

SUMMARY.

An automatically controlled constant-temperature still for the *Willard-Winter* separation of fluorine is described. The troublesome double distillation procedure commonly used in the presence of phosphate, aluminium and iron is avoided. The distillation is carried out with phosphoric instead of perchloric acid.

Laboratoire de Chimie minérale et analytique
de l'Université, Lausanne.

109. Über Steroide und Sexualhormone.

200. Mitteilung¹⁾.

Über die Bestimmung der relativen Konfiguration von C-20 bei Steroiden mit Hilfe der Konstellationsanalyse

von D. Arigoni, B. Riniker und O. Jeger.

(26. III. 54.)

In der vorangehenden Arbeit dieser Reihe¹⁾²⁾ berichteten wir über die direkte konfigurative Verknüpfung der Steroide mit dem Glycerinaldehyd. Durch einen einfachen Abbau des Δ^{14} -3 β -Benzoxycholestens konnte das optisch reine D-(-)-4,8-Dimethyl-nonen-(2)-al-(1) (I = Ia) gewonnen werden, dessen asymmetrisches Kohlenstoffatom dem C-Atom 20 des Cholesterins entspricht. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration von C-20 ist auch für das Ringsystem der Steroide von Bedeutung, da dieses asymmetrische Kohlenstoffatom bereits früher mit den Asymmetriezentren des tetracyclischen Gerüsts konformativ in Beziehung gebracht wurde.

Die Argumente, welche zugunsten der gebräuchlichen relativen Konfiguration zwischen C-20 und dem Ringsystem sprechen, sind verschiedener Natur. Sie stützen sich z. T. auf die Ergebnisse der röntgenographischen Analyse des Cholesteryl-jodides³⁾, bedienen sich aber hauptsächlich der Betrachtungen über den Verlauf von Reaktionen, die am C-20 stattfinden. Für diese Anschauungen, die von *W. Klyne*⁴⁾ zusammenfassend diskutiert worden sind, konnte in neue-

¹⁾ 199. Mitt. Helv. **37**, 546 (1954).

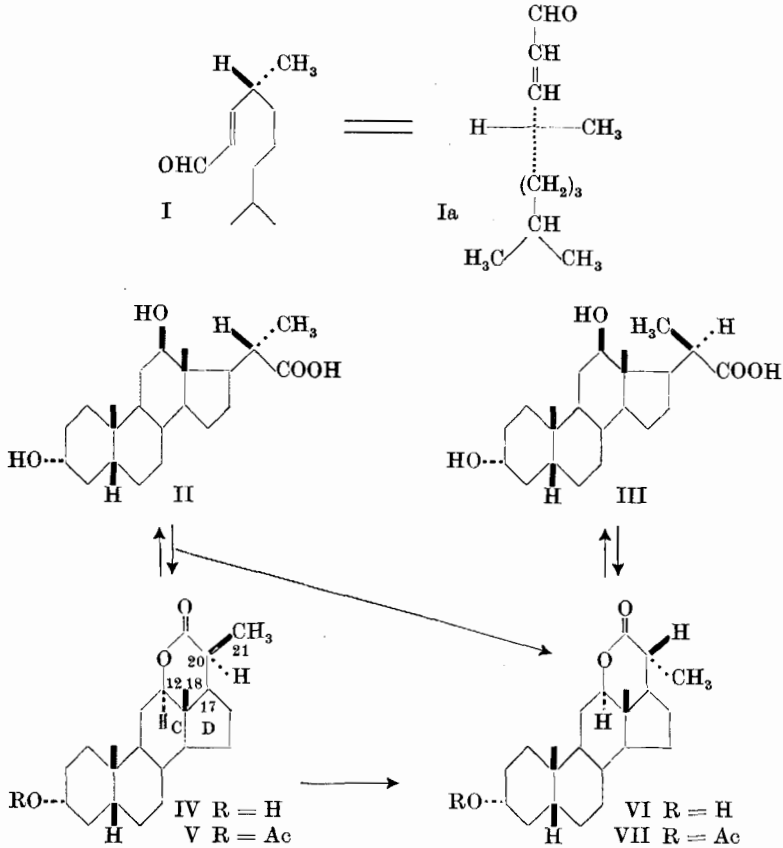
²⁾ Erratum: In Helv. **37**, 551 (1954), 3. und 4. Zeile von oben lies: 3,820 mg Subst. gaben 10,846 mg CO₂ und 3,993 mg H₂O

C₁₁H₂₀O Ber. C 78,51 H 11,98%; Gef. C 77,48 H 11,70%.

³⁾ *C. H. Carlisle & D. Crowfoot*, Proc. Roy. Soc. **184 A**, 64 (1945).

⁴⁾ Chem. & Ind. **1951**, 426; *CIBA Foundation Colloquia on Endocrinology*, Vol. VII, 127, J. & A. Churchill Ltd., London 1953.

rer Zeit mit Hilfe der asymmetrischen Synthese eine weitere Bestätigung gefunden werden¹⁾. Nachfolgend zeigen wir, dass man zu den gleichen Schlussfolgerungen auf einem neuen, unabhängigen Wege gelangen kann, wenn man die Ergebnisse der Arbeiten von *M. Sorkin & T. Reichstein*²⁾ mit Hilfe der Konstellationsanalyse interpretiert.



Diese Autoren haben im Zuge ihrer Untersuchungen zur Bestimmung der Konfiguration am C-17 die 3 α ,12 β -Dioxy-20-n-bisnorcholansäure (II) und die am C-20 epimere 3 α ,12 β -Dioxy-20-iso-bisnorcholansäure (III) durch Erhitzen in Toluol auf 190° lactonisiert. Währendem aus der 20-iso-Säure III in einheitlicher Reaktion lediglich das entsprechende 20-iso-Lacton VI erhalten wurde, lieferte die 20-n-Säure II unter den gleichen Bedingungen ein komplexes Reaktionsgemisch, aus welchem nach der Acetylierung das gesuchte Acetyl-lacton V und das am C-20 epimere Acetyl-lacton VII isoliert werden

¹⁾ *V. Prelog & G. Tsatsas, Helv. 36, 1178 (1953).*

²⁾ *Helv. 27, 1631 (1944).*

konnten¹⁾. Die Konfigurationszuteilung für die epimeren Acetyl-lactone V und VII erfolgte auf Grund der Ergebnisse der milden Hydrolyse, die die Ausgangssäuren II bzw. III ergab²⁾.

Für unsere Diskussion ist von Bedeutung, dass bei Bedingungen, die zur Bildung der Oxy-lactone IV und VI führten, die 3 α ,12 α -Dioxy-20-n-bisnor-cholansäure und die 3 α -Oxy-12-keto-20-n-bisnor-cholansäure unverändert bleiben³⁾. Daraus folgt, dass beim Erhitzen der 20-n-Säure II die Epimerisierung des Methyls C-21 erst nach der Ausbildung des Lactonringes vor sich geht.

Die Betrachtung der sterischen Verhältnisse zwischen den Ringen C, D und dem Lactonring bei dem Epimerenpaar IV und VI ergibt folgendes Bild:

a) Aus der trans-Verknüpfung der Ringe C/D folgt die axiale Lage des β -ständigen Methyls C-18.

b) Die β -Lage des Hydroxyls am C-12 führt zur trans-Verknüpfung des Ringes C mit dem Lactonring. Aus den unter a) und b) angeführten Tatsachen ergibt sich, dass das Methyl C-18 auch in bezug auf den gebildeten Lactonring axial angeordnet ist, woraus gefolgert werden kann, dass für einen Substituenten am C-20 die β -Konfiguration axial und daher instabil ist⁴⁾⁵⁾. Eine solche Konfiguration dürfte beim Oxy-lacton IV bzw. bei seinem Acetat V vorliegen, wodurch der angenommene Übergang II \rightarrow [IV] \rightarrow VI plausibel erklärt werden kann.

Herr Prof. *Reichstein* hat uns eine kleine Probe des Acetoxylactons V überlassen, wofür wir hier nochmals bestens danken möchten. Beim Erhitzen der Verbindung V unter den für die Lactonbildung beschriebenen Bedingungen liess sich das gesuchte am C-20 epimere Acetoxy-lacton VII in reiner Form bereiten. Somit ist unsere Annahme über den Mechanismus der Bildung des Acetoxy-lactons VII eindeutig bestätigt worden, und es ist gelungen, lediglich mit Hilfe der Konstellationsanalyse das C-Atom 20 mit dem tetracyclischen Gerüst der Steroide in konfigurative Beziehung zu bringen.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

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

¹⁾ Neben den Acetyl-lactonen V und VII wurde aus dem Reaktionsprodukt noch ein weiteres Isomeres isoliert, dessen Entstehung auf molekulare Umlagerung zurückgeführt wurde und daher für die nachfolgenden Diskussionen unerheblich ist.

²⁾ *Helv.* **27**, 1631 (1944).

³⁾ *L. c.*²⁾, Seite 1643.

⁴⁾ Wir nehmen an, dass ein δ -Lactonring bei der Konstellationsanalyse in erster Annäherung wie ein Cyclohexanring behandelt werden kann. Vgl. dazu die Messungen von *O. Hassel & B. Hottar*, *Acta chem. Scand.* **I**, 929 (1947), die die Gültigkeit einer solchen Annahme für Pyranose-Ringe bewiesen haben.

⁵⁾ „ β “ im Sinne der für das Ringsystem gebräuchlichen Bezeichnung.