläther gelöst und an einer Säule von 21 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert. 100 cm³ Petroläther eluierten 77 mg des nicht verseiften Diacetats XXVIII und 175 cm³ eines Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisches 420 mg des Monoacetats XXVI. Dieses wurde zur Analyse aus Methanol umkristallisiert, Smp. 108–109°. $[\alpha]_D = -55^\circ$ ($c = 1,12$).

$C_{32}H_{54}O_3$ Ber. C 78,96 H 11,18% Gef. C 79,18 H 10,89%

Nach Smp., Misch-Smp. und spez. Drehung ist dieses Präparat mit dem Produkte XXVI von der reduktiven Entschwefelung der Verbindung XXIV identisch.

Δ^8 -3 α -Acetoxy-21-chlor-tirucallen (XXIX). 500 mg des Monoacetats XXVI wurden mit 500 mg p-Toluolsulfochlorid in 5 cm³ Pyridin 6 Std. am Rückfluss erhitzt. Nach der Aufarbeitung wurden aus Aceton-Methanol Nadeln vom Smp. 156–157,5° erhalten. $[\alpha]_D = -32^\circ$; -34° ($c = 1,19$; 0,66).

$C_{32}H_{53}O_2Cl$ Ber. C 76,07 H 10,57 Cl 7,02%
Gef. „ 76,09 „ 10,67 „ 7,31%

Δ^8 -3 α -Oxy-tirucallen (XXX). 507 mg des Chlorids XXIX, gelöst in 100 cm³ abs. n. Butanol, wurden während 2 Std. bei Siedehitze mit 5 g Natrium versetzt. Nach der Aufarbeitung wurden 430 mg Kristalle erhalten, welche nach dreimaliger Kristallisation aus Methanol konstant bei 110–111° schmolzen. $[\alpha]_D = -18^\circ$ ($c = 0,72$).

$C_{30}H_{52}O$ Ber. C 84,04 H 12,23% Gef. C 83,98 H 12,18%

Δ^8 -3 α -Acetoxy-tirucallen (XXXI). Acetylierung von XXX mit Acetanhydrid-Pyridin bei 20° und dreimaliges Umlösen des erhaltenen Acetats aus Aceton-Wasser ergab ein bei 130–131° konstant schmelzendes Präparat von XXXI. $[\alpha]_D = -60^\circ$ ($c = 0,77$).

$C_{32}H_{54}O_2$ Ber. C 81,64 H 11,56% Gef. C 81,42 H 11,44%

C. Herstellung der enantiomeren Acetoxy-phenyl-lactone XXXV und XXII. *Δ^8 -3 α -Acetoxy-7,11-diketo-tirucallen* (XXXII). 143 mg *Δ^8 -3 α -Acetoxy-tirucallen* (XXXI) wurden in 12,7 cm³ Eisessig gelöst und die Lösung bei 45° langsam mit einer Lösung von 95 mg Chrom(VI)-oxyd in 9 cm³ 90-proz. Essigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Std. bei 45° und 15 Std. bei Zimmertemperatur belassen und dann in üblicher Weise aufgearbeitet. Die neutralen Oxydationsprodukte (140 mg gelbes Öl) wurden an einer Säule aus 4,5 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert, wobei mit 200 cm³ Petroläther 105 mg Substanz eluiert wurden. Diese lieferten nach Umlösen aus

Methanol Kristalle vom Smp. 123–124°. $[\alpha]_D = -48^\circ$ ($c = 0,45$). UV.-Absorptionsspektrum: Maximum bei 273 m μ , $\log \epsilon = 3,90$ (in Alkohol).

$C_{32}H_{50}O_4$ Ber. C 77,06 H 10,11% Gef. C 77,16 H 10,17%

A⁵; 8-3 α -Acetoxy-7-keto-11,12-seco-tirucalladien-11,12-disäure (XXXIV). 468 mg *A⁸-3 α -Acetoxy-7,11-diketo-tirucallen (XXXII)* wurden in 23 cm³ abs. Dioxan gelöst, die Lösung mit 1,17 g Selenioxyd versetzt und im Einschlussrohr 14 Std. auf 195° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 350 mg neutrale Oxydationsprodukte erhalten, die in wenig Petroläther gelöst und an einer Säule aus 3,5 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert wurden. Mit 60 cm³ Petroläther wurden insgesamt 218 mg einer amorph, sehr wahrscheinlich einheitlichen Fraktion eluiert, in welcher an Hand des in Feinsprit aufgenommenen UV.-Absorptionsspektrums — Maximum bei 288 m μ , $\log \epsilon = 4,0$ — und der weiteren Umwandlung in XXXIV das gesuchte *A⁵; 8-3 α -Acetoxy-7,11,12-triketo-tirucalladien (XXXIII)* vorliegt.

190 mg davon wurden in einem Gemisch von 20 cm³ Äthanol und 4 cm³ 30-proz. Wasserstoffperoxyd gelöst, die Lösung bei Siedehitze mit 20 cm³ einer 1-n. Lösung von Kaliumhydroxyd in Äthanol versetzt und das Gemisch bis zum Aufhören der Sauerstoffentwicklung erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 164 mg saure Oxydationsprodukte erhalten, die aus Aceton-Wasser umkristallisiert Nadeln vom Smp. 207–208° (u. Zers.) lieferten. $[\alpha]_D = -90^\circ$ ($c = 0,76$ in Methanol).

$C_{30}H_{46}O_6 \cdot 2 H_2O$ Ber. C 66,88 H 9,36% Gef. C 66,93 H 8,96%

Acetoxy-phenol-lacton XXXV. 879 mg der nicht gereinigten Dicarbonsäure XX XIV wurden in 9 cm³ Pyridin und 9 cm³ Acetanhydrid gelöst, die Lösung 15 Std. bei 20° stehengelassen und anschliessend mit Eis bis zur leichten Trübung versetzt. Nach 3 Tagen bei Zimmertemperatur wurde die Lösung am Wasserstrahlvakuum zur Trockne eingedampft, die Reaktionsprodukte in Äther aufgenommen und in üblicher Weise in saure und neutrale Anteile aufgetrennt. Die so gewonnenen Neutralteile (249 mg) wurden nun mit wenig Petroläther versetzt, die Lösung von unlöslichen Anteilen getrennt und an einer Säule aus 4,3 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Mit 40 cm³ Petroläther wurden insgesamt 19 mg eines Öles eluiert, welches beim Bespritzen mit Methanol bei 111–112° schmelzende Kristalle lieferte. Nach dreimaliger Kristallisation aus Methanol schmolzen diese scharf und konstant bei 115–116°. $[\alpha]_D = -143^\circ$ ($c = 0,815$).

$C_{31}H_{46}O_4$ Ber. C 77,13 H 9,61% Gef. C 76,96 H 9,68%

Acetoxy-phenol-lacton XXII¹). 2 g *A⁵; 8-3 β -Acetoxy-7-keto-11,12-seco-lanostadien-11,12-disäure (XXI)²* wurden mit 25 cm³ Acetanhydrid und 25 cm³ Pyridin 12 Std. bei 20° behandelt; danach wurde die Lösung mit Eis bis zur leichten Trübung versetzt und noch weitere 24 Std. stehengelassen. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, in Äther aufgenommen und in üblicher Weise in neutrale und saure Reaktionsprodukte aufgetrennt. Die Neutralteile (478 mg) kristallisierten beim Bespritzen mit Methanol; Smp. 115–116°. $[\alpha]_D = +146^\circ$ ($c = 1,39$).

$C_{31}H_{46}O_4$ Ber. C 77,13 H 9,61% Gef. C 77,11 H 9,61%

Nach Smp., Misch-Smp. und spez. Drehung liegt die Verbindung XXII¹) vor.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. Manser) ausgeführt.

Erratum.

In Helv. **38**, 222 (1955), wurde irrtümlicherweise der Smp. des iso-Tirucallenolacetats nicht angegeben. Wir haben für diese Verbindung den Smp. von 94–95° gefunden.

¹) C. S. Barnes, D. H. R. Barton, J. S. Fawcett & B. R. Thomas, J. chem. Soc. **1952**, 2339.

²) W. Voser, M. Montavon, Hs. H. Günthard, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. **33**, 1893 (1950); J. F. Cavalla & J. F. McGhie, J. chem. Soc. **1951**, 744.

SUMMARY.

Elemadienolic acid has been converted into the acetoxy-phenol-lactone XXXV, which is enantiomeric to the corresponding compound (XXII) obtained from lanosterol (XVII). This result represents the final proof of the structure and configuration of elemadienolic acid shown in formula XV and *eo ipso* of the related compounds euphol (I), tirucallol (IV), elemadienonic acid (VIII) and euphorbol (XVI).

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

183. Über die relative Geschwindigkeit der Chromsäureoxydation sekundärer, alicyclischer Alkohole¹.)

Vorläufige Mitteilung

von J. Schreiber und A. Eschenmoser.

(27. VIII. 55.)

Vor rund zwei Jahrzehnten haben *M. G. Vavon* und Mitarbeiter²) im Verlaufe ihrer Untersuchungen über den Einfluss der sterischen Hinderung auf die Reaktionsfähigkeit alicyclischer Alkohole erstmals die bemerkenswerte Feststellung gemacht, dass zwischen den Reaktivitäten epimerer, sekundärer Cyclanole bei der Chromsäureoxydation einerseits und bei Reaktionen vom Typus der Acylierung andererseits eine auffallende Diskrepanz besteht. Diese kommt zum Beispiel in der Tatsache zum Ausdruck, dass in der Reihe der 2-Alkylcyclohexanole die *cis*-Isomeren durch Chromsäure durchwegs rascher oxydiert werden als die entsprechenden *trans*-Verbindungen, währenddem die Verhältnisse bei Acylierungen oder auch bei der Verseifung entsprechender Ester gerade umgekehrt liegen. Analoge Feststellungen wurden in der Folge von verschiedenen Autoren auch in der Steroidreihe gemacht³); ein diesbezüglich klassisches Beispiel stellt die Cholsäure dar, bei welcher die Reaktivität der drei Hydroxylgruppen gegenüber Chromsäure in der Reihenfolge C-7 > C-12 > C-3 abnimmt, die Hydroxylgruppe an C-3 jedoch am leichtesten acylierbar ist.

¹) Vgl. Vortrag, gehalten an der Winterversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Bern, 27. Februar 1955; *Chimia* **9**, 118 (1955).

²) a) *M. G. Vavon & C. Zaremba*, Bull. Soc. chim. France **1931**, 1853. b) *M. G. Vavon & B. Jakubowicz*, Bull. Soc. chim. France **1933**, 581.

³) a) *H. Wieland, E. Dane & E. Scholz*, Z. physiol. Chemie **210**, 261 (1932). b) *L. F. Fieser & S. Rajagopalan*, J. Amer. chem. Soc. **71**, 3935 (1949); vgl. daselbst weitere Literatur.