

Die saure Reduktion mit Jodwasserstoff, bzw. Zinnchlorür führt zu Stickstoff und Ammoniumchlorid, die alkalische Reduktion mit Aluminium liefert daneben noch Hydrazin. Die saure Oxydation mit Permanganat gibt hauptsächlich Stickstoff und Salpetersäure. Die beobachtete Isotopenverteilung stimmt mit der erwarteten in allen diesen Fällen gut überein. Bei der Oxydation tritt als Nebenprodukt etwas Distickoxyd von solcher isotopen Zusammensetzung auf, dass eine einfache stöchiometrische Beziehung für seine Entstehung nicht angegebbar ist.

Physikalisch-Chemisches Institut der Universität Zürich.

167. Über Steroide und Sexualhormone.

191. Mitteilung¹⁾.

Die Konfiguration der 4-Oxy-cholestane²⁾

von A. Fürst³⁾ und R. Scotoni jr.

(18. VII. 53.)

Bei unseren Untersuchungen über das Verhalten epimerer Oxyd-Paare in der Steroid-Reihe liess es sich zeigen, dass die reduktive Öffnung der Oxido-Brücke jeweils zu denjenigen Alkoholen führt, in welchen die Hydroxyl-Gruppe polar⁴⁾ angeordnet ist⁵⁾.

Diese Tatsache haben wir nun benutzt, um die Konfiguration der beiden seit 1935 bekannten 4-Oxy-cholestane⁶⁾ auf eindeutige Weise zu bestimmen. Zu diesem Zwecke war es vorerst nötig, das bisher unbekannte 3,4 β -Oxido-cholestan (V) herzustellen.

Die Oxydation des Δ^3 -Cholestens⁷⁾ (I) mit Persäuren führte zu einer einheitlichen Oxido-Verbindung C₂₇H₄₆O, die sowohl durch Reduktion mit LiAlH₄ als auch durch katalytische Hydrierung 3 α -Oxy-cholestan (III) lieferte. Damit ist die Konfiguration des neuen Oxydes als 3,4 α -Oxido-cholestan (II) bewiesen.

Zur Überführung des α -Oxydes II in das β -Isomere V haben wir eine Reaktionsfolge angewendet, die sich für solche Umwandlungen

¹⁾ 190. Mitt. Helv. **36**, 482 (1953).

²⁾ Die Resultate dieser Arbeit wurden in einem Vortrag an der Winterversammlung der Schweiz. Chem. Gesellschaft in Bern am 25. Februar 1951 bekanntgegeben.

³⁾ Gegenwärtige Adresse: F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel.

⁴⁾ D. H. R. Barton, Exper. **6**, 316 (1950).

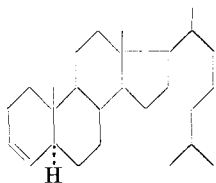
⁵⁾ A. Fürst & Pl. A. Plattner, Helv. **32**, 275 (1949); A. Fürst & Pl. A. Plattner, 12th Internat. Congr. Pure and Applied Chem., New York 1951, Abstr. Papers S. 409; vgl. auch spätere Mitteilungen dieser Reihe.

⁶⁾ R. Tschesche & A. Hagedorn, B. **68**, 2247 (1935).

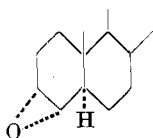
⁷⁾ G. Lardelli & O. Jeger, Helv. **32**, 1817 (1949).

bereits recht gut bewährt hat¹). Mit Essigsäure liess sich das α -Oxyd II zum Monoacetyl-Derivat IVa des $3\alpha,4\beta$ -Dioxy-cholestans (IV) aufspalten. Die Konfiguration dieses Monoacetyl-diols geht aus seiner Überführung in das bekannte $3\alpha,4\beta$ -Diacetoxy-cholestan²) (IVc) hervor. Aus der Entstehungsweise des Monoacetates (Eintritt des Acetoxy-Restes unter Walden'scher Umkehrung) folgt, dass dieser Verbindung die Konstitution des 3α -Oxy- 4β -acetoxy-cholestans (IVa) zukommt.

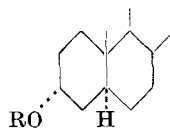
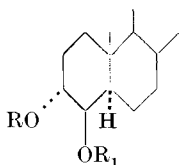
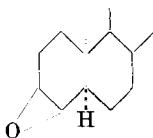
Die Bereitung des β -Oxydes V aus dem Diol-monoacetat IVa über das 3α -Mesyloxy- 4β -acetoxy-Derivat (IVd) liess sich, in Analogie zu den bereits erwähnten früheren Untersuchungen, ohne Schwierigkeiten durchführen³). Zur Überprüfung der Konstitution des β -Oxydes haben wir die Verbindung der Acetolyse unterworfen, wobei entsprechend den Erwartungen das zu IVa isomere 3α -Acetoxy- 4β -oxy-cholestan (IVb) entstand; auch dieses Monoacetat liess sich zum $3\alpha,4\beta$ -Diacetoxy-cholestan (IVc) acetylieren.



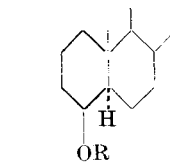
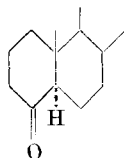
I



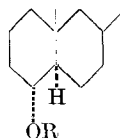
II

III R = H
IIIa R = CH₃COIV R = R₁ = H
IVa R = H; R₁ = CH₃CO
IVb R = CH₃CO; R₁ = H
IVc R = R₁ = CH₃CO
IVd R = CH₃SO₂; R₁ = CH₃CO

V

VI R = H
VIa R = CH₃CO

VII

VIII R = H
VIIIa R = CH₃CO

¹) A. Fürst & Pl. A. Plattner, Helv. **32**, 275 (1949); A. Fürst & F. Koller, Helv. **30**, 1454 (1947).

²) Pl. A. Plattner, H. Heusser & A. B. Kulkarni, Helv. **31**, 1822 (1948).

³) Vgl. den experimentellen Teil.

Die Reduktion des 3,4 β -Oxido-cholestans (V) mit Lithiumaluminiumhydrid führte erwartungsgemäss zum 4 β -Oxy-cholestan (VI). Das Präparat (Smp. 135⁰) war in jeder Beziehung identisch mit der früher als epi-Cholestanol-(4) bezeichneten Verbindung, die erstmals von *Tschesche & Hagedorn* durch katalytische Hydrierung (Pt-Eisessig) des 4-Keto-cholestans (VII) hergestellt worden war¹⁾. Damit ist auch die Konfiguration des epimeren Alkohols (Smp. 189⁰), der aus der 4-Keto-Verbindung VII durch Reduktion mit Natrium und Alkohol zugänglich ist¹⁾, als 4 α -Oxy-cholestan (VIII) bewiesen.

Diese Konfigurationsaufklärung der 4-Oxy-cholestane steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der theoretischen Überlegungen von *Barton*²⁾, die dieser Autor später auf einem von dem hier beschriebenen abweichenden Weg experimentell bestätigte³⁾.

Schliesslich haben wir noch die relativen Verseifungsgeschwindigkeiten der beiden 4-Acetoxy-cholestane miteinander verglichen, wobei sich das 4 β -(p)²⁾-Derivat als das wesentlich schwerer reagierende Isomere erwies⁴⁾.

Wir danken Herrn Prof. *Pl. A. Plattner* für sein Interesse und seine Ratschläge. Ferner danken wir der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil⁵⁾.

3,4 α -Oxido-cholestan (II). 370 mg Δ^3 -Cholesten⁶⁾ (I) wurden in 5 cm³ einer ätherischen Phtalmonopersäure-Lösung (3,640 mg O/cm³) gelöst und bei Zimmertemperatur im Dunkeln stehengelassen. Der Verbrauch des Oxydationsmittels wurde jodometrisch verfolgt; die Reaktion war erst nach 200 Std. beendet⁷⁾. Die ätherischen Lösungen aus zwei solchen Versuchen wurden vereinigt, mit Äther verdünnt und unter Eiskühlung zweimal mit verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung und dann mit Wasser neutral gewaschen. Nach der weiteren Aufarbeitung verblieben 510 mg Rohprodukt (Smp. 108⁰), die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther-Äthanol konstant bei 117–118⁰ schmolzen. Zur Analyse wurde bei Zimmertemperatur 2 Tage im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = +47,3^{\circ} \quad (c = 0,972 \text{ in Chloroform})$$

3,612 mg Substanz gaben 11,092 mg CO₂ und 3,854 mg H₂O

C₂₇H₄₆O Ber. C 83,87 H 11,99% Gef. C 83,80 H 11,94%

Zur Prüfung auf Einheitlichkeit wurden 110 mg des rohen Oxydes über 10 g Al₂O₃ (Akt. III, neutral) chromatographiert. Mit Petroläther und Petroläther-Benzol-Gemischen liess sich einheitlich das α -Oxyd II (Smp. 117⁰) eluieren. Da das Oxyd beim Chromatographieren relativ leicht aufgespalten wird, konnte mit Äther noch etwas 3 α ,4 β -Dioxycholestan (IV)⁸⁾ (Smp. 232–233⁰) eluiert werden.

Reduktionen von 3,4 α -Oxido-cholestan (II). a) *Mit Lithiumaluminiumhydrid*. 500 mg des α -Oxydes II wurden in 20 cm³ abs. Äther gelöst und unter Rühren bei

¹⁾ *R. Tschesche & A. Hagedorn*, B. **68**, 2247 (1935).

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

³⁾ *D. H. R. Barton & W. J. Rosenfelder*, Soc. **1951**, 1048.

⁴⁾ Vgl. den experimentellen Teil.

⁵⁾ Die Schmelzpunkte sind korrigiert.

⁶⁾ *G. Lardelli & O. Jeger*, Helv. **32**, 1817 (1949).

⁷⁾ Rascher erfolgt die Oxydation des Δ^3 -Cholestens mit Benzopersäure in Äther.

⁸⁾ *Pl. A. Plattner, H. Heusser & A. B. Kulkarni*, Helv. **31**, 1822 (1948).

Zimmertemperatur in eine Aufschlammung von 290 mg LiAlH_4 in 20 cm³ Äther eingetropft. Nach 1 Std. wurde etwas Essigester zugefügt und dann auf übliche Art aufgearbeitet; das Rohprodukt wog 490 mg. Durch Umkristallisieren aus Äther-Methanol wurde neben etwas Ausgangsmaterial nur 3 α -Oxy-cholestan (III) (Smp. 180°; Mischprobe) erhalten.

b) *Katalytisch*. 195 mg 3,4 α -Oxido-cholestan in 20 cm³ Eisessig wurden mit 18 mg vorhydriertem PtO_2 -Katalysator (*Adams*) in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach 4 Std. waren 14,4 cm³ Wasserstoff verbraucht, wonach die Reaktion stillstand. Nun wurde vom Katalysator abfiltriert und der grösste Teil der Essigsäure im Vakuum verjagt. Der Rest wurde in Äther aufgenommen, mit verdünnter Sodalösung und dann mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rohprodukt (195 mg) wurden durch direktes Kristallisieren 74 mg 3 α -Oxy-cholestan (Smp. 180°) erhalten. Die Mutterlaugen wurden eingedampft, acetyliert und anschliessend chromatographiert. Danach wurden 94 mg 3 α -Acetoxy-cholestan (IIIa) (Smp. 95–96°) erhalten, die durch Vergleich mit authentischem Material identifiziert wurden.

Aufspaltung des 3,4 α -Oxido-cholestans (II) mit Essigsäure. 2,36 g des Oxides II wurden in 30 cm³ Eisessig 2 Std. auf dem Wasserbade erwärmt und dann am Vakuum eingedampft. Da der Rückstand aus Alkohol erst nach mehreren Tagen kristallisierte, wurde der Ansatz über 75 g Aluminiumoxyd (neutral, Akt. III) chromatographiert: Fraktion 1, 300 cm³ Petroläther: 20 mg, Gelbfärbung mit Tetranitromethan, nicht weiter untersucht; Fraktion 2, 675 cm³ Petroläther-Benzol-Gemische: 250 mg 3 α ,4 β -Diacetoxy-cholestan (IVc); Fraktion 3, 1,2 l Benzol-Äther-Gemische und Äther: 2060 mg 3 α -Oxy-4 β -acetoxy-cholestan (IVa), Fraktion 4, Äther-Alkohol: 100 mg 3 α ,4 β -Dioxy-cholestan (IV).

3 α ,4 β -Diacetoxy-cholestan (IVc): Die Petroläther-Benzol-Eluate (Fraktion 2) des Chromatogrammes wurden zweimal aus Äther-Methanol umkristallisiert; Smp. 134–135°. Das Präparat zeigte in der Mischung mit authentischem Material¹⁾ keine Erniedrigung des Smp.; auch die IR.-Spektren waren identisch. Zur Analyse wurde 24 Std. im Hochvakuum getrocknet.

3,684 mg Substanz gaben 10,202 mg CO_2 und 3,453 mg H_2O
 $\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{O}_4$ Ber. C 76,18 H 10,73% Gef. C 75,57 H 10,50%

3 α -Oxy-4 β -acetoxy-cholestan (IVa): Die Fraktion 3 des Chromatogrammes schmolz nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol bei 153–154°. Zur Analyse wurde 48 Std. bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet.

$[\alpha]_D^{20} = +17,8^\circ$ (c = 0,91 in Chloroform)
 3,657 mg Substanz gaben 10,387 mg CO_2 und 3,641 mg H_2O
 $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_3$ Ber. C 77,97 H 11,28% Gef. C 77,51 H 11,14%

Eine kleine Probe des Präparates wurde durch 12stündiges Stehenlassen in Pyridin-Acetanhydrid acetyliert. Nach der Aufarbeitung und Umkristallisieren aus Äther-Methanol wurde das Diacetat IVc mit dem Smp. 134–135° erhalten.

3 α ,4 β -Dioxy-cholestan (IV): Die Äther-Alkohol-Eluate (Fraktion 4 des Chromatogrammes) wurden aus Äther umkristallisiert (Smp. 232–233°; Zers.) und zur Analyse 24 Std. bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,720 mg Substanz gaben 10,900 mg CO_2 und 4,018 mg H_2O
 $\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}_2$ Ber. C 80,14 H 11,96% Gef. C 79,96 H 12,09%

Die Acetylierung des Diols IV mit Pyridin-Acetanhydrid bei Zimmertemperatur lieferte das 3 α ,4 β -Diacetoxy-cholestan (Smp. 134–135°), das durch Mischprobe mit authentischem Material identifiziert wurde.

3 α -Mesyloxy-4 β -acetoxy-cholestan (IVd). 520 mg reines 3 α -Oxy-4 β -acetoxy-cholestan (IVa) wurden in 10 cm³ abs. Pyridin gelöst und bei 0° mit 1 cm³ Methansulfosäurechlorid versetzt. Nach 2½stündigem Stehenlassen bei 0° wurde Eiswasser zugesetzt, in Äther aufgenommen und je zweimal mit eiskalter verdünnter Salz-

säure, verdünnter Natriumcarbonat-Lösung und Eiswasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wog 580 mg. Zur Analyse wurde eine Probe dreimal aus Äther-Methanol umkristallisiert (Smp. 136—137°; Zers.) und 48 Std. im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = +22,4^0 \quad (c = 1,05 \text{ in Chloroform})$$

3,700 mg Substanz gaben 9,230 mg CO₂ und 3,280 mg H₂O

C₃₀H₅₂O₅S Ber. C 68,66 H 9,99% Gef. C 68,08 H 9,92%

3, 4β-Oxido-cholestan (V). 540 mg rohes 3α-Mesyloxy-4β-acetoxy-cholestan (IVd), gelöst in wenig Äther, wurden tropfenweise in die siedende Lösung von 600 mg KOH in 50 cm³ Methanol eingetropft. Nach beendigter Zugabe wurden 35 cm³ Methanol abdestilliert, dann wurde nach dem Erkalten in Äther aufgenommen, viermal mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Eindampfen verblieben 380 mg rohes β-Oxyd V vom Smp. 92°. Der konstante Smp. von 98—99° wurde nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äther-Methanol erreicht. Zur Analyse wurde bei Zimmertemperatur 24 Std. im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = +24,1^0 \quad (c = 1,21 \text{ in Chloroform})$$

3,710 mg Substanz gaben 11,388 mg CO₂ und 3,937 mg H₂O

C₂₇H₄₆O Ber. C 83,87 H 11,99% Gef. C 83,77 H 11,87%

3α, 4β-Diacetoxy-cholestan (IVc) aus dem β-Oxyd V: 50 mg β-Oxyd V wurden in 2 cm³ Eisessig gelöst und 2 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach zweitägigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft und das Rohprodukt (54 mg) über 1 g Aluminiumoxyd (Akt. III, neutral) chromatographiert. Die Petroläther-Benzol- und Benzol-Äther-Eluate (42 mg), die unter sich identisch waren, wurden vereinigt und zweimal aus Äther-Methanol umkristallisiert; Smp. 174—176°. Das Präparat, das 3α-Acetoxy-4β-oxy-cholestan (IVb), zeigte in der Mischprobe mit dem isomeren 3α-Oxy-4β-acetoxy-cholestan (IVa) eine Smp.-Erniedrigung.

10 mg des 3α-Acetoxy-4β-oxy-cholestans (IVb) wurden in 1 cm³ Pyridin und 0,5 cm³ Acetanhydrid 2 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung schmolz das rohe Diacetat bei 130°. Die Mischung des aus Äther-Methanol umkristallisierten Präparates (Smp. 133°) mit 3α, 4β-Diacetoxy-cholestan (IVc) zeigte keine Smp.-Erniedrigung.

4β-Oxy-cholestan (VI) aus dem β-Oxyd V: 165 mg 3, 4β-Oxydo-cholestan (V) wurden in 10 cm³ abs. Äther gelöst und unter Rühren in eine Suspension von 140 mg LiAlH₄ in 20 cm³ Äther getropft. Nach 15 Min. wurden 2 cm³ Essigester zugegeben und, nach Versetzen mit 80 cm³ Wasser, ausgeäthert. Die übliche Aufarbeitung lieferte 165 mg Rohprodukt, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther-Methanol bei 135° schmolz. Zur Analyse wurde 48 Stunden im Vakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = +29,9^0 \quad (c = 0,95 \text{ in Chloroform})$$

3,522 mg Substanz gaben 10,766 mg CO₂ und 3,920 mg H₂O

C₂₇H₄₆O Ber. C 83,43 H 12,45% Gef. C 83,42 H 12,46%

Das Präparat war identisch mit einem nach der Vorschrift von *Tschesche & Hagedorn* hergestellten Produkt¹⁾.

4β-Acetoxy-cholestan (VIa): Die Mutterlaugen aus der Reinigung des 4β-Oxy-cholestans wurden 16 Std. bei Zimmertemperatur in Pyridin-Acetanhydrid stehengelassen und dann aufgearbeitet. Nach Chromatographieren über Al₂O₃ (Akt. III, neutral), wobei die Eluate in 6 Fraktionen aufgeteilt wurden, erhielt man das 4β-Acetoxy-cholestan (VIa), das aus Äther-Methanol umkristallisiert bei 104—105° schmolz. Das Präparat war identisch mit einem nach der Vorschrift von *Tschesche & Hagedorn*¹⁾ hergestellten Produkt. Zur Analyse wurde bei Zimmertemperatur 24 Std. im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = +19,5^0 \quad (c = 1,072 \text{ in Chloroform})$$

3,646 mg Substanz gaben 10,778 mg CO₂ und 3,817 mg H₂O

C₂₉H₅₀O₂ Ber. C 80,87 H 11,70% Gef. C 80,67 H 11,71%

¹⁾ B. 68, 2247 (1935).

Verseifungen^{1) 2)}. Die eingewogenen Acetate wurden mit je 11 cm³ 0,01-n. alkoholischer Kalilauge je 30 Min. gekocht, dann wurde der Alkaliverbrauch durch Titration mit 0,1-n. Schwefelsäure bestimmt. Unter diesen Bedingungen verbrauchten 18,696 mg 4 α -Acetoxy-cholestan³⁾ 0,178 cm³ 0,1-n. KOH (41,0% Verseifung), während 22,807 mg 4 β -Acetoxy-cholestan keine Lauge verbrauchten (0% Verseifung).

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

Zusammenfassung.

Es wurde die Konfiguration der beiden 4-Oxy-cholestane eindeutig bestimmt. In diesem Zusammenhang wurden weitere Beispiele geliefert für den regelmässigen sterischen Verlauf von Reaktionen an Steroid-epoxyden.

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

168. Die Kalischmelze des Alkaloids Ibogain⁴⁾

von *E. Schlittler*⁵⁾, *C. A. Burckhardt* und *E. Gellért*⁶⁾.

(18. VII. 53.)

Das Alkaloid Ibogain ist gleichzeitig von *Dybowski & Landrin*⁷⁾ und von *Haller & Heckel*⁸⁾ aus Tabernanthe *Iboga H. Bn.* (Apocynaceae) isoliert worden. In einer ausgezeichneten Dissertation hat *Delourme-Houdé*⁹⁾ das gesamte botanische, chemische und pharmakodynamische Material zusammengefasst, das im Jahre 1944 bekannt war. Nach dem Erscheinen dieser Veröffentlichung sind an chemischen Arbeiten nur noch die Publikationen von *Janot, Goutarel & Sneeden*¹⁰⁾ und von *Burckhardt, Goutarel, Janot & Schlittler*¹¹⁾ erschienen.

Aus Tabernanthe *Iboga* sind bis jetzt die drei Alkaloide Ibogain (C₂₀H₂₆ON₂), Tabernanthin (C₂₁H₂₈ON₂) und Ibogamin (C₁₉H₂₄N₂)¹²⁾ isoliert worden, aber nur Ibogain ist chemisch eingehender bearbeitet worden. Es besitzt eine Methoxyl- und eine C-Methylgruppe, ein aktives H-Atom, keine N-Methylgruppe und keine leicht

1) *L. Ruzicka, M. Furter & M. W. Goldberg*, *Helv.* **21**, 498 (1938).

2) *A. Füst & Pl. A. Plattner*, *Helv.* **32**, 275 (1949).

3) Hergestellt nach *R. Tschesche & A. Hagedorn*, *B.* **68**, 2247 (1935).

4) Auszug aus der Diss. *C. A. Burckhardt*, Basel 1953.

5) *Ciba Pharmaceutical Products*, Summit (N. J.), USA.

6) Division of Industrial Chemistry, C.S.I.R.O., Melbourne (Australien).

7) *J. Dybowski & A. Landrin*, *C. r.* **133**, 748 (1901).

8) *A. Haller & E. Heckel*, *C. r.* **133**, 850 (1901).

9) *J. Delourme-Houdé*, *Etude de l'Iboga*, Diss. Paris 1944.

10) *M.-M. Janot, R. Goutarel & R. P. A. Sneeden*, *Helv.* **34**, 1205 (1951).

11) *C. A. Burckhardt, R. Goutarel, M.-M. Janot & E. Schlittler*, *Helv.* **35**, 624 (1952).

12) Diese Bruttoformel wurde zuerst von *Janot* u. Mitarb. vorgeschlagen.