

Zusammenfassung.

Die Phenylglyoxylsäure-ester des (–)-Menthols, (+)-Neomenthols, (+)-Borneols und (–)-Isoborneols wurden mit Methylmagnesiumjodid umgesetzt, und das optische Drehungsvermögen der nach der Verseifung des Reaktionsproduktes erhaltenen Atrolactinsäure wurde bestimmt. In Übereinstimmung mit den in vorangehender Mitteilung¹⁾ entwickelten Anschauungen wurde gefunden, dass der Drehungssinn der so erhaltenen Atrolactinsäure von der Konfiguration desjenigen asymmetrischen Kohlenstoffatoms der Alkoholkomponente abhängig ist, welches die Hydroxyl-Gruppe trägt.

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

41. Untersuchungen über asymmetrische Synthesen III. Über die Anwendung der asymmetrischen Synthese zur Konfigurationsbestimmung bei Triterpenen und Steroiden

von W. G. Dauben, D. F. Dickel, O. Jeger und V. Prelog.

(15. XII. 52.)

In den ersten zwei Mitteilungen²⁾ dieser Reihe wurde über die experimentellen Tatsachen und theoretischen Überlegungen berichtet, welche als Grundlage eines neuen Verfahrens für die Konfigurationsbestimmung optisch aktiver Alkohole dienen können.

Das Verfahren beruht darauf, dass man den Alkohol in einen α -Ketosäure-ester überführt und diesen mit einer *Grignard'schen* Verbindung umsetzt. Der entstandene α -Oxysäure-ester wird verseift und das optische Drehungsvermögen der freien Säure bestimmt. Die α -Ketosäure und die *Grignard'sche* Verbindung werden so gewählt, dass eine α -Oxysäure entsteht, deren Konfiguration bezogen auf Glycerinaldehyd³⁾ bekannt ist. Wenn der optisch aktive Alkohol gewisse Konstitutionsmerkmale aufweist, die in den vorangehenden

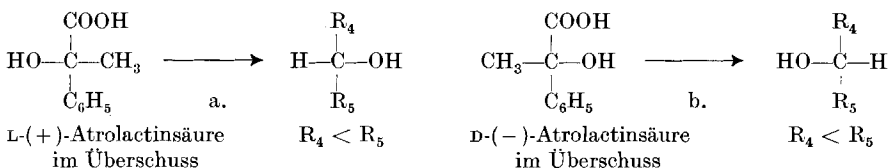
¹⁾ Helv. **36**, 308 (1953).

²⁾ Helv. **36**, 308, 320 (1953).

³⁾ Nach neueren Untersuchungen scheint die absolute Konfiguration des Glycerinaldehyds gesichert zu sein; vgl. darüber die zusammenfassende Darstellung von *W. Kuhn*, Z. El. Chem. **56**, 506 (1952). Die konfigurative Verknüpfung mit Atrolactinsäure, deren Konfiguration, bezogen auf Glycerinaldehyd, bekannt ist, bedeutet zugleich eine absolute Konfigurationsbestimmung.

Mitteilungen definiert sind, so kann man aus dem Drehungssinn der erhaltenen α -Oxysäure die Konfiguration des Alkohols ableiten.

Wir haben nun dieses Verfahren bei einer Reihe sekundärer Alkohole der Triterpen- und Steroid-Reihe angewandt. Als α -Ketosäure diente uns die leicht zugängliche Phenylglyoxylsäure, deren Säurechlorid mit den erwähnten Alkoholen in Anwesenheit von Pyridin die benötigten Phenylglyoxylsäure-ester lieferte. Diese letzteren wurden mit Methylmagnesiumjodid umgesetzt und die entstandenen Atrolactinsäure-ester alkalisch vollständig verseift. Aus dem Drehungssinn der erhaltenen freien Atrolactinsäure lässt sich die Konfiguration des Alkohols nach dem folgenden Schema ableiten:



R_4 und R_5 müssen zwei Kohlenwasserstoff-Reste sein, die sich durch ihre Raumbeanspruchung stark unterscheiden.

Die Phenylglyoxylsäure-ester von α -Amyrin¹⁾ Dihydro-lanosterin²⁾ und Euphol³⁾ gaben nach diesem Verfahren eine rechtsdrehende Atrolactinsäure (vgl. Tab. 1). Es lässt sich daraus zuerst schliessen, dass diese drei Alkohole, von welchen der erste den pentacyclischen und die zwei anderen den tetracyclischen Triterpenen bzw. Steroiden angehören⁴⁾, die gleiche Konfiguration am Kohlenstoff 2 des Triterpen-Gerüsts bzw. Kohlenstoff 3 des Steroid-Gerüsts besitzen. Aus dem Drehungssinn der Atrolactinsäure lässt sich weiter ableiten, dass die Konfiguration an diesem Kohlenstoffatom dem Typus a angehört und durch die Projektionsformel IV dargestellt werden kann.

Diese Konfiguration ist spiegelbildlich zu der früher für die Triterpene willkürlich angenommenen, sie entspricht dagegen der Konfiguration, die man ebenfalls willkürlich den 3β -Oxy-steroiden zugeschrieben hat.

In der letzten Zeit sind Untersuchungen aus drei verschiedenen Arbeitskreisen veröffentlicht worden, welche wichtige Beiträge zur

¹⁾ Zur Konstitution des α -Amyrins vgl. *A. Meyer, O. Jeger, V. Prelog & L. Ruzicka*, *Helv.* **34**, 747 (1951).

²⁾ Zur Konstitution des Dihydro-lanosterins (Lanostenols) vgl. *W. Voser, M. V. Mijović, H. Heusser, O. Jeger & L. Ruzicka*, *Helv.* **35**, 2414 (1952).

³⁾ Zur Konstitution des Euphols (Euphadienols) vgl. *K. Christen, M. Dünnenberger, C. B. Roth, H. Heusser & O. Jeger*, *Helv.* **35**, 1756 (1952).

⁴⁾ Über die Einreihung des Lanosterins zu den Steroiden vgl. *Helv.* **35**, 2414 (1952).

Kenntnis der Konfiguration des Ringes A bei Triterpenen und Steroiden lieferte.

a) *W. Klyne*¹⁾ ist auf Grund einer eingehenden Analyse der Drehungsbeiträge, welche den analogen asymmetrischen Kohlenstoffatomen in der Triterpen- und in der Steroid-Reihe zugeschrieben werden können, zur Schlussfolgerung gelangt, dass die Kohlenstoffatome 5 und 6 der pentacyclischen Triterpene (z. B. I) die analoge Konfiguration besitzen, wie die Kohlenstoffatome 5 und 10 der $\delta\alpha$ -Steroide (z. B. XII).

b) *D. H. R. Barton*²⁾ hat in seiner bemerkenswerten Zusammenfassung über das verschiedene Verhalten der polaren und äquatorialen Substituenten am Cyclohexanring geschlossen, dass bei den pentacyclischen Triterpenen die Hydroxyl-Gruppe des β -Amyrins und analoger sekundärer Alkohole eine äquatoriale Lage einnimmt.

c) *S. Bergström, A. Lardon & T. Reichstein*³⁾ haben den Methyläther des Calciferols zu einer (-)- β -Methoxy-adipinsäure abgebaut, deren Konfiguration nicht bekannt war. *A. Lardon & T. Reichstein*⁴⁾ haben anschliessend in einer vorläufigen Mitteilung über eine Synthese der β -Methoxy-adipinsäure aus L-(-)-Methoxy-bernsteinsäure (V) berichtet, die in sehr schlechter optischer Ausbeute eine schwach rechtsdrehende Säure ergab ($[\alpha]_D$ des entsprechenden Dianilids = $+3,5 \pm 1,6^0$). Die Autoren haben daraus mit allem Vorbehalt geschlossen, dass die (-)- β -Methoxy-adipinsäure aus Calciferol die Konfiguration VI besitzt.

Da nach röntgenographischen Untersuchungen von *D. Crawfoot & J. D. Dunitz*⁵⁾ am 4-Jod-5-nitro-benzoat des Calciferols die 3-Oxy-Gruppe im letzteren die β -Konfiguration besitzt, würde daraus folgen, dass die Projektionsformeln der Steroide, wie sie üblicherweise geschrieben werden, im Gegensatz zu der heute als richtig angenommenen absoluten Konfiguration des Glycerinaldehyds stehen. Die β -Konfiguration am Kohlenstoffatom 3 der Steroide würde demnach der Projektionsformel VII entsprechen.

Wir sind dagegen bei den von uns untersuchten Triterpenen und Steroiden mit 30 Kohlenstoffatomen auf Grund der durchgeführten asymmetrischen Synthesen zur Schlussfolgerung gelangt, dass die Konfiguration am analogen Kohlenstoffatom 2 des Triterpengerüsts

1) Chem. & Ind. **1952**, 172, sowie Soc. **1952**, 2916.

2) Exper. **6**, 316 (1950).

3) Helv. **32**, 3, 1613, 1617 (1949).

4) Helv. **32**, 2003 (1949).

5) Nature **162**, 608 (1948).

der Teilprojektionsformel IV entspricht, die entgegengesetzt zu VII ist.

Es standen a priori 2 Möglichkeiten zur Verfügung, um diesen Widerspruch zu erklären: a) Die Konfiguration des Kohlenstoffatoms 2 bei pentacyclischen Triterpenen sowie am Kohlenstoffatom 3 bei Steroiden mit 30 Kohlenstoffatomen wäre verschieden von derjenigen der 3β -Oxy-steroide. Um dies in Einklang zu bringen mit der von *Barton* postulierten äquatorialen Lage des Hydroxyls bei den Amyrinen sowie mit der von *Klyne* postulierten Gleichheit der Konfiguration an den analogen Kohlenstoffatomen 5 und 6 des Triterpengerüsts und 5 und 10 des Steroidgerüsts, müsste man annehmen, dass der Ring A bei Triterpenen und Steroiden mit 30 Kohlenstoffatomen im Gegensatz zu dem Ring A der gewöhnlichen Steroide in Wannenform vorliegt, wie dies in der Fig. 1A dargestellt ist.

b) Die vorläufige Konfigurationszuteilung für die β -Methoxyadipinsäure trafe nicht zu und die Konfiguration und Konstellation des Ringes A bei Triterpenen, bei Steroiden mit 30 Kohlenstoffatomen und bei Cholestanol-(3β) wäre die gleiche. Die Ringe A und B der Triterpene und der Steroide mit 30 Kohlenstoffatomen wären dann durch die Fig. 1B dargestellt.

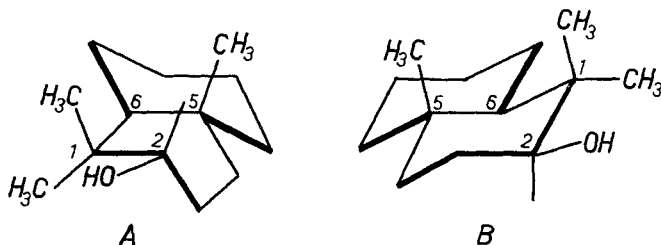


Fig. 1.

Die Konfiguration am Kohlenstoffatom 2 ist in A und B die gleiche.
Die Konfigurationen der Kohlenstoffatome 5 und 6 sind spiegelbildlich.

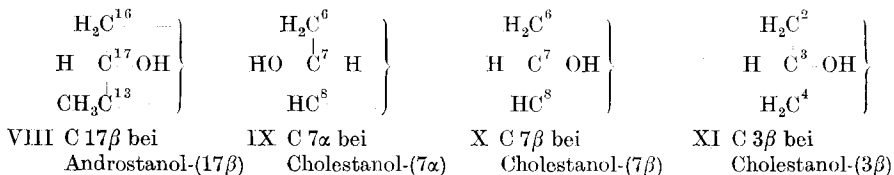
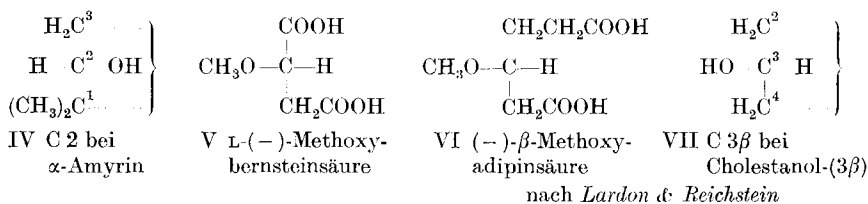
Wir haben versucht, zwischen diesen beiden Möglichkeiten mit Hilfe der asymmetrischen Synthese zu entscheiden.

Die 3-Oxy-steroide waren für diese Versuche nicht geeignet, da sich die beiden Kohlenstoffreste am asymmetrischen Kohlenstoffatom 3 in ihrer Raumbeanspruchung zu wenig unterscheiden. Im Einklang mit der Annahme, dass die Verschiedenheit dieser Reste für das Zustandekommen einer asymmetrischen Synthese wesentlich ist, gab der Phenylglyoxylsäure-ester des Cholestanols-(3β) mit Methylmagnesiumjodid eine optisch fast inaktive Atrolactinsäure (vgl. Tab. 1). Besser geeignet für unsere Zwecke war das Androstanol-(17β), dessen Phenylglyoxylsäure-ester eine rechtsdrehende Atro-

lactinsäure lieferte. Das Androstanol-(17β) würde demnach dem Typus a angehören und die Teilkonfiguration VIII besitzen.

Tabelle 1.

Formel	Alkohol	Typus	Atrolactinsäure		
			Ausbeute %	$[\alpha]_D^{25}$ ¹⁾	p ²⁾ %
I	α-Amyrin	a	71	+ 3,66 ⁰	10
II	Dihydro-lanosterin . . .	a	58	+ 13,0 ⁰	34,5
III	Euphol	a	82,5	+ 9,1 ⁰	24
XII	Cholestanol-(3β)	b?	93	- 0,65 ⁰	1,7
XIII	Androstanol-(17β) . . .	a	69,4	+ 6,2 ⁰	16,5
XIV	Cholestanol-(7α)	b	45,5	- 4,8 ⁰	13
XV	Cholestanol-(7β)	a	86	+ 26 ⁰	69



Die analogen asymmetrischen Synthesen wurden weiter mit Cholestanol-(7α)- und Cholestanol-(7β)-phenylglyoxylsäureestern durchgeführt. Das 7α-Isomere gab eine linksdrehende und das 7β-Isomere eine rechtsdrehende Atrolactinsäure (vgl. Tab. 1). Es würde daraus für das Cholestanol-(7α) die Teilkonfiguration IX und für das Cholestanol-(7β) die Teilkonfiguration X folgern. Da die Konfigurationen an den Kohlenstoffatomen 17³⁾ und 7⁴⁾ des Steroidgerüsts mit denjenigen am Kohlenstoffatom 3 eindeutig verknüpft worden sind, folgt aus allen drei letzterwähnten Versuchen für die 3β-Konfiguration die Teilprojektionsformel XI. Diese Konfiguration ist identisch mit der für Steroide früher willkürlich angenommenen.

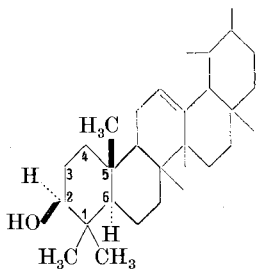
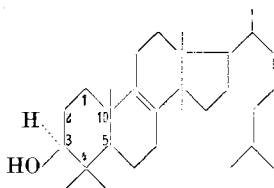
1) Das Drehungsvermögen wurde in Alkohol bestimmt. Die optisch reine Atrolactinsäure zeigt ein $[\alpha]_D = \pm 37,7^0$ in Alkohol.

2) p = in Prozenten ausgedrückter Überschuss des einen Antipoden der Atrolactinsäure.

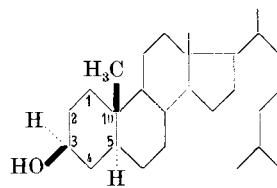
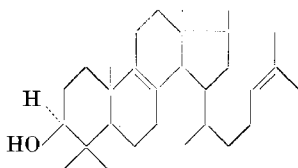
3) *M. W. Goldberg, J. Sicé, H. Robert & Pl. A. Plattner, Helv. 30, 1441 (1947).*

4) *H. Heymann & L. F. Fieser, Helv. 35, 631 (1952).*

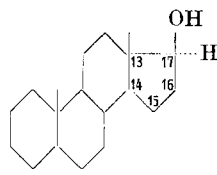
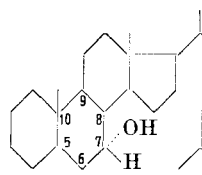
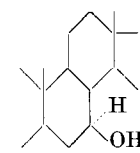
Die Ergebnisse der asymmetrischen Synthesen sprechen eindeutig dafür, dass die Triterpene und die 3β -Steroide im Ring A die analoge Konfiguration und Konstellation aufweisen. Die in dieser Arbeit verwendeten Verbindungen besitzen demnach die Konfigurationsformeln I–III und XII–XV, die mit den früher willkürlich für die Steroide angenommenen übereinstimmen¹⁾. Wenn unsere Überlegungen zutreffen, so geben diese Projektionsformeln die absoluten Konfigurationen der erwähnten Verbindungen und somit auch aller mit ihnen verknüpften, zahlreichen Naturstoffe wieder.

I α -Amyrin

II Dihydro-lanosterin

XII Cholestanol-(3β)

III Euphol

XIII Androstanol-(17β)XIV Cholestanol-(7α)XV Cholestanol-(7β)

Besonders bemerkenswert ist die hohe optische Ausbeute der asymmetrischen Synthese ausgehend aus Cholestanol-(7β), die in Übereinstimmung mit der Vorstellung steht, dass der asymmetrische Reaktionsverlauf auch in quantitativer Hinsicht durch sterische Hinderung bedingt ist.

Bei dieser Gelegenheit möchten wir auf gewisse Fehlerquellen aufmerksam machen, die bei der Konfigurationsbestimmung mit Hilfe der asymmetrischen Synthese vermieden werden müssen. Über die Möglichkeit einer partiellen asymmetrischen Verseifung haben wir schon in der ersten Mitteilung dieser Reihe hingewiesen²⁾. Um ein-

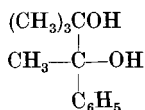
¹⁾ Verschiedene englische Arbeitsgruppen sind in der letzten Zeit dazu übergegangen, die Projektionsformeln der pentacyclischen Triterpene versuchsweise auf gleiche Art wie diejenige der Steroide zu schreiben vgl. dazu *T. G. Halsall, E. R. H. Jones & G. D. Meakins, Soc. 1952, 2862*, sowie *D. H. R. Barton, N. J. Holness, K. H. Overton & W. J. Rosenfelder, Soc. 1952, 3751*.

²⁾ *V. Prelog, Helv. 36, 308 (1953)*.

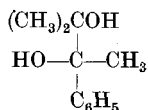
deutige Resultate zu erhalten, ist es weiter notwendig, dass die Reaktionsprodukte während der Umsetzung nicht ausgeschieden werden, da dadurch der Reaktionsverlauf in unkontrollierbarer Weise beeinflusst werden könnte. Es ist weiter zu beachten, dass die *Grignard*'schen Verbindungen mit α -Oxysäure-estern weiter reagieren und die entsprechenden Glykole liefern können. Diese Nebenreaktion kann auch asymmetrisch verlaufen und das Ergebnis der Hauptreaktion beeinträchtigen, besonders wenn die optische Ausbeute gering ist. In solchen Fällen, bei welchen eine grössere Menge des Glykols entsteht, ist es im allgemeinen notwendig, sein Drehungsvermögen und die Konfiguration zu bestimmen. Wir haben dies bei der Reaktion des Androstanol-(17 β)-phenylglyoxylsäure-esters mit Methylmagnesiumjodid getan. Durch chromatographische Analyse des Alkoholgemisches, welches nach der Verseifung des rohen Reaktionsproduktes erhalten wurde, konnte (-)-2-Methyl-3-phenyl-butan-diol-(2,3) (XVI) isoliert werden. Ein Vergleichsversuch mit L-(+)-Atrolactinsäuremethylester lieferte ein (+)-2-Methyl-3-phenyl-butandiol-(2,3) (XVII). Dies bedeutet, dass der bei der Reaktion von Androstanol-(17 β)-phenylglyoxylsäure-ester mit Methylmagnesiumjodid in Überschuss gebildete L-(+)-Atrolactinsäure-ester langsamer mit der *Grignard*'schen Verbindung weiter reagierte als sein Stereoisomeres. Wie aus der Grösse des spez. Drehungsvermögens folgt, wurde jedoch das Gesamtergebnis durch die erwähnte Nebenreaktion nicht verfälscht.

Über die weiteren Anwendungen der asymmetrischen Synthese für die Konfigurationsbestimmung besonders von Naturstoffen, werden wir in späteren Mitteilungen dieser Reihe berichten.

2-Methyl-3-phenyl-butan-diol-2,3



XVI (-) aus Androstanol-(17 β)-phenylglyoxalat



XVII (+) aus L-(+)-Atrolactinsäure-methylester

W. G. Dauben und *D. F. Dickel* danken der *Guggenheim-Memorial Foundation* bzw. *Swiss-American Foundation for Scientific Exchange* für Stipendien, die ihnen eine Beteiligung an diesen Untersuchungen ermöglichten.

Experimenteller Teil¹⁾.

Allgemeines.

Die Phenylglyoxylsäure-ester wurden hergestellt durch Zufügen einer Lösung von Phenylglyoxylsäure-chlorid²⁾ in absolutem Benzol zu einer Lösung des betreffenden

¹⁾ Alle Smp. sind korrigiert.

²⁾ Hergestellt nach *H. C. Brown & M. S. Kharash*, Am. Soc. **64**, 329 (1942), aus Phenylglyoxylsäure und Oxalylchlorid. Phenylglyoxylsäure kann entweder nach *Organic Syntheses* **24**, 16 (1944), oder nach *E. Baer & M. Kates*, Am. Soc. **67**, 1482 (1945), bequem hergestellt werden.

Alkohols in Pyridin-Benzol (etwa 2:3) bei Zimmertemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht stehengelassen, mit Wasser zersetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherischen Auszüge wurden mit verd. Essigsäure und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei der Phenylglyoxylsäure-ester meistens als fester Rückstand zurückblieb und durch Kristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittel gereinigt werden konnte.

Den durch Kristallisation gereinigten und sorgfältig getrockneten Phenylglyoxylsäure-ester löste man in einem Gemisch von absolutem Benzol und absolutem Äther und tropfte die Lösung zu einer ätherischen Lösung von 3—4 Mol Methylmagnesiumjodid. Das Reaktionsgemisch wurde zuerst 2 Std. bei Zimmertemperatur gerührt und dann 1—3 Std. unter Rückfluss gekocht. Die erhaltene klare Lösung wurde mit Eis und verd. Essigsäure zersetzt, die wässrige Schicht mit Äther extrahiert und der ätherische Auszug zur Trockene eingedampft.

Die auf diese Weise erhaltenen rohen Atrolactinsäure-ester wurden mit einer etwa 5-proz. Kaliumhydroxyd-Lösung in Methanol-Benzol 5 Std. unter Stickstoffatmosphäre verseift. Die Lösungsmittel dampfte man im Vakuum ab, versetzte den Rückstand mit Wasser und extrahierte die alkalische Lösung erschöpfend mit Äther, um das Unverseifbare zu entfernen. Die wässrige Schicht wurde dann auf Kongorot angesäuert und die ausgeschiedene Säure in Äther aufgenommen. Durch Eindampfen im Vakuum hat man zuerst die Rohausbeute an Atrolactinsäure bestimmt, deren Drehungsvermögen im Alkohol anschliessend bestimmt wurde.

Einzelne Verbindungen.

α -Amyrin-phenylglyoxalat. Aus 6,3 g reinem α -Amyrin in 15 cm³ Benzol und 10 cm³ Pyridin und einer Lösung von 2,75 g Phenylglyoxylsäure-chlorid in 10 cm³ Benzol wurden nach dem beschriebenen allgemeinen Verfahren 6,1 g (75% d. Th.) des farblosen kristallinen Esters erhalten, welcher nach Umlösen aus Benzol-Methanol bei 209—210° schmolz. $[\alpha]_D = +50,5^{\circ}$ ($c = 3,04$ in Benzol).

3,700 mg Subst. gaben 11,058 mg CO₂ und 3,232 mg H₂O
 C₃₈H₅₄O₃ Ber. C 81,67 H 9,74% Gef. C 81,56 H 9,77%

Dihydro-lanosterin-phenylglyoxalat. 3,5 g Dihydro-lanosterin in 8 cm³ Pyridin und 10 cm³ Benzol gaben mit 1,5 g Phenylglyoxylsäure-chlorid in 8 cm³ Benzol 2,76 g reinen aus Äthylacetat-Methanol umkristallisierten Ester vom Smp. 156—161°. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus demselben Lösungsmittel-Gemisch stieg der Smp. auf 164,5—165,5°. $[\alpha]_D = +48,5^{\circ}$ ($c = 0,695$ in Chloroform).

3,521 mg Subst. gaben 10,472 mg CO₂ und 3,212 mg H₂O
 C₃₈H₅₆O₃ Ber. C 81,38 H 10,07% Gef. C 81,16 H 10,21%

Euphol-phenylglyoxalat. Das verwendete Euphol wurde durch Reduktion von Euphadienon mit Lithiumaluminiumhydrid¹⁾ erhalten und durch Chromatographieren an Aluminiumoxyd und Kristallisation aus Petroläther, verd. Aceton und schliesslich Methanol gereinigt. Es schmolz bei 112—113° und zeigte ein $[\alpha]_D = +35^{\circ}$ ($c = 1,26$ in Chloroform).

Aus 2,0 g reinem Euphol in 5 cm³ Benzol und 5 cm³ Pyridin und 1,2 g Phenylglyoxylsäure-chlorid in 5 cm³ Benzol erhielt man 2,09 g (79,8% d. Th.) einer einmal aus Chloroform-Alkohol und zweimal aus Methylenchlorid-Alkohol umkristallisierten Verbindung vom Smp. 112,5—114°. $[\alpha]_D = +36,7^{\circ}$ ($c = 0,717$ in Chloroform).

3,636 mg Subst. gaben 10,881 mg CO₂ und 3,171 mg H₂O
 C₃₈H₅₄O₃ Ber. C 81,67 H 9,74% Gef. C 81,67 H 9,76%

¹⁾ Vgl. C. B. Roth, Diss. ETH., Zürich 1949.

Cholestanol-(3 β)-phenylglyoxalat. Aus 2,54 g Cholestanol-(3 β) in 15 cm³ Benzol und 10 cm³ Pyridin und 1,03 g Phenylglyoxylsäure-chlorid in 10 cm³ Benzol wurden 2,70 g des aus Chloroform-Methanol umkristallisierten Esters vom Smp. 102,5–103° erhalten. $[\alpha]_D = +21^{\circ}$ ($c = 1,11$ in Chloroform).

3,750 mg Subst. gaben 11,058 mg CO₂ und 3,464 mg H₂O
 C₃₅H₅₂O₃ Ber. C 80,72 H 10,07% Gef. C 80,47 H 10,34%

Androstanol-(17 β)-phenylglyoxalat. Das Androstanol-(17 β) wurde aus 1,98 g reinem Androstanon-(17) durch Reduktion mit 1,5 g Lithiumaluminiumhydrid in ätherischer Lösung hergestellt. Nach Umlösen des Reduktionsproduktes aus Petroläther wurden 1,71 g der farblosen kristallinen Verbindung vom Smp. 165–165,5°, $[\alpha]_D = +11,0^{\circ}$ ($c = 3,17$ in Chloroform) erhalten.

Die Umsetzung von 1,75 g Androstanol-(17 β) in 25 cm³ Benzol und 5 cm³ Pyridin mit 1,5 g Phenylglyoxylsäure-chlorid in 5 cm³ Benzol ergab 2,23 g (82% d. Th.) eines aus Methanol umkristallisierten Esters vom Smp. 113,5–114°, $[\alpha]_D = +24^{\circ}$ ($c = 0,869$ in Chloroform).

3,813 mg Subst. gaben 11,123 mg CO₂ und 3,024 mg H₂O
 C₂₇H₃₆O₃ Ber. C 79,37 H 8,88% Gef. C 79,61 H 8,87%

Herstellung von Cholestanol-(7 α) und Cholestanol-(7 β). 1,368 g Cholestanon-(7) wurden in Eisessig mit vorhydriertem Katalysator aus 100 mg Platinoxyd hydriert. Nachdem nach etwa 4 Std. 1 Mol. Wasserstoff aufgenommen worden war, stand die Hydrierung still. Das auf übliche Weise isolierte Hydrierungsprodukt chromatographierte man an 100 g Aluminiumoxyd (Aktivität II–III). Es wurden dabei Fraktionen von 50 cm³ Eluat getrennt aufgefangan.

Fraktion	Lösungsmittel	Eluat mg	
2–3	Petroläther	131	Cholestan
23–40	Petroläther-Benzol (9:1)	403	Cholestanol-(7 α)
41–50	Petroläther-Benzol (9:1)	162	Cholestanol-(7 α) und -(7 β)
51–57 59–66	Petroläther-Benzol (9:1) Benzol	664	Cholestanol-(7 β)

Das kristalline Produkt aus den Fraktionen 2–3 schmolz nach Umkristallisieren aus Chloroform-Aceton bei 77,5–78°; $[\alpha]_D = +27^{\circ}$ ($c = 0,78$ in Chloroform). Nach Smp. und Misch-Smp. liegt das Cholestan vor.

Aus den Fraktionen 23–40 wurden durch Kristallisation aus Aceton 241 mg Cholestanol-(7 α) vom Smp. 97,5–98° erhalten. Aus den Mutterlaugen liessen sich weitere 64 mg derselben Verbindung vom Smp. 96–97° und 34 mg vom Smp. 94–96° isolieren. $[\alpha]_D$ des reinen Produktes = +10° ($c = 1,03$ in Chloroform).

3,563 mg Subst. gaben 10,868 mg CO₂ und 3,950 mg H₂O
 C₂₇H₄₆O Ber. C 83,43 H 12,45% Gef. C 83,24 H 12,41%

Aus den Fraktionen 51–62 wurden durch Umkristallisieren aus Aceton 384 mg Cholestanol-(7 β) vom Smp. 111,5–113° und 58 mg eines Produktes vom Smp. 109,5–111° erhalten. $[\alpha]_D$ der reinen Verbindung = +55° ($c = 9,76$ in Chloroform). Zur Analyse wurde das Präparat aus Aceton umkristallisiert, wobei der Smp. auf 114,5–115° stieg.

3,633 mg Subst. gaben 11,112 mg CO₂ und 3,988 mg H₂O
 C₂₇H₄₈O Ber. C 83,43 H 12,45% Gef. C 83,55 H 12,28%

Cholestanol-(7 α)-phenylglyoxalat. Aus 425 mg Cholestanol-(7 α) in 6 cm³ Pyridin und 275 mg Phenylglyoxylsäure-chlorid in 5 cm³ Benzol wurden auf übliche Weise 388 mg (68% d. Th.) eines öligen Reaktionsproduktes erhalten, welches durch Umfällen aus Aceton bei tiefer Temperatur (Trockeneis-Aceton) gereinigt und direkt weiter verwendet wurde.

Cholestanol-(7 β)-phenylglyoxalat. Nach allgemeiner Vorschrift erhielt man aus 460 mg Cholestanol-(7 β) in 6 cm³ Pyridin und 300 mg Phenylglyoxylsäure-chlorid in 5 cm³ Benzol 457 mg (74% d. Th.) eines aus Chloroform-Methanol umkristallisierten Esters vom Smp. 152—152,5°. $[\alpha]_D = +59^{\circ}$ ($c = 0,817$ in Chloroform).

3,665 mg Subst. gaben 10,810 mg CO₂ und 3,363 mg H₂O
 C₃₅H₅₂O₃ Ber. C 80,72 H 10,07% Gef. C 80,52 H 10,27%

Atrolactinsäure. In der Tab. 2 findet man eine Übersicht der angewandten Mengen von Phenylglyoxylsäure-estern, die nach der allgemeinen Vorschrift mit Methylmagnesiumjodid umgesetzt wurden, die Mengen der erhaltenen Atrolactinsäure und deren spezifisches Drehungsvermögen (vgl. dazu auch Tab. 1 im theoretischen Teil).

Tabelle 2.

Alkohol-Komponente	Phenylglyoxylsäure-ester g	Atrolactinsäure	
		g	$[\alpha]_D$, (c)
α -Amyrin	4,90	0,88	+ 3,66 ⁰ (11,5)
Dihydro-lanosterin . . .	2,15	0,39	+ 13,0 ⁰ (9,82)
Euphol	2,00	0,49	+ 9,1 ⁰ (8,58)
Cholestanol-(3 β)	2,25	0,67	- 0,65 ⁰ (12,3)
Androstanol-(17 β)	1,84	0,514	+ 6,2 ⁰ (5,56)
Cholestanol-(7 α)	0,388	0,056	- 4,8 ⁰ (4,72)
Cholestanol-(7 β)	0,450	0,123	+ 26 ⁰ (10,0)

2-Methyl-3-phenyl-butandiol-(2, 3). a) Die bei der Umsetzung von Androstanol-(17 β)-phenylglyoxalat mit Methylmagnesiumjodid und anschließender alkalischer Verseifung erhaltenen neutralen Reaktionsprodukte (1,27 g) wurden an 40 g Aluminiumoxyd (Aktivität II—III) chromatographiert. Nachdem mit Benzol das Androstanol-(17 β) eluiert worden war, konnten mit Äther 84 mg farblose Kristalle vom Smp. 77,5—81⁰ gewonnen werden; $[\alpha]_D = -0,64^{\circ}$ ($c = 7,52$ in Alkohol).

b) Die L-(+)-Atrolactinsäure, die bei derselben Reaktion erhalten wurde (318 mg; $[\alpha]_D = +6,2^{\circ}$) wurde mit Diazomethan verestert und der erhaltene Ester mit dem Grignard'schen Reagens (bereitet aus 1,65 g Methyljodid und 0,28 g Magnesium) versetzt. Die übliche Aufarbeitung ergab 334 mg eines Öls, das nach einigem Stehen kristallisierte. Zur Reinigung wurde dieses in 40 cm³ Petroläther gelöst und über eine Säule aus 15 g Aluminiumoxyd (Aktivität II—III) chromatographiert. Mit Äther wurden 112 mg Kristalle vom Smp. 67—73⁰ und einem $[\alpha]_D = +4,0^{\circ}$ ($c = 10,14$ in Alkohol) erhalten.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium von Herrn W. Manser ausgeführt.

Zusammenfassung.

Phenylglyoxylsäure-ester von α -Amyrin, Dihydro-lanosterin, Euphol, Cholestanol-(3 β), Androstanol-(17 β), Cholestanol-(7 α) und Cholestanol-(7 β) wurden mit Methylmagnesiumjodid umgesetzt, die erhal-

tenen Ester quantitativ verseift und das Drehungsvermögen der dabei entstandenen Atrolactinsäure gemessen. Anhand der Überlegungen über den sterischen Verlauf solcher asymmetrischer Synthesen¹⁾ wurden für die angeführten Triterpene und Steroide die Konfigurationen I–III und XII–XV abgeleitet. Daraus folgt, dass die erwähnten Triterpene und Steroide mit 30 Kohlenstoffatomen die gleiche Konfiguration und Konstellation im Ringe A besitzen, wie die Abkömmlinge des Cholestanols-(3 β), dessen absolute Konfiguration mit Hilfe der asymmetrischen Synthese indirekt bestimmt wurde.

Organ.-chemisches Laboratorium
der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

42. Zur Kenntnis der Triterpene.

177. Mitteilung²⁾.

Zur Gliederzahl des Ringes C der pentacyclischen Triterpene

von H. Ménard und O. Jeger.

(17. XII. 52.)

In einer die Gliederzahl des Ringes C der pentacyclischen Triterpene behandelnden Abhandlung haben A. Meyer, O. Jeger, V. Prelog & L. Ruzicka³⁾ über die Bereitung der isomeren Acetoxy-ketone I⁴⁾ (aus α -Amyrin) und II (aus β -Amyrin) und ihre IR.-Absorptionsspektren berichtet. In diesen in Schwefelkohlenstoff-Lösung aufgenommenen Spektren tritt bei 1736 cm⁻¹ die Valenzschwingung der Keto-Gruppe auf. Ganz ähnliche $\nu(\text{CO})$ -Frequenzen der Ketogruppe zeigen viele Ring-D-Ketone der Steroidreihe (vgl. die allgemeine Formel III). Es wurde daraus geschlossen, dass auch in den Verbindungen I und II die Ketogruppe in einem Fünfring enthalten ist.

Diese Interpretation war mit der Annahme verbunden, dass die Valenzschwingung einer Fünfring-Ketogruppe von der Lage des Rin-

¹⁾ Helv. **36**, 308, 320 (1953).

²⁾ 176. Mitt. Helv. **35**, 2073 (1952).

³⁾ Helv. **34**, 747 (1951).

⁴⁾ Nachdem in einer vorangehenden Arbeit (W. G. Dauben, D. F. Dickel, O. Jeger & V. Prelog, Helv. **36**, 325 (1953)) gezeigt werden konnte, dass die Triterpene die gleiche absolute Konfiguration besitzen wie die Steroide, sind wir dazu übergegangen, die Projektionsformeln der Triterpene auf gleiche Art wie diejenigen der Steroide zu schreiben.