

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. PAILER, G. PRUCKMAYR, H. ZELLNER & G. ZELLNER, *Mh. Chem.* **93**, 1005 (1962).
 [2] H. RUPE & H. VOGLER, *Helv.* **8**, 832 (1925); s. auch: H. G. SÖDERBAUM & O. WIDMANN, *Bcr. deutsch. chem. Ges.* **23**, 2183 (1890); B. W. ASHTON & H. SUSCHITZKY, *J. chem. Soc.* **1957**, 4559; SCHERING A. G., DBP 901649, M. SCHENK, H. RICHTER & H. VOGEL, *Chem. Abstr.* **52**, 12926 (1958); V. C. BARRY, J. G. BELTON, J. F. CHAMBERS u. Mitarb., *Proc. Roy. Irish Acad.* **55 B**, 137 (1953); *Chem. Abstr.* **48**, 1378 (1954); F. E. KING & R. M. ACHESON, *J. chem. Soc.* **1946**, 681; D. JERCHEL, H. FISCHER & M. KRAFT, *Liebigs Ann. Chem.* **575**, 162 (1944).
 [3] A. L. COOK & C. A. PERRY, *J. chem. Soc.* **1943**, 394.
 [4] J. LERKOSCH, *Mh. Chem.* **92**, 1107 (1961).
 [5] J. C. CAVAGNOL & F. Y. WISELOGLE, *J. Amer. chem. Soc.* **69**, 795 (1947).
 [6] C. M. ATKINSON, C. W. BROWN & J. C. SIMPSON, *J. chem. Soc.* **1956**, 26.
 [7] J. EHRLICH & M. T. BOGERT, *J. org. Chemistry* **12**, 522 (1947); K. FRISCH & M. T. BOGERT, *ibid.* **8**, 331 (1943); CH. A. FETSCHER & M. T. BOGERT; *ibid.* **4**, 71 (1939).
 [8] R. W. BOST & E. E. TOWELL, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 903 (1948).
 [9] H. THOMS & W. SIEBELING, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **44**, 2115 (1911).
 [10] L. WEINBERGER & A. R. DAY, *J. org. Chemistry* **24**, 1451 (1959); CH. MOUREU, *Bull. Soc. chim. France* [3] **75**, 646 (1896); D. CARDWELL & R. ROBINSON, *J. chem. Soc.* **107**, 256 (1915); J. NISHINO, A. NISHIURA & N. KUROKI, *Kenzo Konishi Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi* **17**, 166 (1954).
 [11] H. VERMEULEN, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **48**, 969 (1929); DRAKE u. Mitarb., *J. Amer. chem. Soc.* **68**, 1536 (1946).
 [12] H. HIPPCHEN, *Chem. Ber.* **80**, 263 (1947).
 [13] A. HUNGER, J. KEBRLE, A. ROSSI & K. HOFFMANN, *Helv.* **43**, 1043 (1960).

108. Substitutions- und Eliminationsreaktionen an Aluminiumoxid: 1 α - und 1 β -Benzoyloxy- Δ^2 -cholesten und 3 β -Chlor- Δ^1 -cholesten

von H. Mühle, E. Orosz und Ch. Tamm

(13. I. 66)

Vor einigen Jahren haben ALBRECHT & TAMM [1] festgestellt, dass die Allylbenzoate 3 α -Benzoyloxy- Δ^1 -cholesten (1) und 3 β -Benzoyloxy- Δ^1 -cholesten (3) bei der Behandlung mit «neutralem» aktiviertem Aluminiumoxid in unpolären Lösungsmitteln $\Delta^{1,3}$ -Cholestadien (2) und die epimeren Alkohole 3 β -Hydroxy- Δ^1 -cholesten (4) bzw. 3 α -Hydroxy- Δ^1 -cholesten (6) liefern. Die Eliminationsreaktion ist dabei von untergeordneter Bedeutung¹⁾. Durch Markierung mit dem Sauerstoffisotop ¹⁸O zeigten DAHN *et al.* [4], dass die Reaktion von 3 β -Benzoyloxy- Δ^1 -cholesten zum 3 α -Hydroxy- Δ^1 -cholesten unter O-Alkyl-Spaltung verläuft, das heisst, dass die Benzoyloxygruppe durch eine aus dem Aluminiumoxid stammende Hydroxylgruppe ersetzt wird. Damit konnten sie die Möglichkeit einer zweistufigen Reaktion, in der das Benzoat zuerst hydrolysiert und dann der Alkohol epimerisiert wird, ausschliessen. Bei der Umsetzung von 3 β -Benzoyloxy- Δ^1 -cholesten war noch ein krist. Nebenprodukt

¹⁾ Bei der Pyrolyse des 3,5-Dinitrobenzoats von 3 α -Hydroxy- Δ^1 -cholesten (6) nach ZIFFER & WEISS [2] ist Cholestadien-(1,3) (2) das Hauptprodukt [3]. SMITH & JONES [3] haben diese Reaktion etwas genauer untersucht, indem sie die Pyrolysegeschwindigkeiten verschiedener substituierter Isopropylbenzoate verglichen.

(Subst. CHT 208) $C_{27}H_{46}O$ vom Smp. $161-163^\circ$ und $[\alpha]_D^{21} = -5^\circ \pm 2^\circ$ (Chloroform) entstanden, das damals nicht aufgeklärt wurde [1]. Subst. CHT 208 ist auch Hauptbestandteil des gleichzeitig erhaltenen sog. «Kristallgemisches». In der Absicht, grössere Mengen dieser unbekanntes Verbindung in die Hand zu bekommen, haben wir zunächst das Verhalten von 3β -Chlor- Δ^1 -cholesten (**5**)²⁾ an aktiviertem Al_2O_3 untersucht. Wie die Allylbenzoate veränderte sich auch das Allylchlorid **5** bei dieser Behandlung völlig. Es entstanden in etwa gleichen Mengen zwei krist. Produkte, nämlich durch Elimination $\Delta^{1,3}$ -Cholestadien und Subst. CHT 208. Die Prüfung von Subst. CHT 208 im Dünnschichtchromatogramm³⁾ (siehe Fig.) ergab überraschend, dass dieses Kristallinat trotz scharfem Schmelzpunkt in 3α -Hydroxy- Δ^1 -cholesten und 3β -Hydroxy- Δ^1 -cholesten zerlegt werden kann. Dementsprechend lieferte die Behandlung von Subst. CHT 208 mit CrO_3 einzig Δ^1 -Cholestenon-(3) (**10**). Da unter diesen Reaktionsbedingungen gleichzeitige Allylumlagerungen nicht ausgeschlossen sind [6], haben wir das Kristallinat CHT 208 mit Pd-Kohle in Cyclohexan katalytisch hydriert. Es resultierten die beiden gesättigten epimeren Alkohole Cholestanol-(3α) (**16**) und Cholestanol-(3β) (**14**), was den obigen chromatographischen Befund bestätigte. Aus den spezifischen Drehwerten und den bei der Hydrierung erhaltenen Anteilen an gesättigten Alkoholen **16** und **14** kann man schliessen, dass das Kristallinat CHT 208 aus ca. zwei Dritteln 3α -Hydroxy- Δ^1 -cholesten und ca. einem Drittel 3β -Hydroxy- Δ^1 -cholesten zusammengesetzt ist. Da sein Schmelzpunkt höher liegt als derjenige der Komponenten, handelt es sich zweifellos um eine Molekelverbindung (2:1). Solche sind in der Steroidreihe nicht unbekannt⁴⁾. Die theoretische Interpretation dieser Ergebnisse erfolgt weiter unten im Zusammenhang (vgl. Diskussion).

Im Rahmen der früheren Untersuchungen [1] wurden auch 1-Acyloxy-Derivate von Δ^2 -Cholesten, nämlich 1β -Acetoxy- und 1β -Benzoyloxy- Δ^2 -cholesten (**8**) bzw. (**9**) analog mit Aluminiumoxid behandelt. Dabei wurde in sehr schlechter Ausbeute ein krist. Stoff vom Smp. $116-118^\circ$ und $[\alpha]_D^{21} = +12^\circ \pm 2^\circ$ (Chloroform) erhalten, dem provisorisch die Struktur des damals noch unbekanntes 1α -Hydroxy- Δ^2 -cholestens (**11**) erteilt wurde [1]. Wegen Materialmangel war ein strenger Beweis nicht möglich gewesen. Etwas später erhielten DJERASSI *et al.* [11] durch Behandlung von $1\alpha, 2\alpha$ -Epoxy-cholestanon-(3) (**15**) mit Hydrazin einen Allylalkohol vom Doppelschmelzpunkt $90-92^\circ/103-104^\circ$ und $[\alpha]_D = +124^\circ$ (Chloroform), für den sie die Struktur des 1α -Hydroxy- Δ^2 -cholestens beweisen konnten. Infolgedessen kann der von uns beschriebene Stoff vom Smp. $116-118^\circ$ nicht dieselbe Struktur **11** besitzen⁵⁾. Die Nachprüfung unseres Präparates im Dünnschichtchromatogramm³⁾ zeigte, dass es in der Tat von **11** verschieden ist und dass es sich in Wirklichkeit wieder um ein scharf schmelzendes Kristallinat aus 3α -Hydroxy- Δ^1 -cholesten (**6**) und 3β -Hydroxy- Δ^1 -cho-

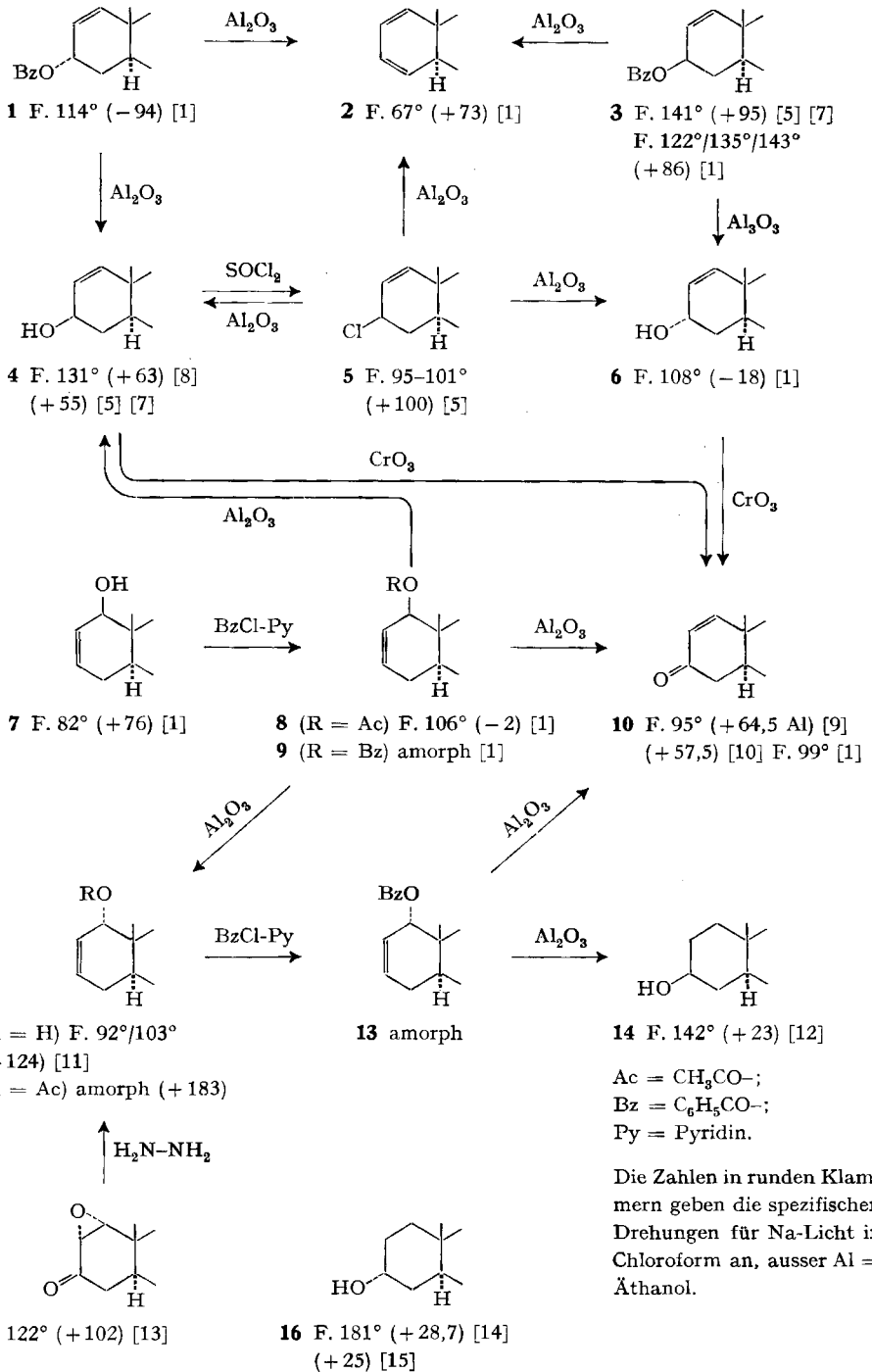
²⁾ Diese Verbindung wird aus 3β -Hydroxy- Δ^1 -cholesten (**4**) entweder durch Behandeln mit $SOCl_2$ in Benzol [5] oder mit $SOCl_2$ in Pyridin (vgl. Exper. Teil) hergestellt.

³⁾ Diese empfindliche analytische Methode hatte bei den früheren Untersuchungen noch nicht zur Verfügung gestanden.

⁴⁾ Vgl. z. B. Δ^4 -Cholestenol-(3α) und (3β) (1:1) [16a]; Δ^4 -Cholestenol-(3α) und Cholestanol-(3β) (1:1) [16b]; Cholestanol-(3β) und *epi*-Koprostanol-(3α) [16c]; Lumisterol und Isopyrocalciferol (1:1) [16d]; β -Sitosterol und Cholesterol [16e] etc. Wir danken Herrn PD Dr. A. GEORG. Genève, bestens für diesen Hinweis.

⁵⁾ Wir danken Herrn Prof. C. DJERASSI, Stanford, Calif., USA, bestens für die persönliche Mitteilung seiner Resultate und die Zusendung seines Manuskriptes vor dessen Publikation.

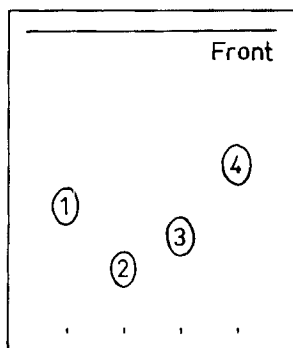
Formelschema



lesten (4) handelt. Der Schmelzpunkt dürfte nahe beim Eutektikum liegen. Aus den spez. Drehungen lässt sich berechnen, dass das Kristallisat aus ca. 40% 6 und ca. 60% 4 besteht. Das bedeutet, dass im Falle der β -Acyloxy- Δ^2 -cholestene die Substitution unter gleichzeitiger Allylumlagerung erfolgt ist. Zur weiteren Charakterisierung von 11 stellten wir noch das noch unbekannte Acetylderivat 12 her.

Angesichts dieser Befunde war es wünschenswert, einerseits die Reaktivität des 1β -Benzoyloxy- Δ^2 -cholestens (9) an aktiviertem Aluminiumoxid zu überprüfen und andererseits das Verhalten des epimeren 1α -Benzoyloxy- Δ^2 -cholestens (13), bereitet aus authentischem 1α -Hydroxy- Δ^2 -cholesten (11), zu untersuchen. Zu diesem Zweck liessen wir eine Petroläther-Lösung von 1α -Benzoyloxy- Δ^2 -cholesten, das durch übliches Benzoylieren aus 1α -Hydroxy- Δ^2 -cholesten bereitet wurde, wie früher 18 Std. mit neutralem Al_2O_3 (Aktivitätsstufe I) stehen und chromatographierten hierauf nach der üblichen Durchlaufmethode [17]. Es resultierten zwei krist. Produkte, nämlich 28,5% der Theorie Δ^1 -Cholestenon-(3) (10) und 32,5% Cholestanol-(3β) (14). Die analoge Behandlung des epimeren 1β -Benzoyloxy- Δ^2 -cholestens ergab wieder Δ^1 -Cholestenon-(3) (30%) und 22% 1α -Hydroxy- Δ^2 -cholesten. Weitere einheitliche Stoffe konnten wir nicht isolieren.

In der Figur sind die relativen Laufgeschwindigkeiten der vier isomeren Allylalkohole 4, 6, 7 und 11 im Dünnschichtchromatogramm angegeben. Mit Benzol-Äther-(2:1) als Fliessmittel lassen sie sich voneinander sehr gut unterscheiden. Während das 3α -Epimere rascher als das 3β -Epimere wandert, liegen die Verhältnisse beim 1-Epimerenpaar gerade umgekehrt.



Dünnschichtchromatogramm

Träger: Kieselgel G.

Fliessmittel: Benzol-Äther-(2:1).

Die Flecke wurden durch J_2 -Dämpfe sichtbar gemacht.

1 3α -Hydroxy- Δ^1 -cholesten (6).

2 3β -Hydroxy- Δ^1 -cholesten (4).

3 1α -Hydroxy- Δ^2 -cholesten (11).

4 1β -Hydroxy- Δ^2 -cholesten (7).

Diskussion der Ergebnisse. Die neuen Resultate sind zum Teil überraschend und widersprechend. Der Nachweis geringer Mengen an nicht-invertiertem Allylalkohol 4 bei der Umsetzung von 3β -Benzoyloxy- Δ^1 -cholesten (3) und der beträchtliche Anteil dieses Isomeren unter den Reaktionsprodukten des 3β -Chlor- Δ^1 -cholestens (5) bedeuten zweifellos, dass neben dem früher [4] postulierten einstufigen Substitutionsmechanismus (« $\text{S}_{\text{N}}2$ »-Reaktion) der zweistufige Weg über ein Carbonium-Ion beschritten wird (« $\text{S}_{\text{N}}1$ »-Reaktion)⁶). Ob überhaupt eine nach dem « $\text{S}_{\text{N}}2$ »-Mechanismus

⁶) In Anlehnung an die eingehende Diskussion der früheren Ergebnisse [4] benützen wir die Ausdrücke $\text{S}_{\text{N}}1$ und $\text{S}_{\text{N}}2$ in Anführungszeichen (« $\text{S}_{\text{N}}1$ »; « $\text{S}_{\text{N}}2$ »), da es sich bei den Reaktionen an der Aluminiumoxidoberfläche um heterogene Systeme handelt. Die INGOLD'schen S_{N} -Begriffe sind aus dem Studium von Reaktionen in homogenen Systemen entwickelt worden. Vgl. [18].

verlaufende Substitutionsreaktion beteiligt ist, kann man im Moment nicht entscheiden. Die entsprechenden Resultate lassen sich auch mit der Annahme einer «S_N1»-Reaktion mit fixierten Ionenpaaren erklären. Für eine «S_N1»-Reaktion sprechen auch die früheren Versuche mit den ¹⁸O-markierten Verbindungen [4]. Das sog. «Kristallgemisch» war praktisch «tracer»-frei, infolgedessen auch das darin enthaltene 3β-Hydroxy-Δ¹-cholesten (4). Der «Tracer»-Verlust beweist, dass sich der Allylkohol 4 aus dem Allylbenzoat 3 durch Substitution mit Retention der Konfiguration gebildet hat. Auch das Verhalten von 1α-Benzoyloxy-Δ²-cholesten (13), wo ausschliesslich Substitution mit gleichzeitiger Allylumlagerung beobachtet wird, ist damit im Einklang. Allerdings liessen sich die entsprechenden 3-Hydroxy-Δ¹-cholestene nicht direkt isolieren, da sie offenbar sofort zum ungesättigten Keton 10 einerseits und zum gesättigten Alkohol 14 andererseits disproportioniert wurden. 3α-Hydroxy-Δ¹-cholesten (6) ist dehydriert und 3β-Hydroxy-Δ¹-cholesten (4) hydriert worden. Beim epimeren 1β-Benzoyloxy-Δ²-cholesten (9) ist hingegen die Substitution nur teilweise von der Allylumlagerung begleitet. Auch hier werden die umgelagerten Alkohole zu Δ¹-Cholestenon-(3) (10) dehydriert. Der entsprechende gesättigte Alkohol konnte in diesem Falle allerdings nicht isoliert werden. Diese Allylumlagerungen verlaufen über freie Carbonium-Ionen; sie dürften nach dem «S_N1»-Mechanismus verlaufen. Bei der Umwandlung des Benzoats 9, wo sich gleichzeitig der nicht-umgelagerte epimere Allylkohol 11 bildet, könnte ein einstufiger Reaktionsablauf mitbeteiligt sein. In allen Fällen, in denen gleichzeitig noch Allylumlagerung beobachtet wurde, ist, vermutlich aus sterischen Gründen, die 3-Substitution gegenüber der 1-Substitution bevorzugt.

Wir danken der CIBA-STIFTUNG für einen Beitrag an die Unkosten dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Alle Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt; sie sind nicht korrigiert. Substanzproben zur Messung der Spektren und der optischen Drehungen wurden ca. 1 Std. bei 0,02 Torr und 60–70° getrocknet. Die IR.-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-Infracord-Spektrophotometer, Modell 137 mit NaCl-Optik, aufgenommen. Zur Säulenchromatographie nach der Durchlaufmethode [17] diente neutrales Al₂O₃ der Aktivitätsstufe I (zur Standardisierung vgl. [19]) der Fa. M. WOELM, Eschwege, Deutschland. Dabei gelten die folgenden Abkürzungen: Ac = Äther, An = Aceton, Be = Benzol, Chf = Chloroform, Me = Methanol, Pe = Petroläther. Zur Methodik der Dünnschichtchromatographie (DC) vgl. [20].

1. Behandlung von 3β-Chlor-Δ¹-cholesten (5) mit Al₂O₃.—Eine Lösung von 750 mg 3β-Hydroxy-Δ¹-cholesten (4) in 5 ml Benzol wurde mit 2 ml SOCl₂ versetzt und bei Raumtemp. während 1 Std. stehengelassen. Nach Eindampfen im Vakuum resultierten 770 mg Rohprodukt, das aus Aceton 3β-Chlor-Δ¹-cholesten (5) in Kristallen vom Smp. 96–99° liefert. Die gesamte Menge wurde in Petroläther gelöst, auf eine Säule mit 23 g Al₂O₃ gegeben und 24 Std. bei 22° stehengelassen. Hierauf wurde in üblicher Weise chromatographiert.

Die Fraktionen 1–3, eluiert mit Pe (241 mg), ergaben nach zweimal Umkristallisieren aus Ae-Me 195 mg Δ^{1,3}-Cholestadien (2) vom Smp. 63–66°. Misch-Smp. mit authent. Material war gleich, ebenso die Laufstrecken im DC.

Die Fraktionen 4–12, eluiert mit Be und Be-Ae-(99:1 und 98:2), ergaben 53 mg amorphes Material. Nicht weiter untersucht.

Die Fraktionen 13–15, eluiert mit Be-Ae-(2:1), (47 mg) ergaben nach nochmaligem Chromatographieren an Al₂O₃ 20 mg Kristalle vom Smp. 100–120°, die nicht identifiziert wurden.

Die Fraktionen 16–20, eluiert mit Ae (385 mg) ergaben nach nochmaligem Chromatographieren an Al₂O₃ aus An 200 mg Blättchen vom Smp. 142–160°. Nach Umkristallisieren aus Ae-An

resultierten 150 mg *Subst. CHT 208* in Blättchen vom Smp. 154–159°. Der Misch-Smp. mit dem früher [1] erhaltenen Präparat war gleich.

CrO₃-Oxydation von Subst. CHT 208: Eine Lösung von 38 mg *Subst. CHT 208* in 2 ml Eisessig wurde mit 0,37 ml 2-proz. CrO₃-Lösung in Eisessig (entspr. 1,0 O-Äquivalent) 2 Std. bei 22° stehengelassen. Nach dieser Zeit war noch freies CrO₃ nachweisbar. Nach Zugabe von 0,5 ml Methanol wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, die Lösung mit 2N H₂SO₄, 2N Na₂CO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (35 mg) ergab nach Chromatographieren an 1 g Al₂O₃ aus Ae-Me 15 mg krist. *Δ¹-Cholestenon-(3)* (**10**) vom Smp. 95–96°. Misch-Smp. mit authent. Präparat war gleich, ebenso die Laufstrecken im DC und das IR.-Spektrum. UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 230$ nm ($\log \epsilon = 3,89$) (Äthanol).

Katalytische Hydrierung von Subst. CHT 208: Eine Lösung von 67 mg *Subst. CHT 208* in 8 ml Cyclohexan wurde in Gegenwart von 35 mg 10-proz. Pd-Kohle während 3 Std. bei 22° hydriert. Hierauf wurde vom Katalysator abfiltriert. Das nach Eindampfen des Filtrats erhaltene Rohprodukt (64 mg) wurde an 1,9 g Al₂O₃ chromatographiert.

Die Fraktionen 1–4, eluiert mit Be-Ae-(2:1), (37 mg) ergaben nach zweimal Umkristallisieren aus Me 32 mg *Cholestanol-(3 α)* (**16**) in Prismen vom Smp. 178–181°. Misch-Smp. mit authent. Präparat war gleich, ebenso die Laufstrecken im DC und die IR.-Spektren.

Die Fraktionen 5–7, eluiert mit Be-Ae-(2:1), (21 mg) ergaben nach zweimal Umkristallisieren aus Me 17 mg *Cholestanol-(3 β)* (**14**) in Blättchen vom Smp. 138–141°. Misch-Smp. mit authent. Präparat war gleich, ebenso die Laufstrecken im DC und die IR.-Spektren.

2. Behandlung von 1 α -Benzoyloxy- Δ^2 -cholesten (13) mit Al₂O₃. – Eine Lösung von 500 mg 1 α -Hydroxy- Δ^2 -cholesten (**11**) vom Doppel-Smp. 70–71°/100–101° wurde bei 0° mit 1,5 ml Benzoylchlorid versetzt und hierauf 18 Std. bei 22° stehengelassen. Nach Zugabe von einem ml Methanol und Einengen im Vakuum wurde mit Äther gründlich ausgeschüttelt. Die nach Waschen der Ätherlösungen mit 2N HCl, 2N Na₂CO₃-Lösung und Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen im Vakuum resultierenden 700 mg rohes Benzoat (**13**) kristallisierten auch nach Chromatographie an Silicagel (SiO₂ engporig, Korngrösse 0,15–0,3 mm) nicht. Eine Lösung von 700 mg rohem Benzoat **13** in Pe wurde auf eine Säule von 35 g Al₂O₃ gegeben, 24 Std. stehengelassen, dann wie üblich chromatographiert.

Die Fraktionen 1–2, eluiert mit Pe, lieferten 36 mg Öl, das im DC mehrere Flecke zeigte. Es wurde nicht untersucht.

Die Fraktionen 3–9, eluiert mit Pe-Be-(9:1), ergaben 164 mg Kristalle vom Smp. 70–86°. Nach dreimal Umkristallisieren aus Ae-Me resultierten 130 mg reines *Δ¹-Cholestenon-(3)* (**10**) vom Smp. 99–100°. $[\alpha]_D^{25} = +61^\circ \pm 2^\circ$ (Chloroform). Misch-Smp. mit authent. Material war gleich ebenso die IR.-Spektren und die Laufstrecken im DC.

Die Fraktionen 10–13, eluiert mit Pe-Be-(4:6) und Be-Pe-(8:2), gaben 6 mg amorphes Material. Nicht untersucht.

Die Fraktionen 14–27, eluiert mit Be-Pe-(9:1), Be-Ae-(9:1), Be-Ae-(8:2) und Be-Ae-(6:4), ergaben 209 mg Kristalle vom Smp. 130–140°. Nach dreimal Umkristallisieren aus Ae-Me resultierten 149 mg reines *Cholestanol-(3 β)* (**14**) vom Smp. 141–142°. $[\alpha]_D^{25} = +25^\circ \pm 2^\circ$ (Äthanol). Misch-Smp. mit authent. Material war gleich, ebenso die IR.-Spektren und die Laufstrecken im DC.

Die Fraktionen 28–31, eluiert mit Ae-Be-(7:3) und Ae-Be-(9:1), ergaben 2 mg amorphes Material. Nicht untersucht.

3. Behandlung von 1 β -Benzoyloxy- Δ^2 -cholesten (9) mit Al₂O₃. – 300 mg 1 β -Hydroxy- Δ^1 -cholesten (**7**) wurden, wie bei 1 α -Hydroxy- Δ^1 -cholesten (**11**) beschrieben, benzyliert. Es resultierten 400 mg rohes Benzoat **9**, das in Pe gelöst, auf eine Säule von 20 g Al₂O₃ gegeben und während 18 Std. stehengelassen wurde. Hierauf wurde wie üblich chromatographiert.

Die Fraktionen 1–3, eluiert mit Pe, ergaben 43 mg öliges Material. Es wurde nicht untersucht. Die Fraktionen 4–9, eluiert mit Pe-Be-(6:4), ergaben 76 mg Kristalle vom Smp. 86–90°. Nach Umkristallisieren aus Ae-Me resultierten 60 mg reines *Δ¹-Cholestenon-(3)* (**10**) vom Smp. 99–100°. Misch-Smp. mit authent. Material war gleich, ebenso die IR.-Spektren und die Laufstrecken im DC.

Die Fraktionen 10–12, eluiert mit Be-Pe-(6:4), ergaben 2 mg amorphes Material. Nicht untersucht.

Die Fraktionen 13–16, eluiert mit Be, ergaben 27 mg Kristalle vom Smp. 82–90°. Nach Umkristallisieren aus Ae-Me wurden weitere 20 mg reines Δ^1 -Cholestenon-(3) vom Smp. 99–100° erhalten.

Die Fraktionen 17–19, eluiert mit Be-Ae-(8:2), ergaben 1 mg Material.

Die Fraktionen 20–30, eluiert mit Be-Ae-(4:6), ergaben 127 mg Kristalle vom Smp. 90–100°. Nach Umkristallisieren aus Ae-Me resultierten 60 mg reines 1α -Hydroxy- Δ^2 -cholesten (**11**) vom Doppel-Smp. 80–90°/102–105°. $[\alpha]_D^{25} = +124^\circ \pm 2^\circ$ (Chloroform). Misch-Smp. mit authent. Material war gleich, ebenso die IR.-Spektren und die Laufstrecken im DC.

4. 1α -Acetoxy- Δ^2 -cholesten (12**).** – 98 mg 1α -Hydroxy- Δ^2 -cholesten (**11**) wurden mit 2 ml abs. Pyridin und 2 ml Acetanhydrid 16 Std. bei 22° stehengelassen. Hierauf wurde eingedampft, der Eindampfrückstand in Äther aufgenommen, die Lösung mit 2N HCl, 2N Na_2CO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Es resultierten 119 mg amorphes 1α -Acetoxy- Δ^2 -cholesten (**12**). $[\alpha]_D^{24} = +183^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,9451$ in Chloroform). Im DC einheitlich.

SUMMARY

The formerly described [1] unknown substance CHT 208, which was obtained as side product when 3β -benzoyloxy- Δ^1 -cholestene (**3**) was treated with 'neutral' activated alumina in an unpolar solvent, has been recognized as consisting of ca. 67% 3α -hydroxy- Δ^1 -cholestene (**6**) and of ca. 33% 3β -hydroxy- Δ^1 -cholestene (**4**) (molecular compound 2:1). Analogous treatment of 3β -chloro- Δ^1 -cholestene (**5**) with alumina yielded the same mixture of the allylic alcohols **4** and **6** as substitution products and of $\Delta^{1,3}$ -cholestadiene (**2**) as elimination product in equal amounts.

1α -Benzoyloxy- Δ^2 -cholestene (**13**) was transformed into Δ^1 -cholestene-3-one (**10**) and cholestane- 3β -ol (**14**) by alumina. 1β -Benzoyloxy- Δ^2 -cholestene (**9**) yielded Δ^1 -cholestene-3-one and 1α -hydroxy- Δ^2 -cholestene (**11**) under the same conditions.

The mechanisms of these substitution reactions are discussed.

Institut für Organische Chemie
der Universität Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] CH. TAMM & R. ALBRECHT, *Helv.* **42**, 2177 (1959).
- [2] H. ZIFFER & U. WEISS, *J. org. Chemistry* **27**, 2694 (1962).
- [3] G. G. SMITH & D. A. K. JONES, *J. org. Chemistry* **28**, 3496 (1963).
- [4] H. DAHN, R. MENASSÉ & CH. TAMM, *Helv.* **42**, 2189 (1959).
- [5] H. B. HENBEST & R. A. L. WILSON, *J. chem. Soc.* **1956**, 3289.
- [6] Vgl. P. FRANÇOIS, A. LABLACHE-COMBIER & J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim. France* **1965**, 2588.
- [7] W. BERGMANN, M. KITA & D. J. GIANCOLA, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 4974 (1954).
- [8] PL. A. PLATTNER, A. FÜRST & H. ELS, *Helv.* **37**, 1399 (1954).
- [9] A. BUTENANDT, L. MAMOLI, H. DANNENBERG, L. W. MASCH & J. PALAND, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **72**, 1617 (1939).
- [10] C. DJERASSI & C. R. SCHOLZ, *J. Amer. chem. Soc.* **69**, 2404 (1947).
- [11] C. DJERASSI, D. H. WILLIAMS & B. BERKOS, *J. org. Chemistry* **27**, 2205 (1962).
- [12] R. WILLSTÄTTER & E. W. MAYER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **41**, 2199 (1908).
- [13] P. STRIEBEL & CH. TAMM, *Helv.* **37**, 1094 (1954).
- [14] G. VAVON & B. JAKUBOWICZ, *Bull. Soc. chim. France* [4] **53**, 581 (1933).
- [15] R. P. LINSTED, *J. Amer. chem. Soc.* **62**, 1766 (1940); L. C. KING & M. J. BIGELOW, *ibid.* **74**, 3338 (1952); W. G. DAUBEN, R. A. MICHELI & J. F. EASTHAM, *ibid.* **74**, 3852 (1952).
- [16] Elsevier's Encyclopaedia of Organic Chemistry, Amsterdam-Houston-London-New York 1940 resp. 1954, Vol. **14**: a) 37; 1564s; b) 37; 1565s; c) 58; d) 1751s; e) 1814s.

- [17] T. REICHSTEIN & C. W. SHOPPEE, Discuss. Farad. Soc. Nr. 7, 305 (1949).
 [18] C. K. INGOLD, Structure and Mechanism in Organic Chemistry, London 1953.
 [19] G. HESSE, I. DANIEL & G. WOHLLEBEN, Angew. Chem. 64, 103 (1952).
 [20] E. STAHL, «Dünnschichtchromatographie», Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962; K. RANDEATH, «Dünnschichtchromatographie», 2. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim/Bergstrasse 1965.

109. Macralstonin

von T. Kishi, M. Hesse, W. Vetter, C. W. Gemenden, W. I. Taylor und H. Schmid

(13. I. 66)

Macralstonin (1) wurde neben Villalstonin und Macralstonidin im Jahre 1934 von T. M. SHARP aus *Alstonia macrophylla* WALL. (*Apocynaceae*) isoliert [1]. An der Charakterisierung sowie an Versuchen zur Strukturaufklärung haben sich ausser SHARP auch TALAPATRA & ADITYA CHAUDHURY (1958) [2] sowie CHATTERJEE & GANGULI (1964) [3] beteiligt. Auf Grund von MS.- und NMR.-Spektren und von Elementaranalysen ist dem Macralstonin die Summenformel $C_{42}H_{46}O_5N_4$ ($M = 686$) zugeteilt worden [3]. Basierend auf einer Reihe von Farbreaktionen (FRÖHDE: blau; HOPKINS-COLE: rotviolett; GAEBEL: braun; Vanillin-äthanolische Salzsäure: gelb \rightarrow orange \rightarrow rotbraun; konz. HNO_3 und H_2SO_4 : gelb bis gelbgrün) sowie wegen des UV.-Spektrums glaubte man Macralstonin zu den eigentlichen Indolalkaloiden zählen zu dürfen. Durch IR.- und NMR.-Spektren und durch Analysen wurde die Anwesenheit einer Methoxylgruppe, dreier $N-CH_3$ -Reste und einer Hydroxylgruppe, die Anlass zur Bildung eines O-Acetylderivates gibt, nachgewiesen. TALAPATRA & ADITYA CHAUDHURY [2] konnten aus Macralstonin ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon bereiten, was für die potentielle Anwesenheit einer Carbonylgruppe spricht. Das Alkaloid enthält zwei wahrscheinlich tertiäre basische Stickstoffatome. Auf Grund des IR.-Spektrums (Banden bei 1652 und 1628 cm^{-1}) wurde auf die Anwesenheit einer zu einer enolischen Doppelbindung konjugiert angeordneten Carbonylgruppe geschlossen [3]. Ozonolysenexperimente liessen auf die Abwesenheit von Äthyliden- oder exocyclischen Methylen-Gruppen schliessen. Bei der Zinkstaubdestillation des Alkaloids entstand 3-Äthylpyridin. CHATTERJEE & GANGULI [3] kommen zu dem Schluss, dass das «dimere» Indolalkaloid Macralstonin wahrscheinlich aus einer Heteroyohimbin-Hälfte und einer Dregaminol- oder Burnamicin-artigen Struktur aufgebaut ist (vgl. [4]); ein detaillierter Strukturvorschlag wurde nicht gebracht.

Dem Macralstonin haben wir uns im Zusammenhang mit der Strukturaufklärung des Villalstonins [5] und des neu aufgefundenen *Alstonia*-Alkaloides Alstophyllin [6] zugewandt. Auf die enge Verwandtschaft von Alstophyllin mit Macralstonin wurde bereits hingewiesen [6].

Das von uns aus *A. macrophylla* isolierte Macralstonin (1) zeigt einen Zersetzungspunkt 279–280° und ein $[\alpha]_D = +22^\circ$ (Chloroform). Im Gegensatz zur früheren Annahme [1] [2] [3] besitzt das Alkaloid die Molekularformel $C_{43}H_{52}O_5N_4$ (704,88). Dieses Resultat ist das Ergebnis von Elementaranalysen, der Massenspektren von 1 und seinen Derivaten, der Hochauflösung des Molekularionenpikis im Massenspektrum von