

19-nor-5 β -Methyl-steroid, III¹⁾

DIE ACETOLYSE VON 3-METHOXY-STEROIDEN

VON GÜNTHER SNATZKE

Herrn Prof. Dr. Eugen Müller zum 60. Geburtstag gewidmet

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn

Eingegangen am 3. Dezember 1964

Drei der bei der WESTPHALEN-Umlagerung von 3 β -Methoxy-6 β -acetoxy-5 α -cholestan-5-ol (Ib) auftretenden Nebenprodukte konnten als 3 β -Methoxy-6 β -acetoxy- Δ^4 -cholesten (III), 3 β ,6 β -Diacetoxy- Δ^4 -cholesten (V) und dessen 3 α -Epimeres (IVb) identifiziert werden. IVb und V entstehen durch Acetolyse aus dem 3 β -Methoxy-Derivat III. Das 6-Monoacetat (VIc) des 5 α -Cholestan-3 α ,5,6 β -triols liefert mit SOCl₂ ein cyclisches Sulfit VII, das 3-Monoacetat VI d das entsprechende 5 α ,6 α -Epoxyd IX b. Die Acetolyse gesättigter und ungesättigter 3 β - und 3 α -Methoxy-steroiden mit KHSO₄ oder SnCl₄ in Acetanhydrid ergibt wechselnde Mengen an 3 β - und 3 α -Acetoxyverbindung sowie das Methanolabsplittingsprodukt, während Cholesterinmethylläther unter gleichen Bedingungen nur Cholesterylacetat liefert. Reaktionen des 3 β -Methoxy-19-nor-5 β -methyl- Δ^9 -cholesten-6 β -ols (IIa) werden beschrieben.

In unsere Untersuchungen zur WESTPHALEN-Umlagerung war auch das 3 β -Methoxy-6 β -acetoxy-5 α -cholestan-5-ol (Ib) einbezogen worden, da es die Möglichkeit bot, die 3-Stellung in einfacher Weise partiell zu verschließen. Ib wurde bereits^{2,3,4)} unter verschiedenen Bedingungen umgelagert, jedesmal konnte aber nur Westphalen-diol-3-methylläther-6-acetat (IIb) gefaßt und eindeutig als verschieden vom normalen Dehydratisierungsprodukt III erkannt werden.

Das Derivat Ib, für welches eine verbesserte Darstellungsweise entwickelt wurde, ergab in Acetanhydrid mit KHSO₄ als Katalysator⁵⁾ in 56-proz. Ausbeute das Umlagerungsprodukt IIb. In der Mutterlauge ließen sich aber durch Dünnschichtchromatographie drei weitere, mit Chlorsulfonsäure tiefblau anfärbbare Verbindungen nachweisen. Dies deutete auf das Vorliegen einer Δ^4 -Doppelbindung; auch bei der Umlagerung des 5 α -Cholestan-3 β ,5,6 β -triols war das Δ^4 -En-3 β ,6 β -dioldiacetat als Nebenprodukt gefaßt worden^{5,6)}. Durch Säulenchromatographie ließen sich 3 β -Methoxy-6 β -acetoxy- Δ^4 -cholesten (III) und 3 β ,6 β -Diacetoxy- Δ^4 -cholesten (V)

1) II. Mitteilung: G. SNATZKE und H.-W. FEHLHABER, Liebigs Ann. Chem. **676**, 203 (1964).

2) V. A. PETROW, J. chem. Soc. [London] **1937**, 1077.

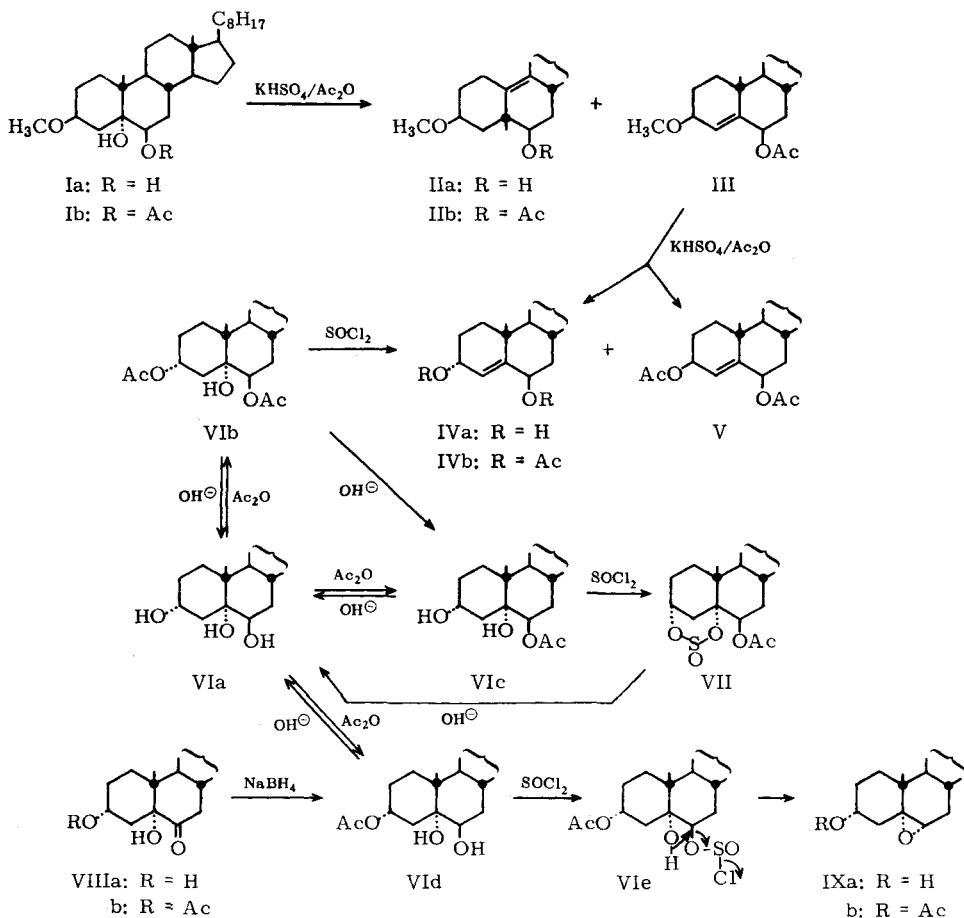
3) M. T. DAVIS und V. A. PETROW, J. chem. Soc. [London] **1951**, 2211.

4) Y. F. SHEALY und R. M. DODSON, J. org. Chemistry **16**, 1427 (1951).

5) G. SNATZKE und H.-W. FEHLHABER, Liebigs Ann. Chem. **676**, 188 (1964).

6) H. AEBLI, C. A. GROB und E. SCHUMACHER, Helv. chim. Acta **41**, 774 (1958).

isolieren. Die dritte Substanz war ebenfalls ein Endiol-diacetat (IVb). Die Diacetate IVb und V waren vermutlich aus dem Methyläther-acetat III in einer Sekundärreaktion entstanden. Dies ließ sich durch die Acetolyse von III beweisen, die unter den Umlagerungsbedingungen in 36- bzw. 16-proz. Ausbeute IVb bzw. V lieferte. (Hierbei konnten 35% des eingesetzten III zurückgewonnen werden.)



In der Literatur sind zwei Verbindungen beschrieben worden, denen die Struktur eines Δ^4 -Cholesten- $3\alpha,6\beta$ -diols (IVa) bzw. seines Acetats IVb zukommen soll. URUSHIBARA und MORI⁷⁾ dehydratisierten $3\alpha,6\beta$ -Diacetoxy- 5α -cholestan-5-ol (VIb) mit Thionylchlorid zu IVb, welches mit unserem Produkt identisch ist. FUDGE, SHOPPEE und

⁷⁾ Y. URUSHIBARA und K. MORI, Bull. chem. Soc. Japan **31**, 1068 (1958) [C.A. **53**, 18099 (1959)].

SUMMERS⁸⁾ acetylierten das Triol VIa zu einem Monoacetat, dem sie die Konstitution VI d zuschrieben und das nach SOCl₂-Dehydratisierung und anschließender Verseifung Δ^4 -Cholesten-3 α .6 β -diol (IV a) liefern sollte. Da es unwahrscheinlich ist, daß die sekundäre 6 β -Hydroxyl-Gruppe bei der Behandlung mit SOCl₂ unangegriffen bleibt, wurden das 3- und das 6-Monoacetat von VIa dargestellt und mit SOCl₂ umgesetzt. Die Acetylierung von VIa nach Lit.⁸⁾ ergibt ein Gemisch von VIa, VIb, VIc und VI d.

Epicholesterin wurde nach FIESER und RAJAGOPALAN⁹⁾ in das 5 α -Cholestan-3 α .5.6 β -triol (VIa) übergeführt, dessen Diacetat VIb sich mit 1 Äquivalent NaOH in Äthanol partiell zum 6-Monoacetat VIc verseifen ließ. Die Stellung der Acetylgruppe in diesem früher^{7,10)} durch partielle Verseifung an Al₂O₃ gewonnenen Produkt ist durch Oxydation zum bekannten 3-Keton gesichert⁷⁾. 3 α -Acetoxy-5 α -cholestan wird unter diesen Bedingungen nicht verseift, die 1:3 diaxial ständige Hydroxylgruppe an C-5 von VIb bewirkt in diesem aber durch einen Nachbargruppeneffekt¹¹⁾ die leichte Abspaltung des axialen Acetatrestes. Thionylchlorid bildet aus VIc das cyclische Sulfit VII, das die dafür charakteristische IR-Bande aufweist¹²⁾ und bei der Verseifung kein Endiol, sondern das Triol VIa zurückliefert.

Das Monoacetat VI d ließ sich aus 3 β -Acetoxy-5 α -cholestan-5-ol-6-on¹³⁾ (VIII b) durch NaBH₄-Reduktion darstellen^{14,15)}; bei längerer Reaktionsdauer wird die 6-Acetoxygruppe verseift. VI d wird durch Verseifen in das Triol VIa, durch Acetylieren in VIb übergeführt. Mit Thionylchlorid liefert VI d in überraschend guter Ausbeute das 5 α .6 α -Epoxyd IXb und nicht, wie behauptet wurde⁸⁾, ein Dehydratisierungsprodukt unter Ausbildung einer Δ^4 -Doppelbindung. IXb enthält nach dem IR- und NMR-Spektrum eine Acetoxygruppe und nach der Analyse ein weiteres O-Atom, welches nach dem IR-Spektrum weder als C=O noch als OH vorliegen kann. Eben- sowenig läßt sich im NMR-Spektrum ein Vinylproton nachweisen. Das zweite O-Atom muß also ätherartig vorliegen. Aus dem NMR-Signal bei $\tau = 7.13$, das für ein H neben einem normalen Äthersauerstoff bei zu hohem Feld liegt, kann man schließen, daß es sich um ein Epoxyd handelt. Dieses kann dann nur die 5.6-Stellung einnehmen. Aus der Koppelkonstante $J_{6\beta-7\beta}$ (4.0 Hz) und der Lage des Signals des 6 β -Protons

8) A. J. FUDGE, C. W. SHOPPEE und G. H. R. SUMMERS, J. chem. Soc. [London] **1954**, 958.

9) L. F. FIESER und S. RAJAGOPALAN, J. Amer. chem. Soc. **71**, 3938 (1949).

10) PL. A. PLATTNER, A. FÜRST, F. KOLLER und H. H. KUHN, Helv. chim. Acta **37**, 258 (1954).

11) So wird z. B. auch 3 α -Acetoxy-5 α -cholestan-5-ol viel rascher verseift als sein 3 β -Epimeres, H. B. HENBEST und B. J. LOVELL, J. chem. Soc. [London] **1957**, 1965.

12) P. B. D. DE LA MARE, W. KLYNE, D. J. MILLER, J. G. PRITCHARD und D. WATSON, J. chem. Soc. [London] **1956**, 1813; D. BEN-ISHAY, J. org. Chemistry **23**, 2013 (1958).

13) R. G. SCHULTZ, J. org. Chemistry **24**, 1955 (1959).

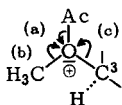
14) VI d konnte nur amorph erhalten werden, während in Lit.⁸⁾ ein Schmp. von 188–190° angegeben wird. Danach allein wäre also nicht sicher zu entscheiden, ob das beschriebene⁸⁾ Monoacetat mit VI d identisch ist.

15) Vgl. z. B. die Reduktion des analogen 5 α -Cholestan-3 β .5-diol-6-ons mit LiAlH₄ zum 3 β .5.6 β -Triol; M. SHIOTA, J. chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect. [Nippon Kagaku Zasshi] **77**, 1245 (1956) [C. A. **53**, 6291 (1959)].

folgt — entsprechend den bekannten Werten für solche Verbindungen¹⁶⁾ — die α -Konfiguration für den Dreiring. Ein Beweis für die *cis*-Stellung von 3α -OH und Oxidoring ist auch die Lage der $\nu(\text{OH})$ (3568 cm^{-1} , konzentrationsunabhängig), welche eine intramolekulare H-Brücke anzeigt. Die Epoxydbildung dürfte über das 6-Mono-chlorsulfit VIe erfolgen.

Um den *Verlauf dieser Epoxydbildung* an einem anderen Beispiel zu sichern, wurde 3β -Methoxy- 5α -cholestan- $5,6\beta$ -diol (Ia) analog umgesetzt. Es wurde dabei das bereits bekannte⁴⁾ 3β -Methoxy- $5,6\alpha$ -oxido- 5α -cholestan (X) erhalten, das mit einem aus Cholesterinmethylläther (XI) mit Benzopersäure dargestellten Produkt identisch war und demnach die $5\alpha,6\alpha$ -Konfiguration haben muß¹⁷⁾. Eine ähnliche Ringschlußreaktion ist schon am entsprechenden 6α -Acetylen-derivat beobachtet worden¹⁸⁾; die in diesem Falle bisher noch ungeklärte Konfiguration des Epoxyds ist damit ebenfalls festgelegt.

Die überraschend leichte Ätherspaltung beim 3β -Methoxy- 6β -acetoxy- Δ^4 -cholesten (III) veranlaßte uns, diese Reaktion etwas näher zu untersuchen. Eingeleitet wird sie durch die Anlagerung eines Acetylium-Ions, das aus Acetanhydrid und Hydrogensulfat entsteht^{5,19)}, an den Äthersauerstoff. Dieses Oxonium-Ion zerfällt



nun entweder nach (a) (s. nebenstehende Formel) wieder in die Ausgangskomponenten oder reagiert nach (b) oder (c) zu einem Essigsäureester, wobei ein $\text{S}_{\text{N}}1$ - oder ein $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus möglich ist.

Spaltung (b) kann nur zum 3β -Acetoxy-Derivat V führen, während Spaltung (c) völlige Inversion (zu IVb) oder partielle „Racemisierung“ zu einem Gemisch von IVb und V ergibt. Die Ergebnisse am Methoxycyclohexan²⁰⁾ und insbesondere am (+)-Methyl-sek.-butyl-äther²¹⁾ sprechen dafür, daß unter den angewandten Bedingungen Weg (c) begünstigt ist.

Das bevorzugte Auftreten des 3α -Acetoxyprodukts IVb ist dann in jedem Fall zu erwarten; entweder tritt weitgehend WALDENsche Umlagerung in einer $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion ein, oder es wird nach einem $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus zunächst das Kation mit positiver Ladung am C-3 gebildet, bei dem der Angriff eines Acetations von der α -Seite des Moleküls leichter verlaufen muß („rear attack“). Aufgrund der Ergebnisse am Cholesterinmethylläther ist der zweite Weg aber sehr unwahrscheinlich. Ob die Spaltung (b) hier überhaupt eine Rolle spielt, müßte durch Markierung der Methoxygruppe mit ^{18}O feststellbar sein. Eine wechselseitige Umlagerung von IVb und V ineinander wurde durch Kontrollversuche ausgeschlossen. Interessant ist — besonders im Hinblick auf die Ergebnisse bei den an C-6 nicht substituierten 3-Methoxy-Verbindungen — das fast völlige Ausbleiben der Abspaltung eines Protons unter

16) A. D. CROSS, J. Amer. chem. Soc. **84**, 3206 (1962); K. TORI, T. KOMENO und T. NAKAGAWA, J. org. Chemistry **29**, 1136 (1964).

17) L. F. FIESER und M. FIESER, *Steroide*, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1961, S. 215.

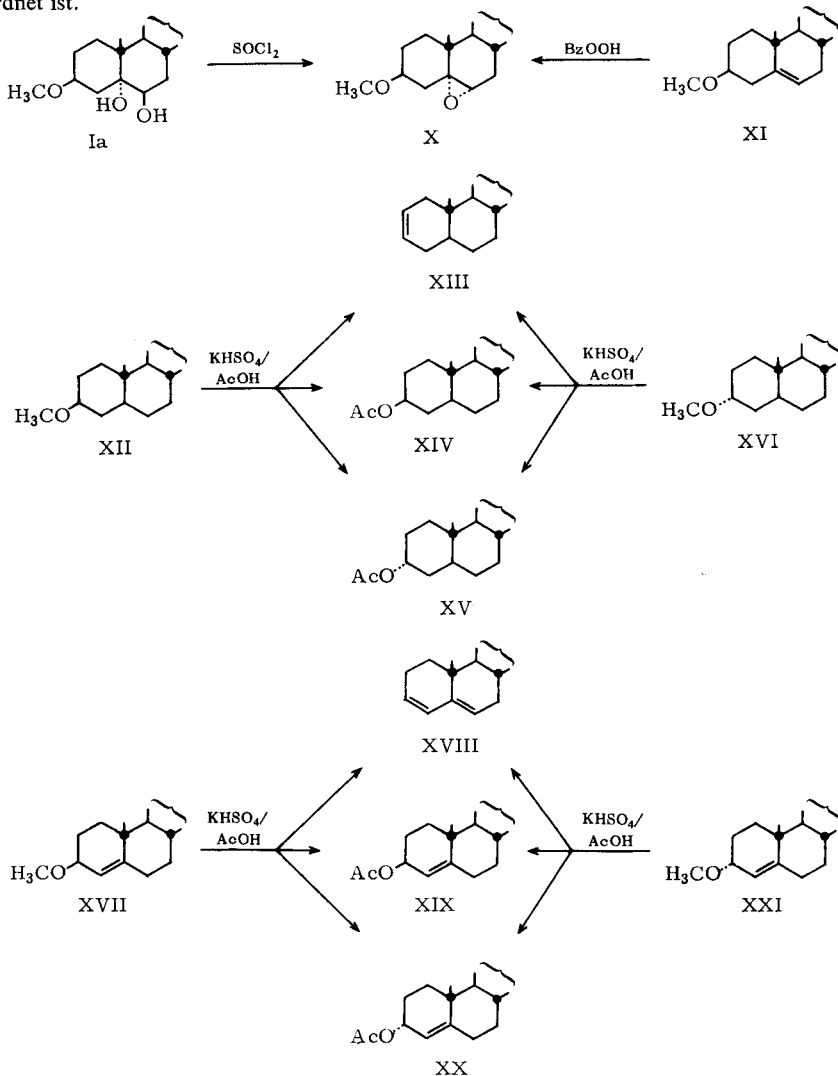
18) B. ELLIS, V. A. PETROW und B. WATERHOUSE, J. chem. Soc. [London] **1960**, 2596.

19) R. L. BURWELL JR., Chem. Reviews **54**, 615 (1954).

20) W. HÜCKEL und H. BRETSCHNEIDER, J. prakt. Chem. [2] **151**, 61 (1938).

21) R. L. BURWELL JR., L. M. ELKIN und L. G. MAURY, J. Amer. chem. Soc. **73**, 2428 (1951).

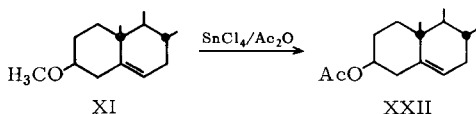
Ausbildung eines Diens. Möglicherweise sind sterische Gründe dafür verantwortlich, da bevorzugt ein axialer Wasserstoff abgelöst werden muß, das 6 α -H aber äquatorial angeordnet ist.



Um die Anwendbarkeit der Acetolyse zu prüfen, wurden weitere 3-Methoxysteroidoide mit $\text{KHSO}_4/\text{Acetanhydrid}$ behandelt. 3 β -Methoxy-5 α -cholestan²²⁾ (XII)

²²⁾ J. R. LEWIS und C. W. SHOPPEE, J. chem. Soc. [London] 1955, 1375.

lieferte ca. 25 % Δ^2 -5 α -Cholesten (XIII), ca. 20 % 3 β -Acetoxy-5 α -cholestan (XIV) und ca. 15 % von dessen 3 α -Isomeren XV; der Rest war Ausgangsmaterial. In diesem Fall tritt also bereits eine größere Menge des Abspaltungsprodukts XIII auf, und im Mittel entsteht mehr 3 β -Acetat als 3 α -Acetat. Das 3 α -Methoxyl in XVI²²⁾ wird noch leichter eliminiert: neben 90 % Olefin XIII wurden 2 % 3 α - (XV) und 8 % 3 β -Acetat (XIV) erhalten. Auch hier erfolgt die Acetolyse also vornehmlich unter Inversion. Die Einführung der Δ^4 -Doppelbindung macht die 3-Methoxygruppe noch labiler. Aus 3 β -Methoxy- Δ^4 -cholesten²³⁾ (XVII) wurde weitgehend $\Delta^{3,5}$ -Cholestadien (XVIII) erhalten, daneben entstanden ca. 10 % 3 β -Acetoxy- (XIX) und 1 % 3 α -Acetoxy- Δ^4 -cholesten (XX). Aus dem 3 α -Epimeren²³⁾ XXI entsteht praktisch ausschließlich XVIII; 3 β -Acetoxy- Δ^4 -cholesten (XIX) konnte gerade noch dünnstschichtchromatographisch nachgewiesen werden. Cholesterinmethylläther (XI) ist unter den gleichen Bedingungen völlig stabil. Offenbar ist der Äthersauerstoff in dieser Verbindung sehr viel weniger basisch, denn in Gegenwart von SnCl_4 oder HClO_4 (anstelle von KHSO_4) tritt glatte Acetolyse zum Cholesterylacetat (XXII) ein. Diese Bedingungen sind für



die Bildung von Acetyliumionen besonders günstig¹⁹⁾. Das Dien XVIII sowie Isocholesterinacetat entstehen hierbei praktisch nicht. Dies spricht somit für eine $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion, da ein intermediär auftretendes Isocholesteryl-Kation²⁴⁾ Anlaß zur Bildung der 3,5-cyclo-6-Acetoxy-Verbindung gegeben hätte.

Die Ergebnisse beim Cholesterinmethylläther regten dazu an, auch in den zuvor beschriebenen Fällen *andere Acetolysebedingungen* anzuwenden. Silberperchlorat¹⁹⁾ führte mit XII weder in Eisessig noch in Acetanhydrid zur Umsetzung. Acetylchlorid in den gleichen Lösungsmitteln bewirkte nur Zersetzung, in Nitromethan¹⁹⁾ entstand mit mehr als 50-proz. Ausbeute Δ^2 -5 α -Cholesten (XIII), ca. 30 % 3 β -Acetoxy- (XIV) und nur 4 % 3 α -Acetoxy-5 α -cholestan (XV). Mit SnCl_4 oder HClO_4 in Acetanhydrid erhielt man ein ähnliches Gemisch wie mit KHSO_4 als Katalysator. Die Acetolyse von 3-Methoxy-steroiden mit KHSO_4 oder SnCl_4 in Acetanhydrid verläuft also außer beim Cholesterinmethylläther zu uneinheitlich, um die Methylläthergruppe zum Schutz eines Hydroxyls anwenden zu können. Vielleicht führt die Acetolyse in Gegenwart von Lithiumhalogeniden²⁵⁾ oder BF_3 -Ätherat²⁶⁾ eher zum Ziel.

²³⁾ R. TSCHESCHE, G. SNATZKE, J. DELGADO und A. G. GONZÁLES, Liebigs Ann. Chem. **663**, 157 (1963).

²⁴⁾ E. M. KOSOWER und S. WINSTEIN, J. Amer. chem. Soc. **78**, 4354 (1956).

²⁵⁾ R. D. YOUSSEFYEH und Y. MAZUR, Tetrahedron Letters [London] **1962**, 1287. In dieser Arbeit ist auch die Literatur hierzu kurz zusammengestellt.

²⁶⁾ C. R. NARAYANAN und K. N. IYER, Tetrahedron Letters [London] **1964**, 759.

Schließlich seien noch einige *Reaktionen des Westphalen-ätheracetats IIa* erwähnt, die ausgeführt wurden, um die Lage der Doppelbindung und die Stereochemie auf chemischem Wege eindeutig zu klären. Da dies inzwischen insbesondere durch die Ergebnisse der RuO₄-Oxydation²⁷⁾ und mit Hilfe des Circular dichroismus²⁸⁾ gelungen ist, wurden weitere Versuche nicht mehr unternommen.

Das Westphalen-ätherketon XXIII, für das wesentlich verbesserte Darstellungsvorschriften angegeben werden (vgl. Lit. 3,4,29)), ließ sich mit Äthylformiat und Natriumhydrid in die 7-Hydroxymethylen-Verbindung überführen, wobei die Δ^9 -Doppelbindung von XXIII in Konjugation zur neu entstandenen C=C-Doppelbindung getreten sein dürfte. Das aus XXIII mit Perameisensäure nach PETROW³⁰⁾ zugängliche Epoxid XXVII wird die 9 α .10 α -Konfiguration besitzen, da es auch aus dem Tetroläther XXV²⁷⁾ gewonnen werden kann, für den nach den Untersuchungen von SLATES und WENDLER³¹⁾ am entsprechenden 3,6-Diketon die 9 α .10 α -Diol-Gruppierung anzunehmen ist. Oxydation von XXV mit *N*-Brom-acetamid in wäßr. tert.-Butanol³²⁾ lieferte in guter Ausbeute das Keton XXVI mit einer *cis*-Glykolgruppierung; unter den üblichen Acetolysebedingungen erfolgt Ringschluß zum Epoxid XXVII. Eine Pinakolin-Umlagerung ist nach den Ergebnissen von HENBEST und Mitarbeitern³³⁾ hier nicht zu erwarten.

Wegen der Bedeutung, die dem 6 β -Substituenten für den Mechanismus der WESTPHALEN-Umlagerung zukommt^{5,34)}, wurden die mit KHSO₄/Acetanhydrid aus 3 β -Acetoxy-6 β -methyl-5 α -cholestan-5-ol (XXVIII) und 3 β .6 α -Diacetoxy-5 α -cholestan-5-ol (XXXI) auftretenden Produkte dünnschichtchromatographisch untersucht. Nach Literaturangaben^{35,36)} soll bei XXVIII nur Dehydratisierung zum Δ^5 -En XXIX eintreten. Dies konnte bestätigt werden; die in geringer Menge gebildeten polareren Nebenprodukte geben keine TORTELLI-JAFFE-Reaktion und können daher keiner Umlagerung entstammen. Das bei der SOCl₂-Dehydratisierung³⁵⁾ entstehende Gemisch besteht nach dem NMR-Spektrum zu etwa 65% aus dem Δ^5 - und zu 35% aus dem Δ^4 -Isomeren.

DAVIS und PETROW³⁷⁾ hatten aus XXXI nur in geringer Ausbeute das Δ^4 -Dehydratisierungsprodukt XXXII isolieren können. Mit Hilfe der präparativen Schichtchro-

27) G. SNATZKE und H.-W. FEHLHABER, *Liebigs Ann. Chem.* **663**, 123 (1963).

28) G. SNATZKE und H.-W. FEHLHABER, *Tetrahedron* [London] **20**, 1243 (1964).

29) D. N. JONES und G. H. R. SUMMERS, *J. chem. Soc.* [London] **1959**, 2594.

30) B. ELLIS und V. A. PETROW, *J. chem. Soc.* [London] **1952**, 2246.

31) H. L. SLATES und N. L. WENDLER, *Experientia* [Basel] **17**, 161 (1961).

32) H. REICH und T. REICHSTEIN, *Helv. chim. Acta* **26**, 562 (1943); L. F. FIESER und S. RAJAGOPALAN, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 5530 (1950).

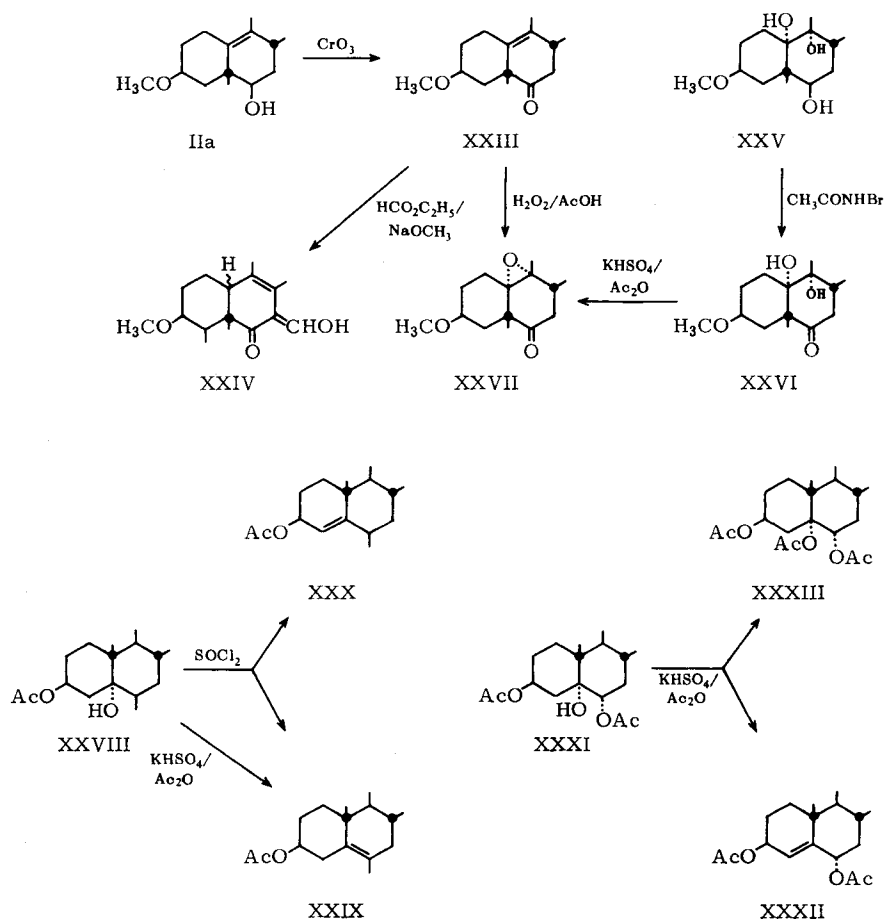
33) H. B. HENBEST, M. SMITH und A. THOMAS, *J. chem. Soc.* [London] **1958**, 3293.

34) J. S. MIHINA, *J. org. Chemistry* **27**, 2807 (1962).

35) L. F. FIESER und J. RIGAUDY, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 4660 (1951).

36) J. IRIARTE, J. N. SHOOLERY und C. DIERASSI, *J. org. Chemistry* **27**, 1139 (1962); S. JULIA und B. DECOUVELAERE, *Bull. Soc. chim. France* **1963**, 2476.

37) M. T. DAVIS und V. A. PETROW, *J. chem. Soc.* [London] **1949**, 2973.



matographie³⁸⁾ konnte XXXII jetzt als Hauptprodukt erhalten werden, daneben wurde wenig Triacetat XXXIII aufgefunden. Alle Nebenprodukte gaben wieder keine TORTELLI-JAFFE-Reaktion. Eine WESTPHALEN-Umlagerung tritt demnach weder beim 6 β -Methyl- noch beim 6 α -Acetoxy-Derivat auf.

Herrn Professor R. TSCHESCHE danke ich sehr für stete Förderung dieser Arbeit, Herrn K. SCHNEIDER für gewissenhafte Hilfe bei der Ausführung der Versuche.

³⁸⁾ H. HALPAAP, *Chemie-Ing.-Techn.* **35**, 488 (1963).

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die *Schmelzpunkte* wurden nach Kofler bestimmt, die *Elementaranalysen* von unserer analytischen Abteilung oder durch Dr. A. SCHOELLER, Kronach/Ofr., ausgeführt. — Die *IR-Spektren* wurden in CCl₄ oder CHCl₃ mit einem Perkin-Elmer-Spektrophotometer 21 oder 221 (mit Gitter-Prismen-Austauscheinheit), die *UV-Spektren* mit einem Beckman DU oder Cary-14-Spektrophotometer und die *NMR-Spektren* auf einem Varian A-60 aufgenommen. — Die *Drehungen* wurden in Chloroform mit einem Zeiß-Winkel-Polarimeter 0.01° oder dem Perkin-Elmer Polarimeter 141 vermessen; wenn nicht anders angegeben, beträgt die Konzentration 1.00 g/100 ccm. — Zur *Dünnschichtchromatographie* diente Kieselgel G, H oder HF (Merck), gearbeitet wurde nach der früher³⁹⁾ angegebenen Vorschrift. — *Übliche Aufarbeitung*: Produkt in Chloroform aufnehmen, mit verd. Schwefelsäure, NaHCO₃-Lösung und mehrmals mit Wasser waschen, Trocknen mit Na₂SO₄ und Eindampfen i. Vak. bei 50° (Bad).

*Cholesterinmethyläther*⁴⁰⁾ (XI). — Das aus 102 g *Cholesterin*, 102 g *Tosylchlorid* und 124 ccm Pyridin erhaltene rohe *Cholesterintosylat* (163 g Trockenprodukt) wird aus einer Soxhlet-hülse 2 Tage lang mit 3 l Methanol extrahiert, wobei der Methyläther langsam ausfällt. Filtration in der Kälte liefert 88.2 g, Einengen der Mutterlauge weitere 6.8 g XI. Ausbeute 90%, Schmp. 81—82° (Lit.⁴⁰⁾ 84°).

3 β -Methoxy-6 β -acetoxy-5 α -cholestan-5-ol^{3,4)} (Ib). — 1 Tl. *Cholesterinmethyläther* wurde in 10 Tln. 88-proz. *Ameisensäure* suspendiert und mit 1 Tl. 30-proz. H₂O₂ versetzt. Man hielt 2 Stdn. unter Rühren auf 40—42°, bis alles in Lösung gegangen war und ließ über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Dann wurde in NaCl-Lösung gegossen und das abfiltrierte Rohprodukt in 32 Tln. Methanol mit 1.2 Vol.-Tln. 25-proz. *Natronlauge* 15 Min. lang am siedenden Wasserbad verseift. Nach dem Erkalten wurde angesäuert und mit 20 Tln. Wasser versetzt, worauf der Trioläther Ia kristallin ausfiel. Ausbeute 97%, Schmp. 149—152°. Acetyliert wurde mit Acetanhydrid/Pyridin bei ca. 20° oder nur mit Acetanhydrid bei 100°. Zur Kristallisation löst man je 30 g in 100 ccm Dioxan, fügt 100 ccm Methanol zu und versetzt noch heiß mit 43 ccm Wasser: 19.1 g vom Schmp. 117.5—119° (Lit.^{3,4)} 120—121°).

Westphalen-Umlagerung von Ib: 19.1 g Ib wurden in 245 ccm *Acetanhydrid* heiß gelöst und bei 50—55° mit 2.55 g KHSO₄ versetzt. Die Suspension wurde unter Rühren 20 Min. bei 50—55° gehalten und dann über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Man filtrierte den Kristallbrei ab, wusch zunächst mit kaltem Methanol und dann gründlich mit Wasser: 10.2 g (56%) chromatographisch einheitliches *Westphalen-diol-3-methyläther-6-acetat* (IIb). Die Acetanhydridphase wurde mit NaCl-Lösung zersetzt und ergab nach Aufarbeiten ein gelbes, teilweise erstarrendes Öl. 4 g davon wurden an 100 g Al₂O₃ chromatographiert. Mit Petroläther wurden zunächst weitere 935 mg IIb eluiert. Die folgenden Fraktionen, die mit Petroläther und Petroläther/Benzol (9:1) eluiert wurden (2.03 g), enthielten Gemische. Petroläther/Benzol (1:1) ergab 110 mg *3 α -6 β -Diacetoxy- Δ^4 -cholesten* (IVb), danach folgten wieder Mischfraktionen (1.59 g). Wiederholte Chromatographie der Mischfraktionen lieferte auch reines *3 β -6 β -Diacetoxy- Δ^4 -cholesten* (V) und *3 β -Methoxy-6 β -acetoxy- Δ^4 -cholesten*^{3,4)} (III). Diese Produkte wurden durch Mischprobe, dünnschichtchromatographischen Vergleich und IR-Spektren mit authentischen Proben identifiziert.

³⁹⁾ R. TSCHESCHE, W. FREYTAG und G. SNATZKE, Chem. Ber. **92**, 3053 (1959).

⁴⁰⁾ Vgl. W. STOLL, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **207**, 147 (1932).

Acetolyse von 3 β -Methoxy-6 β -acetoxy- Δ^4 -cholesten (III): 1.45 g III wurden in 20 ccm *Acetanhydrid* bei 75° gelöst, mit einer Spatelspitze *KHSO₄* versetzt und unter Rühren 20 Min. bei 75° gehalten. Die zunächst farblose Lösung wurde dabei sofort gelbgrün, nach 1 Min. gelbbraun und schließlich rotbraun. Man zersetzte mit konzentrierter NaCl-Lösung und nahm in Essigester auf. Die Aufarbeitung ergab 1.43 g zähes Öl mit schwachem UV-Maximum (in Methanol) bei 234 m μ , entsprechend einem Dien-Gehalt von ca. 6%. Das Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel G, Methylenchlorid) zeigte drei Hauptflecke bei $R_F = 0.13$ (III), $R_F = 0.19$ (IVb) und $R_F = 0.26$ (V), die mit Chlorsulfonsäure blau angefärbt wurden. Zur Trennung wurde an 35 g Al_2O_3 chromatographiert. Es wurden eluiert: mit Petroläther/Benzol (3:1) 12 mg Öl, 127 mg V und 99 mg III + V; mit Petroläther/Benzol (1:1) 122 mg III + V und 219 mg III; mit Benzol 53 mg III und 254 mg III + IVb; mit Benzol/Chloroform und Chloroform 81 mg III + IVb und 139 mg IVb; mit Chloroform + 2% Methanol 23 mg IVb und 334 mg IVb + polarere (wahrscheinlich entacetylierte) Produkte. (Eine zweite Chromatographie ergab daraus noch 105 mg IVb.) Unter Abschätzung der Mischfraktionen wurden somit erhalten: 504 mg (35%) III, 515 mg (36%) IVb und 237 mg (16%) V. Zur Analyse wurde mehrmals aus Methanol umkristallisiert.

III (Ausgangsmaterial) lieferte bei alkalischer Verseifung das bekannte 3 β -Methoxy- Δ^4 -cholesten-6 β -ol, das aus Aceton in Stäbchen vom Schmp. 169–171° kristallisierte. V erwies sich als 3 β ,6 β -Diacetoxy- Δ^4 -cholesten⁴¹⁾: Schmp. 132–134°, $[\alpha]_D = -12 \pm 2^\circ$ ($c = 0.93$). Es wurde durch Mischprobe und IR-Spektrum identifiziert.

$C_{31}H_{50}O_4$ (486.7)	Ber.	C 76.50	H 10.36	Essigsäure 2.00 Mol
	Gef.	76.78	10.38	1.96 Mol

IVb vom Schmp. 105–107° und $[\alpha]_D = +124 \pm 2^\circ$ ($c = 0.98$) war nach Dünnschichtchromatogramm, IR-Spektrum und Mischprobe mit 3 α ,6 β -Diacetoxy- Δ^4 -cholesten⁷⁾ identisch.

$C_{31}H_{50}O_4$ (486.7)	Ber.	C 76.50	H 10.36	Essigsäure 2.00 Mol
	Gef.	76.35	10.47	2.15 Mol

Die Mischfraktionen aus III und IVb wurden alkalisch verseift und die Entacetylierungsprodukte an Al_2O_3 getrennt: Δ^4 -Cholesten-3 α ,6 β -diol (IVa) konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden, Rückacetylierung ergab aber wieder kristallines IVb. — 3 β ,6 β -Diacetoxy- Δ^4 -cholesten (V) wurde unter den Bedingungen der Acetolyse nicht verändert.

5 α -Cholestan-3 α ,5,6 β -triol (VIa). — Die Suspension von 400 mg *Epicholesterin*⁴²⁾ in 4 ccm 88-proz. Ameisensäure wurde 5 Min. auf 80° erwärmt, auf 40° gebracht, mit 0.5 ccm 30-proz. H_2O_2 versetzt und unter Rühren 1 Stde. bei 40° gehalten. Man ließ die fast klare Lösung über Nacht bei Raumtemperatur stehen, zersetzte dann mit Wasser und kochte das ausgefallene Rohprodukt mit 0.4 ccm 25-proz. Natronlauge in 12 ccm Methanol 10 Min. unter Rückfluß. Die Aufarbeitung lieferte 436 mg amorphes VIa, $[\alpha]_D^{20} = +3 \pm 2^\circ$. Die Acetylierung ergab das 3,6-Diacetat VIb: Schmp. 92° (aus Methanol), $[\alpha]_D^{25} = -44 \pm 2^\circ$ (Lit.^{7,10)}: Schmp. 86–88°, $[\alpha]_D = -43.9^\circ$.

$C_{31}H_{52}O_5$ (504.7)	Ber.	C 73.76	H 10.38	Gef. C 73.75 H 10.33
---------------------------	------	---------	---------	----------------------

41) V. A. PETROW, O. ROSENHEIM und W. W. STARLING, J. chem. Soc. [London] 1938, 677.

42) L. F. FIESER, J. Amer. chem. Soc. 75, 4377 (1953).

6 β -Acetoxy-5 α -cholestan-3 α ,5-diol (VIc). — 159 mg *Diacetat VIb* in 30 ccm Äthanol wurden mit 3.55 ccm 0.1 *n* NaOH versetzt und über Nacht bei ca. 20° stehengelassen. Die Aufarbeitung mit Essigester lieferte 126 mg Rohprodukt. Aus Aceton/Wasser dünne Blättchen vom Schmp. 180–182° (nach Sintern ab 178°), aus Essigester sternförmig angeordnete Balken vom Schmp. 183°. $[\alpha]_D^{25} = -28 \pm 2^\circ$ (Lit. 7,10); Schmp. 177–178°, $[\alpha]_D = -28.8^\circ$. — *IR-Spektrum*: Banden bei 3610, 3480 (OH), 1251 cm^{-1} (C–O–C). Schwache Bande bei 1178 cm^{-1} .

$\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_4$ (462.7) Ber. C 75.28 H 10.89 Gef. C 75.56 H 10.78

3 α -Acetoxy-5 α -cholestan wurde unter gleichen Bedingungen nicht verändert; dünnsschicht-chromatographisch waren nur Spuren von 5 α -Cholestan-3 α -ol nachweisbar.

Cyclisches Sulfid VII. — 400 mg *VIc* in 50 ccm Pyridin wurden bei 0° innerhalb von 10 Min. mit 120 mg SOCl_2 in 20 ccm Pyridin versetzt. Man ließ 10 Min. bei Raumtemperatur stehen, zersetzte mit Wasser und arbeitete auf: 392 mg Rohprodukt, das noch Ausgangsmaterial enthielt. Nach Trennung an einer Kieselgel HF_{254} -Platte mit Isopropyläther als Laufmittel (Mehrfachentwicklung³⁸) erhielt man 155 mg des cyclischen Sulfids, das aus Methanol kristallisierte: Schmp. 134–135°, $[\alpha]_D^{20} = +22.0 \pm 1^\circ$. — *IR-Spektrum* (CCl_4): keine OH-Bande, 1743, 1369 und 1230 (Acetylgruppe), 1196 cm^{-1} (–O–SO–O– im 6-Ring: 1182–1192 cm^{-1})¹².

$\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{S}$ (508.7) Ber. S 6.29 Gef. S 6.11

Die Verseifung mit wäßrig-äthanolischer Kalilauge und Nachacetylierung führte zum Trioldiacetat VIb.

3 α -Acetoxy-5 α -cholestan-5,6 β -diol (VIId). — 500 mg *VIIIb*¹³ in 20 ccm 80-proz. Dioxan wurden mit 75 mg NaBH_4 versetzt. Man rührte 20 Min. bei Raumtemperatur, fällte mit Wasser aus und erhielt nach dem Trocknen 472 mg Rohprodukt, das an Kieselgel chromatographiert wurde: 178 mg Ausgangsmaterial und 280 mg VIId (gallertartig), $[\alpha]_D^{20} = -20.0 \pm 1^\circ$. — *IR-Spektrum*: Banden bei 3620, 3580 (OH), 1262, 1232 cm^{-1} (C–O–C); relativ starke Bande bei 1178 cm^{-1} .

Das eingesetzte VIIIb wurde durch Chromatographie an SiO_2 gereinigt. An Al_2O_3 wird VIIIb zu VIIIa (Schmp. 196°, aus Äthanol/Petroläther) verseift (Ber. C 77.46 H 11.08; Gef. C 77.40 H 10.83).

3 α -Acetoxy-5,6 α -oxido-5 α -cholestan (IXb). — 100 mg *VIId* in 10 ccm Pyridin wurden bei 0° mit 3 Tropfen SOCl_2 + 1 ccm Pyridin versetzt. Man hielt 1/2 Stde. bei Raumtemperatur, zersetzte mit Wasser und arbeitete auf: 92 mg IXb, Kristalle vom Schmp. 111° (aus Methanol), $[\alpha]_D^{20} = -31.0 \pm 1^\circ$. — *IR-Spektrum* (CCl_4): keine OH-Bande, 1741, 1372, 1247 (Schulter), 1233 cm^{-1} (Acetoxygruppe).

Verseifung durch 15 Min. Kochen mit 10-proz. wäßr.-äthanol. Kalilauge ergab nach Kristallisation aus Methanol das bei 142° schmelzende IXa. $[\alpha]_D^{20} = -22.5 \pm 1^\circ$. $\nu(\text{OH}) = 3568 \text{ cm}^{-1}$, konzentrationsunabhängig in CCl_4 und CHCl_3 . — *NMR-Spektrum* (CDCl_3): breites Multiplett um $\tau = 5.9$ (β -H), Dublett bei $\tau = 7.13$ ($J_{6\beta-7\beta} = 4.0 \text{ Hz}$; 6 β -H), Singulett bei $\tau = 8.95$ (CH_3 -19), Singulett bei $\tau = 9.38$ (CH_3 -18).

$\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_3$ (418.6) Ber. C 77.46 H 11.08 Gef. C 77.40 H 10.83

Acetylierung von VIa: Das aus 302 mg Epicholesterin durch Hydroxylierung und Verseifen gewonnene rohe VIa wurde 16 Stdn. bei 15° mit 10 ccm *Pyridin* + 20 ccm *Acetan-*

hydrid acetyliert. Die Aufarbeitung lieferte ein Öl (315 mg), das an 13 g Al_2O_3 chromatographiert wurde. Benzol und Benzol/Chloroform (1:1) eluierten 159 mg *Diacetat VIb*, Chloroform 30 mg *Monoacetatgemisch*, und unter Zusatz von Methanol wurde Monoacetat und unumgesetztes Triol *VIa* eluiert. Das rohe Monoacetat besteht nach dem IR-Spektrum aus einem Gemisch von 3- und 6-Monoacetat (*VIc* und *VIe*).

3 β -Methoxy-5.6 α -oxido-5 α -cholestan (X). — 100 mg *Ia* in 30 ccm Pyridin wurden bei 0° mit 2 Tropfen SOCl_2 versetzt. Nach 10 Min. wurde mit Wasser zersetzt und aufgearbeitet: 80 mg, aus Methanol Kristalle vom Schmp. 81°; $[\alpha]_D^{20} = -52.0 \pm 1^\circ$ (Lit.⁴⁾: Schmp. 81 bis 81.5°, $[\alpha]_D^{28} = -51.5^\circ$). Mischprobe mit einem aus Cholesterinmethylläther und Perbenzoesäure gewonnenen authentischen Präparat ohne Depression.

Acetolyse von 3 β -Methoxy-5 α -cholestan (XII): a) 902 mg *XII* wurden in 45 ccm *Acetanhydrid* in der Hitze gelöst, mit 2 Spatelspitzen KHSO_4 versetzt und unter gutem Rühren 20 Min. auf 75° gehalten. Danach wurde über Nacht stark gekühlt, wobei das Reaktionsprodukt größtenteils kristallin ausfiel. Es wurde aufgearbeitet und ergab 801 mg Öl, das nach dem Dünnschichtchromatogramm *Δ^2 -5 α -Cholesten (XIII)*, *3 β - und 3 α -Acetoxy-5 α -cholestan (XIV und XV)* und Ausgangsmaterial enthält. Durch mehrfache Chromatographie an Al_2O_3 und SiO_2 mit Petroläther und Benzol gelang die Trennung des Gemischs. Die Substanzen wurden jeweils durch Schmelzpunkt, Mischprobe, Dünnschichtchromatogramm und IR-Spektrum mit authentischem Material identifiziert. Ausbeute: 169 mg (20%) *XIII*, 115 mg (12%) *XV*, 198 mg (21%) *XIV* und 309 mg (34%) Ausgangsmaterial. Ein analoger Ansatz mit 2 g ergab 29%, 16%, 17% bzw. 38% Ausbeute. — b) Mit AgClO_4 (als Pyridin-Komplex) in Eisessig oder *Acetanhydrid* trat weder bei 20° noch bei 75° (20 Min.) *Acetolyse* ein. — c) *Acetylchlorid* in *Acetanhydrid* führte bei 75°, 25° und 0° zu weitgehender Zersetzung. — d) 500 mg *XII* wurden in möglichst wenig Nitromethan gelöst, mit 100 mg *Acetylchlorid* versetzt und 20 Min. auf 75° erhitzt. Danach wurde in der Kälte mit NaHCO_3 -Lösung zersetzt und aufgearbeitet. Die Chromatographie des Rohprodukts (482 mg Öl) an 50 g Kieselgel mit Benzol ergab 260 mg (56%) *Δ^2 -5 α -Cholesten (XIII)*, 20 mg (4%) *3 α -Acetoxy-5 α -cholestan (XV)*, 144 mg (27%) *3 β -Acetoxy-5 α -cholestan (XIV)* und 46 mg (9%) Ausgangsmaterial. Zusatz von HClO_4 oder Silberperchlorat-Pyridin-Komplex in katalytischen Mengen führte zu Zersetzung. — e) 100 mg *XII* wurden in 15 ccm *Acetanhydrid* gelöst, mit 1 Tropfen SnCl_4 versetzt und 20 Min. bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach wurde mit Wasser zersetzt, aufgearbeitet und an Al_2O_3 chromatographiert. Es wurden 22 mg (24%) *XIII*, 34 mg (32%) *XV*, 31 mg (29%) *XIV* und 24 mg (22%) polarere Substanzen erhalten, die sich zum Teil als 5 α -Cholestan-3 β -ol identifizieren ließen. Ausgangsmaterial war auch dünn-schichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar. — f) 500 mg *XII* wurden in 30 ccm *Acetanhydrid* suspendiert und unter Rühren mit 10 Tropfen 6-proz. HClO_4 (in *Acetanhydrid*) versetzt. Nach 5 Min. war alles in Lösung gegangen, nach weiteren 15 Min. wurde mit Wasser zersetzt und aufgearbeitet: 516 mg Rohprodukt. Durch Filtration in Chloroform über eine kleine Kieselgelsäule ließen sich polarere Anteile abtrennen; mehrfaches Chromatographieren an Al_2O_3 ergab 108 mg (23%) *XIII*, 184 mg (35%) *XV* und 204 mg (38%) *XIV*.

Acetolyse von 3 α -Methoxy-5 α -cholestan (XVI): 200 mg *XVI* wurden in 20 ccm *Acetanhydrid* gelöst, mit einer Spatelspitze KHSO_4 versetzt und 20 Min. auf 75° gehalten. Aufarbeitung und Chromatographie wie beim 3 β -Epimeren. Es wurden dabei erhalten: 90% *Δ^2 -5 α -*

Cholesten (XIII), 2% *3 α -Acetoxy-5 α -cholestan* (XV) und 8% *3 β -Acetoxy-5 α -cholestan* (XIV). Ausgangsmaterial konnte dünn-schichtchromatographisch nur in Spuren nachgewiesen werden.

Acetolyse von 3 β -Methoxy- Δ^4 -cholesten (XVII): 300 mg XVII wurden in 45 ccm *Acetanhydrid* mit *KHSO₄* wie voranstehend acetolysiert. Das Rohprodukt (307 mg) zeigte im Dünnschichtchromatogramm im wesentlichen den Fleck des $\Delta^{3.5}$ -Diens XVIII. Chromatographie an 30 g Kieselgel mit Petroläther lieferte 267 mg $\Delta^{3.5}$ -Dien XVIII und 32 mg *Acetatgemisch*. Ausgangsmaterial war nicht nachweisbar. Erneute Chromatographie des Acetatgemisches lieferte 20 mg *3 β -Acetoxy- Δ^4 -cholesten* (XIX), in den verbleibenden Mischfraktionen war die *3 α -Acetoxy-Verbindung* XX nach dem Dünnschichtchromatogramm zu etwa 20% enthalten. Das Dien XVIII zeigte einen Schmp. von 80°, $[\alpha]_D^{25} = -119 \pm 2^\circ$ und das typische Triplett im UV bei 227, 234 und 242 m μ . Es wurde durch Mischprobe und Vergleich der IR-Spektren mit $\Delta^{3.5}$ -Cholestadien identifiziert.

Acetolyse von 3 α -Methoxy- Δ^4 -cholesten (XXI): 198 mg XXI wurden wie oben in 35 ccm *Acetanhydrid* acetolysiert. Beim Verreiben des Rohproduktes (196 mg) mit Methanol kristallisierten 168 mg $\Delta^{3.5}$ -Cholestadien (XVIII). Die Mutterlauge (28 mg) enthielt neben dem Dien XVIII nur eine Spur *3 β -Acetoxy- Δ^4 -cholesten* (XIX).

Acetolyse von Cholesterin-methyläther (XI): a) 600 mg XI wurden in 20 ccm *Acetanhydrid* wie oben mit *KHSO₄* behandelt. Beim starken Kühlen der Reaktionslösung fielen 588 mg (98%) reines Ausgangsmaterial aus. — b) 100 mg XI wurden in 15 ccm *Acetanhydrid* suspendiert, mit 1 Tropfen *SnCl₄* versetzt und 20 Min. bei Raumtemperatur gerührt, wobei alles in Lösung ging. Nach Zersetzung mit Eis wurde aufgearbeitet und an *Al₂O₃* chromatographiert. Petroläther und Benzol eluierten ca. 70% d. Th. *Cholesterinacetat* (XXII) vom Schmp. und Mischschmp. 112°. Nach dem UV-Spektrum war im Rohprodukt weniger als 1% Dien XVIII enthalten.

3 β -Methoxy-19-nor-5 β -methyl- Δ^9 -cholesten-6-on (XXIII). — a) Aus *Ila* nach Lit.³⁾; nach Chromatographie an *Al₂O₃* 58% d. Th. vom Schmp. 64.5–66°. — b) 607 mg *Ila* in 6 ccm Pyridin wurden mit einer Suspension von 615 mg *CrO₃* in 6 ccm Pyridin versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach wurde mit Wasser verrieben und 3mal mit Essigester extrahiert, wobei die wäßrige Phase nach der ersten Extraktion schwach angesäuert wurde (mit 2 n *H₂SO₄*). Die vereinigten Essigesterextrakte wurden über Hyflo-Supercel klar filtriert und aufgearbeitet (600 mg). Das Rohprodukt wurde an 30 g *Al₂O₃* chromatographiert: mit Petroläther/Benzol (1:1) eluierte man 524 mg (87%) des 6-Ketons XXIII, der Rest bestand aus polareren Zersetzungsprodukten. — c) Das aus 4.23 g *Ilb* durch alkalische Verseifung erhaltene rohe *Ila* wurde in 60 ccm Dimethylformamid mit 5 g *CrO₃* und 0.2 ccm konz. Schwefelsäure versetzt. Da nach etwa 2 Min. eine dicke Suspension entstand, wurden weitere 40 ccm Dimethylformamid zugesetzt. Man ließ 20 Stdn. bei Raumtemperatur stehen und arbeitete mit Äther wie beschrieben⁴³⁾ auf: 4.23 g (90%) farbloses Öl, das nach Animpfen durchkristallisierte und mit dem nach a) oder b) dargestellten XXIII identisch war.

3 β -Methoxy-7-hydroxymethylen-19-nor-5 β -methyl- Δ^8 -cholesten-6-on (XXIV). — Eine Suspension von 1 g *NaOCH₃* in 30 ccm absol. Benzol + 4.5 ccm über *K₂CO₃* getrocknetem *Ameisensäureäthylester* wurde unter *N₂* mit einem Vibromischer gerührt. Nach 1 Stde. wurde eine Lösung von 523 mg XXIII in 20 ccm absol. Benzol zugetropft (Gelbfärbung). Es wurde

⁴³⁾ G. SNATZKE, Chem. Ber. **94**, 729 (1961).

48 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt, dann in NaCl-Lösung gegossen, mit 2 *n* H₂SO₄ eben angesäuert und nach Abtrennen der Benzolschicht mehrmals mit Benzol extrahiert. Den vereinigten Benzolphasen ließen sich mit 1 *n* KOH 23 mg saure Anteile entziehen; der Neutralteil (491 mg, Öl) gab eine positive FeCl₃-Reaktion. Aus Aceton/Wasser wurden Kristalle erhalten, die aus Isopropylalkohol/Wasser und dann aus Hexan (unter Zusatz von etwas Tierkohle) Nadelbüschel vom Schmp. 100–100.5° ergaben. $[\alpha]_D^{25} = +138 \pm 2^\circ$. — UV-Spektrum: $\lambda_{\max} = 296 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3.79$) (in Äthanol) bzw. $\lambda_{\max} = 322 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4.20$) (in 0.05 *n* NaOH in 50-proz. Äthanol).

C₂₉H₄₆O₃ (442.7) Ber. C 78.68 H 10.47 Gef. C 78.45 H 10.49

3β-Methoxy-19-nor-5β-methyl-9α,10α-diol-6-on (XXVI). — 1.27 g XXV wurden in 70 ccm tert.-Butanol + 12 ccm Wasser mit 578 mg *N*-Brom-acetamid 30 Stdn. bei 18° stehengelassen. Nach Zersetzung mit NaCl-Lösung wurde mit Essigester aufgearbeitet. Das Rohprodukt ergab aus Methanol bzw. Aceton/Wasser 1.07 g (84%) 6-Keton XXVI. Schmp. 193–197.5°, $[\alpha]_D^{25} = -28 \pm 2^\circ$.

C₂₈H₄₈O₄ (446.7) Ber. C 74.95 H 10.78 Gef. C 74.83 H 10.66

Die Oxydation mit CrO₃ in Eisessig oder Pyridin sowie mit *N*-Brom-acetamid in Methanol/Wasser oder Acetamid/Wasser ergab geringere Ausbeute.

3β-Methoxy-9α,10α-oxido-19-nor-5β-methyl-cholestan-6-on (XXVII). — 470 mg 9,10-Glykol XXVI wurden in 10 ccm Acetanhydrid gelöst und mit 123 mg KHSO₄ versetzt. Man erhitzte 30 Min. auf 100° und zersetzte mit NaCl-Lösung. Das teilweise kristalline Rohprodukt (446 mg) ergab aus Aceton/Wasser 386 mg Kristalle, die an Al₂O₃ mit Petroläther und Benzol chromatographiert wurden. Schmp. 92–93.5° (aus Methanol), $[\alpha]_D^{25} = -9 \pm 2^\circ$. Das Produkt war nach Mischprobe und IR-Spektrum identisch mit einer authent. Probe³⁰.

C₂₈H₄₆O₃ (430.7) Ber. C 78.09 H 10.77 Gef. C 78.22 H 10.71

Wasserabspaltung aus 3β-Acetoxy-6β-methyl-5α-cholestan-5-ol (XXVIII): a) Mit KHSO₄/Acetanhydrid^{35,36}: 300 mg XXVIII wurden in 30 ccm Acetanhydrid mit einer Spatelspitze KHSO₄ versetzt und 20 Min. bei 75° gehalten. Nach Aufarbeiten wurden 297 mg Rohprodukt, aus Methanol 201 mg Kristalle vom Schmp. 116° erhalten. Aus der Mutterlauge ließen sich durch präparative Plattenchromatographie an Kieselgel HF₂₅₆ noch weitere 81 mg vom Schmp. 115° gewinnen. Es handelt sich um das bekannte^{35,36} 3β-Acetoxy-6-methyl-Δ⁵-cholesten (XXIX). — b) Mit SOCl₂³⁵: 100 mg XXVIII wurden in 30 ccm Pyridin bei 0° mit 5 Tropfen eines Gemisches von SOCl₂/Pyridin (1:1) versetzt. Nach 15 Min. bei Raumtemperatur wurde mit Wasser zersetzt und aufgearbeitet: 80 mg Öl, das nach dem Integral des NMR-Signals des olefinischen Protons an C-4 zu ca. 65% aus dem Δ⁵-Produkt XXIX und zu ca. 35% aus dessen Δ⁴-Isomeren XXX bestand. Durch Verreiben mit Methanol ließ sich XXIX in Kristallen gewinnen, das mit dem unter a) erhaltenen identisch war. Das in den Mutterlauge angereicherte XXX konnte nicht rein isoliert werden.

Dehydratisierung³⁷ von 3β,6α-Diacetoxy-5α-cholestan-5-ol (XXXI): 500 mg XXXI wurden in 50 ccm Acetanhydrid in der Hitze gelöst, mit einer Spatelspitze KHSO₄ versetzt und 20 Min. bei 75° gehalten. Das nach Aufarbeiten erhaltene Rohprodukt konnte an Kieselgel H-Platten mit Benzol in 4 Fraktionen aufgetrennt werden. Die unpolare Mittelfraktion ergab aus Äthanol 452 mg Kristalle vom Schmp. 162–163°, $[\alpha]_D^{20} = +26.5 \pm 1^\circ$, deren Misch-

schmelzpunkt keine Depression mit nach PRELOG und TAGMANN⁴⁴⁾ dargestelltem 3 β .6 α -Diacetoxy- Δ^4 -cholesten (XXXII) zeigte. Die polarere Mittelfraktion (27 mg, Öl) war nach IR-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm identisch mit dem mittels Acetanhydrid/Toluolsulfonsäure aus XXXI zugänglichen *Triacetat* XXXII. $[\alpha]_D^{20} = +15.4 \pm 1^\circ$. — IR-Spektrum (CCl₄): keine OH-Bande, 1738, 1360, 1240 cm⁻¹ (Acetat). — NMR-Spektrum (CDCl₃): Singulets bei $\tau = 7.91$, 7.94 und 8.00 (3 Acetoxy-Gruppen), 8.91 (CH₃-19) und 9.33 (CH₃-18).

44) V. PRELOG und E. TAGMANN, *Helv. chim. Acta* **27**, 1867 (1944).

[219/64]

GASCHROMATOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNG DER RING-FORMEN IN LÖSUNGEN VON MONOSACCHARIDEN

VON ERNST BAYER und RUDI WIDDER

Herrn Professor Dr. Eugen Müller zum 60. Geburtstag gewidmet

Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen

Eingegangen am 4. Dezember 1964

Durch Glykosidierung, anschließende Permethylierung und gaschromatographische Trennung sind die in Lösungen von D-Arabinose, D-Galaktose, D-Glucose und D-Fructose vorliegenden Ringformen sowie deren α - und β -Isomere bestimmt worden. Mittels präparativer Gaschromatographie können einzelne Isomere aus solchen Gemischen bequem dargestellt werden. — Die durch direkte Permethylierung gewonnenen Gemische enthalten im Falle der D-Galaktose die siebengliedrige Septanoseform in erheblichen Mengen.

E. FISCHER¹⁾ hat am Beispiel der Glucose gezeigt, daß aus Zuckern mit Methanol/HCl je nach der HCl-Konzentration und Temperatur verschiedene Methylglykoside gebildet werden. Diese Reaktion wird seither allgemein zur Gewinnung von α - und β -Methylpyranosiden herangezogen. Für reine α - bzw. β -Furanoside müssen dagegen auch heute noch Umwege eingeschlagen werden, die über viele Zwischenstufen verlaufen²⁾. Eine breitere Nutzung des FISCHERSchen Befundes stößt vor allem deswegen auf Schwierigkeiten, weil gute analytische Methoden zur Untersuchung des Gehaltes der einzelnen Isomeren fehlen und die präparative Trennung schwierig ist. Daran hat offenbar die Flüssigkeits-Chromatographie prinzipiell nichts ändern können³⁾.

1) E. FISCHER, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **26**, 2400 (1893); **47**, 1980 (1914).

2) Vgl. F. MICHEEL, *Chemie der Zucker und Polysaccharide*, 2. Aufl., Akad. Verlagsges. Geest und Portig, Leipzig 1956.

3) I. AUGESTAD und E. BERNER, *Acta chem. scand.* **8**, 251 (1954); vgl. auch D. F. MOWERY und G. R. FERRANTE, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 4103 (1954).