

Der dipolar aprotisch-protische Lösungsmittelleffekt bei der nucleophilen Substitution des Cholesterylsylats

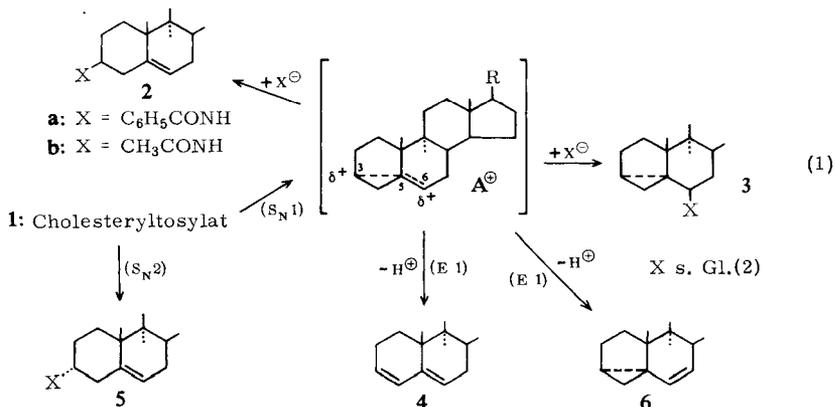
von Alfred Bertho

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

Eingegangen am 18. August 1967

Die nucleophile Substitution des Cholesterylsylats (**1**) durch die Nucleophile N_3^\ominus , SCN^\ominus , Br^\ominus , J^\ominus und Dimethylamin in protischen und aprotischen Medien wird untersucht. Der aprotisch-protische Effekt wird bei N_3^\ominus und SCN^\ominus beobachtet; er ist bei Dimethylamin wahrscheinlich, fehlt aber bei Br^\ominus und J^\ominus . — Unter den Nebenprodukten der Substitution finden sich Steroid-Verbindungen (Tab. 1–5), die zum Teil in neuen Bildungsweisen entstanden sind. — Die Ergebnisse werden mit Angaben über die Solvatisierbarkeit von Anionen und das Solvatisierungsvermögen aprotischer Lösungsmittel gegenüber Kationen verglichen.

Gestützt auf zahlreiche experimentelle Ergebnisse formulierte *Shopee*¹⁾ das folgende Schema für die Substitution an 3 β -substituierten Δ^5 -Steroiden **1** durch nucleophile Reagentien:



1) 1a) J. H. Pierce, H. C. Richards, C. W. Shoppee, R. J. Stephenson und G. H. R. Summers, J. chem. Soc. [London] 1955, 694. — 1b) 3 α ,5-Cyclo- Δ^6 -steroid (**6**) ist im Shoppeeschen Schema nicht aufgeführt; s. hierzu S. 161.

Schwache Nucleophilität des eintretenden Substituenten vorausgesetzt, wird aus **1** in monomolekularer Heterolyse (S_N1) das von *Winstein*²⁾ postulierte, durch Einbeziehung der π -Elektronen der Δ^5 -Doppelbindung infolge Homoallyl-Verteilung resonanzstabilisierte Carbonium-Ion A^\oplus gebildet. Es vermag in dreierlei Weise weiter zu reagieren: a) Anlagerung des Nucleophilen unter Beibehaltung der Konfiguration an C-3 zum 3β -substit. Δ^5 -Steroid **2**; b) Vereinigung mit dem Nucleophilen bei Umlagerung und Inversion an C-3 zum 6β -substit. $3\alpha,5$ -Cyclosteroid **3**; c) Abspaltung eines Protons und Bildung des $3,5$ -Diens **4** (E_1 -Eliminierung)^{1b)}. Jedoch kann in Medien mit niedriger Dielektrizitätskonstante und nucleophilen Reagentien genügender Stärke die monomolekulare Heterolyse von einer bimolekularen Substitution nach S_N2 , bei der eine Walden-Umkehr am C-3 einsetzt, begleitet oder weit überlagert sein und das 3α -substit. Δ^5 -Steroid **5** entstehen.

Bei dieser Konzeption¹⁾ wird dem Reaktionsmedium eine wesentliche Bedeutung eingeräumt, obwohl bei den meisten der zugrundegelegten Versuche Lösungsmittel und Nucleophil identisch waren. Bei den Umsetzungen von 3β -Hydroxy- Δ^5 -steroid-tosylaten und 3β -Chlor- Δ^5 -steroiden in primären oder sekundären aliphatischen Basen wie Methylamin (ϵ^*) = 9.4), Dimethylamin (ϵ = 5.3), Benzylamin (ϵ = 4.6) sowie flüssigem Ammoniak (ϵ = 16.9) in Abwesenheit von Verdünnungsmitteln war die Bildung der α -Formen nach S_N2 nicht durchweg zu beobachten: Ausschließlich wurde die α -Form bei der Umsetzung von 3β -Hydroxy-pregnen- Δ^5 -tosylat mit Dimethylamin^{3,4)} gebildet, wohingegen das entsprechende Cholesten-Derivat α -, β -, und $3,5$ -Cyclo-Form lieferte³⁻⁵⁾.

Die von *Shoppee* und *Stephenson*⁶⁾ beschriebene Umsetzung von **1** mit Malonat-Ion in Toluol (ϵ = 2.4) bleibt, was das Reaktionsmedium anbelangt, ein Einzelfall.

Seitdem sind zahlreiche Befunde erbracht worden, die nicht mehr im Einklang mit Shoppees Vorstellungen über den Lösungsmiteleinfluß stehen. Es lag vor allem nahe, *aprotische* Lösungsmittel wie Dimethylacetamid (DMA), Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO) und Tetrahydrothiophendioxid (Sulfolan) mit Dielektrizitätskonstanten von ca. 37–49 bei solchen Umsetzungen heranzuziehen. Aus den Ergebnissen geht allerdings nicht eindeutig hervor, ob jene Lösungsmittel S_N1 -Reaktionen verzögern, S_N2 -Reaktionen aber begünstigen.

Corey und *Hertler*⁷⁾ berufen sich auf unveröffentlichte Untersuchungen von D. N. Jones und stellen fest, daß DMF die Entstehung des resonanzstabilisierten Carbonium-Ions und

*) Die ϵ -Werte sind dem Handbook of Chemistry and Physics, 46. Aufl., S. E 49, der Wert für Benzylamin dem *D'Ans-Lax*, Taschenbuch für Chemiker und Physiker, 2. Aufl., S. 1245, Springer-Verlag, Berlin 1949, entnommen.

2) ^{2a)} *S. Winstein* und *R. Adams*, J. Amer. chem. Soc. **70**, 838 (1948). — ^{2b)} *E. M. Kosower* und *S. Winstein*, ebenda **78**, 4347 (1956).

3) *R. D. Haworth*, *J. McKenna* und *R. G. Powell*, J. chem. Soc. [London] **1953**, 1110.

4) *R. D. Haworth*, *L. H. Lunts* und *J. McKenna*, J. chem. Soc. [London] **1955**, 986; **1956**, 3749.

5) *F. Šorm*, *L. Labler* und *V. Cerny*, Chem. Listy **47**, 418 (1953) [C. A. **49**, 356 (1955)].

6) *C. W. Shoppee* und *R. J. Stephenson*, J. chem. Soc. [London] **1954**, 2230.

7) *E. J. Corey* und *W. R. Hertler*, J. Amer. chem. Soc. **81**, 5209 (1959).

damit die Dimethylaminolyse zum 3β -Amin begünstigt. Demgemäß bildet das 3β -Tosylat, mit 5proz. Ausbeute 3β -Dimethylamino-20 α -formamido-pregnen-(5). Aus einer späteren Untersuchung^{8a)}, bei der Cholesteryltoisylat (1) mit Natriumazid in DMSO umgesetzt wurde, geht hervor, daß die nach dem sogenannten i-Steroidmechanismus gebildeten Produkte (3β -Form, 6β -substit. 3.5-Cyclo-Form und 3.5-Dien) insgesamt die Ausbeute an α -Form übersteigen. *Bertho* und *von Tessin*⁹⁾ setzten die Tosylate von 3β -Hydroxy-pregnen-(5) und von Cholesterin mit Dimethylamin bzw. Diäthylamin mit und ohne Zusatz von DMF um; bei Zusatz von DMF war eine Zunahme der S_N1 -Reaktion zu verzeichnen, während die nach S_N2 verlaufende Substitution zur α -Form nicht oder nur unwesentlich beeinflußt wurde.

Goutarel und Mitarbeiter^{10,11)} finden dagegen, daß bei der Umsetzung von 3β -Tosyloxy- Δ^5 -steroiden mit Natrium- bzw. Lithiumazid in wasserfreiem DMSO oder DMF der ionische S_N1 -Mechanismus vollständig durch die S_N2 -Reaktion verdrängt wird, erklären aber später¹²⁾, daß sie einmal auch β - und Cyclo-Form isolieren konnten. *Labler*, *Hora* und *Cerny*^{13a)} beobachteten bei Versuchen mit Azid in Gegenwart von DMSO, ebenso wie *Freiberg*^{13b)}, die Produkte der Reaktionen nach beiden Mechanismen.

Mit DMA, Sulfolan und anderen aprotischen Lösungsmitteln (Phenylcyanid, Aceton), die sich nach Ansicht von *Parker*¹⁴⁾ in ihrem Verhalten als Solventien eng an jene anschließen, fanden sich keine einschlägigen Beobachtungen.

Daß mit *protischen* Lösungsmitteln ebenfalls nicht immer der zu erwartende einheitliche Reaktionsablauf im Sinne einer S_N1 -Reaktion zustandekommt, ist bemerkenswert.

Pierce, *Shoppee* und *Summers*¹⁵⁾ haben aus Cholesteryltoisylat und 33proz. äthanol. Methylamin die Bildung aller drei Formen mit Bevorzugung der α -Form nachgewiesen. Andererseits entstand bei der Umsetzung von 3β -Brom-cholesten-(5) mit Kaliumcyanid im protischen Diäthylenglykol nur 3β -Cyan-cholesten-(5)¹⁶⁾. Schließlich erhielten *Barton* und *Morgan jr.*¹⁷⁾ aus Cholesteryltoisylat und aus Di-tosyloxy- 3β -20 β -pregnen-(5) mit Lithiumazid in Methanol nur 3β -Azide. *Goutarel*¹¹⁾ konnte bei der Umsetzung von Tosyloxy- 3β -oximino-20-pregnen-(5) mit Lithiumazid in Methanol nur die β - und die Cyclo-Form des Azids isolieren.

8) 8a) *D. N. Jones*, Chem. and Ind. **1962**, 179. — 8b) *D. N. Jones* und *M. A. Saeed*, J. chem. Soc. [London] **1963**, 4657.

9) *A. Bertho* und *I. von Tessin*, Liebigs Ann. Chem. **663**, 135 (1963).

10) *M.-M. Janot*, *A. Cavé* und *R. Goutarel*, Bull. Soc. chim. France **1959**, 896.

11) *R. Goutarel*, *A. Cavé*, *L. Tan* und *M. Leboeuf*, Bull. Soc. chim. France **1962**, 646.

12) *F.-X. Jarreau*, *Cl. Monneret*, *Q. Khuong-Huu* und *R. Goutarel*, Bull. Soc. chim. France **1964**, 2155.

13) 13a) *L. Labler*, *J. Hora* und *V. Cerny*, Collect. czechoslov. chem. Commun. **28**, 1584 (1963). —

13b) *L. A. Freiberg*, J. org. Chemistry **30**, 2476 (1965).

14) 14a) *A. J. Parker*, Quart. Rev. (chem. Soc., London) **16**, 163 (1962). — 14b) *A. J. Parker*, J. chem. Soc. [London] **1961**, 1328.

15) *J. H. Pierce*, *C. W. Shoppee* und *G. H. R. Summers*, J. chem. Soc. [London] **1955**, 690.

16) *G. Roberts*, *C. W. Shoppee* und *R. J. Stephenson*, J. chem. Soc. [London] **1954**, 2713.

17) *D. H. R. Barton* und *L. R. Morgan jr.*, Proc. chem. Soc. [London] **1961**, 206.

Auch wenn man sich der Vorstellung^{14a,18)} anschließt, daß bei bimolekularen nucleophilen Substitutionen ohne Beteiligung von Anionen (Umsetzungen mit neutralen Aminen) der Lösungsmiteleinfluß viel geringer wäre, vorausgesetzt, daß sich protisches und aprotisches Lösungsmittel in der Dielektrizitätskonstanten nicht wesentlich unterscheiden, bleiben Widersprüche.

Bedeutung der Ionensolvatation¹⁹⁾

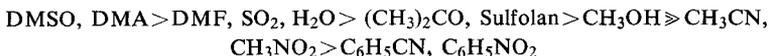
Die dielektrischen Eigenschaften von Lösungsmitteln sind nicht allein ausschlaggebend für die Geschwindigkeit einer Reaktion, sondern auch — und zwar oft entscheidend — Solvations-effekte. Protische Solventien verhalten sich als Protonendonatoren, dipolare aprotische Solventien sind Elektronendonatoren. Dies betrifft insbesondere Reaktionen, bei den Ionen beteiligt sind.

Nach den Vorstellungen von *Hughes* und *Ingold*²⁰⁾ beruht die Solvatation auf einer elektrostatischen Orientierung der Lösungsmittelmoleküle um das gelöste Teilchen durch Coulomb-Kräfte. Dieser nicht spezifischen Solvatation steht die spezifische Solvatation gegenüber, derzufolge durch Wasserstoffbrücken und Donator/Acceptor-Komplexe wesentlich stärkere Bindungen zwischen gelöstem Stoff und Solvens auftreten können^{14a,19)}. In *protischen* Solventien liegen solche starken Wasserstoffbrücken zwischen Anionen und Solvens vor. Die Solvatation nimmt hier in folgender Reihe stark ab^{14a)}:



Sie ist also am größten bei kleinen Anionen. — Bei der Solvatation der Anionen durch *dipolare aprotische* Solventien entfällt die Solvatation durch Wasserstoffbrücken. Außer der Ion/Dipol-Wechselwirkung, wie bei protischen Solventien, spielt hier die gegenseitige Polarisierbarkeit von Anion und Solvens eine Rolle, die für große Anionen am größten ist. Jedenfalls sind aber *Anionen* in dipolaren aprotischen Medien viel weniger solvatisiert und somit weitaus reaktionsfähiger als in protischen²¹⁾. Die Unterschiede in der spezifischen Solvatation der verschiedenen Anionen sind dabei wesentlich geringer, und die obige Reihe gilt in etwa der umgekehrten Reihenfolge²¹⁾.

Kationen sind dagegen in hochpolaren aprotischen Solventien wie DMSO, DMA, DMF, deren Sauerstoff mit einer negativen Ladung versehen ist und als Donor-Atom fungiert, stark solvatisiert. Wenn ihre Solvatation in den Elektronendonator-Lösungsmitteln gemäß der Reihe



abnimmt, lassen sich nach *Parker*^{14a)} verschiedene Beobachtungen erklären, die mit der Kationen-Solvatisierung zusammenhängen. Die Solvatation der Alkalimetall-Ionen K^\oplus , Na^\oplus und Li^\oplus in DMSO und DMF ist experimentell belegt^{14a)}, doch sind im weniger dissozi-

18) *A. J. Parker*, *J. chem. Soc. [London]* **1961**, 4398.

19) Zusammenfassende Darstellungen bei *A. J. Parker*^{14a)} und *B. Tchoubar*, *Bull. Soc. chim. France* **1964**, 2069.

20) Vgl. *C. K. Ingold*, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, S. 345, Cornell University, New York 1953.

21) *J. Miller* und *A. J. Parker*, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 117 (1961).

ierenden aprotischen Aceton ($\epsilon = 20-21$) Lithium-Salze weitgehend als Ionenpaare gelöst. Diese spezifische Solvation der Kationen, die zur Bildung von Komplexen (Solvaten) führt, hat zur Folge, daß zwischen diesen und nicht oder nur wenig solvatisierten Anionen eine wesentlich verminderte elektrostatische Anziehung besteht. Die hohe Dielektrizitätskonstante des aprotischen Solvens fördert diesen Zustand. Damit wird die hohe nucleophile Reaktivität der Anionen in aprotischen Medien verständlich.

Wirkung der Solvation

S_N1 -Reaktionen finden gewöhnlich in Hydroxyl-haltigen, protischen Lösungsmitteln statt. Dagegen erwiesen sich dipolare aprotische Solventien, wie DMSO und DMF, mit hoher Dielektrizitätskonstante und hohem Dipolmoment als wenig geeignet. In Nitromethan und Nitrobenzol bewirken Zusätze von Alkoholen oder Phenolen eine *katalytische Beschleunigung* der S_N1 -Reaktionen. Diese katalytische Wirkung hydroxylierter Verbindungen auf monomolekulare Reaktionen steigt mit ihrer Fähigkeit, mit einem Elektronendonator-System eine Wasserstoffbrücke zu bilden, d. h. mit ihrer Acidität^{22, 23}). Die Solvation durch Wasserstoffbrücken der Anionen begünstigt also S_N1 -Reaktionen, verzögert aber S_N2 -Reaktionen, wie z. B. Versuche²⁴) in den aprotischen Lösungsmitteln Aceton und Acetonitril bei Zusatz Hydroxyl-haltiger Komponenten ergaben. Jedoch fällt im allgemeinen die Herabsetzung der Reaktionsgeschwindigkeit in diesen Lösungsmitteln ebenso wie in DMSO²⁵) oder DMF²¹) nicht stark ins Gewicht, falls die Konzentration der Hydroxyl-Komponente nur wenig größer als jene des anionischen Reaktionspartners ist. Dies erklärt sich daraus, daß die gegenüber den Anionen in großem Überschuß vorhandenen aprotischen Lösungsmittel-Moleküle, die ebenso wie jene Elektronendonatoren sind, wirksam mit den Anionen um die protische Komponente konkurrieren. Der erwähnte antikatalytische Effekt ist natürlich für eine gegebene Reaktion von der Art des Solvens abhängig. Andererseits ist die katalytische Beschleunigung von S_NAr -Reaktionen in protischen Lösungsmitteln durch Zugabe kleiner Mengen aprotischer Medien bekannt²⁶).

Die üblicherweise angenommene Reihenfolge der *nucleophilen Reaktivitäten* der Anionen in *protischen* Lösungsmitteln ist^{14a}):



Ausschlaggebend für diese Reihenfolge ist vor allem die Größe der Solvation durch Wasserstoffbrücken, die den nucleophilen Charakter des Anions verringern.

22) Ältere Literatur s. A. Streitwieser jr., Chem. Reviews **56**, 571 (1956), und zwar S. 623.

23) Y. Pocker, J. chem. Soc. [London] **1959**, 1179; **1960**, 1292.

24) E. A. S. Cavell und J. A. Speed, J. chem. Soc. [London] **1961**, 226.

25) D. J. Cram, B. Rickborn, C. A. Kingsbury und P. Haberfield, J. Amer. chem. Soc. **83**, 3687 (1961); D. J. Cram, C. A. Kingsbury und B. Rickborn, ebenda **83**, 3688 (1961).

26) Vgl. C. A. Kingsbury, J. org. Chemistry **29**, 3261 (1964).

Solvatationsenergie und Basizität gehen invers zur obigen Reihe. Bei Anionen in dissozierenden *aprotischen* Lösungsmitteln gehen dagegen Nucleophilie und Basizität parallel.

Weaver und Hutchison²⁷⁾ haben bei den Lithiumhalogeniden gezeigt, daß diese bei den Umsetzungen mit Methyltosylat in DMF als Lösungsmittel nucleophile Reaktivitäten zeigen, die invers zu den für protische Solventien angegebenen sind. In Aceton ist wegen der Ausbildung von Ionenpaaren indessen das Umgekehrte der Fall. Für die Umkehrung der nucleophilen Reaktivitäten beim Übergang von protischen zu aprotischen Lösungsmitteln finden sich weitere Hinweise. So ist z. B. nach Parker²⁸⁾ SCN^\ominus in Methanol stärker nucleophil als N_3^\ominus , während in DMF N_3^\ominus das stärkere Nucleophil ist.

Die oft außerordentliche Zunahme der Reaktionsgeschwindigkeiten von $\text{S}_{\text{N}}2$ - und $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ -Reaktionen beim Übergang von protischen zu aprotischen Lösungsmitteln, der sog. *dipolar aprotisch-protische Lösungsmittelleffekt* war nur dann beobachtet worden, wenn wenigstens einer der Reaktanten ein Anion ist¹⁸⁾. Er ist besonders groß bei aliphatischen $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionen, die in DMSO, DMF oder Sulfolan 10^5 – 10^6 mal schneller verlaufen können als in protischen Lösungsmitteln^{14a,21)}.

Die Zunahme der Reaktivität könnte möglicherweise auch darauf beruhen, daß dipolare aprotische Medien, entsprechend großen polarisierbaren Anionen, auch ausgedehnte Ladungsstrukturen, wie sie in Übergangszuständen vorliegen, besser solvatisieren als kleinere Anionen und dadurch die Energie des Übergangszustandes wesentlich erniedrigen^{14a,26)} (s. S. 158).

Nucleophile Substitution von Cholesteryl-tosylat (1)

Die zutage getretenen Diskrepanzen in den zahlreichen Einzelbeobachtungen (s. S. 156) gaben Veranlassung, sowohl in *aprotischen* als auch in *protischen* Lösungsmitteln Versuchsreihen über die nucleophile Substitution des Cholesteryl-tosylats durch eine Reihe meist anionischer Nucleophiler durchzuführen. Die besonders leichte Austauschbarkeit der Tosylatgruppe²⁹⁾ kommt diesem Vorhaben entgegen. Da die Nucleophilität in erheblichem Ausmaß eine Funktion äußerer Faktoren ist, nämlich des *Reaktionsmediums*, der *abgespaltenen Gruppe* und des *Typs des zu substituierenden C-Atoms*²⁸⁾, waren, nachdem die zuletzt genannten beiden Faktoren immer die gleichen blieben, bis zu einem gewissen Grad Vergleiche bezüglich des Einflusses aprotischer Lösungsmittel möglich. Dabei wurden auch früher nicht berücksichtigte aprotische Solventien, wie Phenylcyanid und Aceton, einbezogen, weil auch sie bei der bimolekularen nucleophilen Substitution eine Beschleunigung bewirken sollen¹⁴⁾.

Durch qualitative und quantitative Bestimmung der Reaktionsprodukte sollten Art und Ausmaß der beiden konkurrierenden Mechanismen ermittelt werden. In aprotischen Medien sollte der $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus den $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus, bei dem die Bildung des Homoallyl-

27) W. A. Weaver und J. D. Hutchison, J. Amer. chem. Soc. **86**, 261 (1964).

28) A. J. Parker, J. chem. Soc. [London] (B) **1966**, 157.

29) E. S. Gould, Mechanismus und Struktur in der organischen Chemie, S. 307ff., Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1962.

Ions der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist^{2a,b,30)}, weitgehend oder völlig überspielen. Nachdem bei Carboniumionen-Mechanismen²⁹⁾ die Geschwindigkeit der Reaktion nicht wesentlich von der Nucleophilität abhängt, kann daher in unserem Fall allgemein die Reaktionsgeschwindigkeit der S_N1 -Reaktionen in *ein und demselben Medium* bei den verschiedenen Nucleophilen als einigermaßen konstant angenommen werden. Das Ausmaß der S_N2 -Reaktionen in den aprotischen Medien, d. h. die Mengen der gebildeten α -Formen, sollte somit in den einzelnen Reihen, wenngleich verzerrt, eine Relation der einzelnen aprotischen anionischen Nucleophilitäten zueinander liefern, da nach S. 158 die anionischen Nucleophilen ihre Reaktivität weitgehend frei entfalten könnten. Nicht berücksichtigt ist hierbei die besonders bei großen Anionen hervortretende Solvation durch das aprotische Solvens, die sich geschwindigkeitsverzögernd auswirken müßte. Der Vergleich des Verhaltens *eines Anions* in den verschiedenen aprotischen Lösungsmitteln sollte den aprotisch-protischen Effekt besonders augenfällig machen.

Versuchsbedingungen und Trennung der Reaktionsprodukte

In allen Versuchen war Cholesteryltoosylat (**1**) der eine Reaktionspartner; die anderen waren $(CH_3)_2NH$, N_3^\ominus (als LiN_3), NCS^\ominus (als $KSCN$ und NH_4SCN), Br^\ominus (als KBr) und J^\ominus (als KJ und NaJ), welche als starke Nucleophile gelten. Verwendete aprotische Lösungsmittel (DMA, DMF, DMSO, Sulfolan, Aceton, Phenylcyanid) und protische, wie Monomethylformamid (MMF), Methanol (MA) oder n-Butylalkohol (BA), waren sorgfältig gereinigt worden (s. S. 168). Auf den Ausschluß von Wasser wurde besonderer Wert gelegt*).

Im Interesse einer möglichst raschen säulenchromatographischen Aufteilung wurden 5 mMol Tosylat und 10 mMol Nucleophil in 50 ccm des Reaktionsmediums angesetzt. Mit Ausnahme der Versuche mit Dimethylamin erwiesen sich 4 Stdn. bei ca. 100° als am besten geeignet, wobei Gesamtumsätze (bez. auf Cholesteryltoosylat) von ca. 60 bis $>90\%$ erzielt wurden. Lediglich in den Versuchen mit Dimethylamin im Einschlußrohr wurde 10 Stdn. bei 125° gehalten. Hier war außerdem das molare Verhältnis Tosylat/Nucleophil = 1 : 3. Versuche in Aceton oder MA erfolgten hauptsächlich in Einschlußrohren bei 100° . In Methylcyanid waren die Umsätze zu den interessierenden Verbindungen zu klein gegenüber der Bildung von Produkten (**2b**, **3b** S. 166) mit dem Lösungsmittel, selbst bei Versuchen unter Rückfluß. In anderen Fällen ging zwar ebenfalls das Solvens in Reaktionsprodukte ein, doch handelte es sich hierbei um geringe Mengen, sofern man von den Umsetzungsprodukten in den Alkoholen absieht, wo in großer Menge die Äther entstanden. Andererseits traten aber auch, vor allem in DMA, Harze auf.

Die *Trennung der Reaktionsprodukte* gelang *säulenchromatographisch* an Aluminiumoxid³¹⁾. Die Reihenfolge der nach Shoppees Konzeption (vgl. S. 155) entstehenden Substanzklassen war bei der Elution (s. S. 168) im wesentlichen immer die gleiche. Zunächst wurde meistens Δ^6 -3 α .5-Cyclocholesten (**6**) isoliert. Seine

*) *Anmerkung bei der Korrektur* (13. 5. 1968): R. Goutarel et al., Bull. Soc. chim. France **1967**, 701, haben kürzlich einschlägige Versuche in drei aprotischen Medien mitgeteilt.

³⁰⁾ Vgl. L. F. Fieser und M. Fieser, Steroide, S. 348, Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1961.

³¹⁾ Vgl. R. Neher, Steroid Chromatography, S. 281, Elsevier Publ. Co., London 1964.

Entstehung verdankt es der Eliminierung eines β -ständigen Protons aus dem Carbonium-Ion A^{\oplus} (7-Stellung). Es ist ganz vereinzelt dicht gefolgt von $\Delta^{3,5}$ -Cholestanen (**4**), das durch β -Eliminierung des Wasserstoffs aus A^{\oplus} in 4-Stellung entsteht und wiederholt auch allein auftrat, ferner ganz allgemein von den 6β -substituierten $3\alpha,5$ -Cyclocholestanen (**3**). Es folgen die α -Formen der 3-substituierten Δ^5 -Cholestene (**5**), während die entsprechenden β -Formen **2**, wegen der äquatorialen Lage der 3-ständigen Gruppe besonders gut adsorbierbar, zuletzt erscheinen. Nur bei α - und β -Thiocyanato- Δ^5 -cholesten³²⁻³⁴ war die Reihenfolge umgekehrt; die stets in geringer Menge entstandene α -Form folgte hier dicht der β -Form. Die präparative Trennung der α -Form (s. S. 171) von den verhältnismäßig großen Anteilen des β -Epimeren ist jedoch auch an der Säule schwierig. Hier gibt, wie sich zeigte, eine typische Bande im IR-Spektrum bei 1261 cm^{-1} einen untrüglichen Hinweis auf die α -Form und damit die Möglichkeit, sie präparativ abzuscheiden. Dagegen erscheint die bisher unbekannte Cyclo-Form, 6β -Thiocyanato- $3\alpha,5$ -cyclocholestan, vor den beiden Isomeren in kleiner Menge im Eluat ohne Beimengungen. Die bevorzugte Eluierung der $3\alpha,5$ -Cyclo-Formen ist allgemein typisch.

Als Nebenprodukte (s. S. 165) wurden wiederholt sehr kleine Mengen Epicholesterin und, knapp daran anschließend, als letztes Produkt aus der Säule fast stets größere Mengen Cholesterin isoliert. Nahezu alle anderen Nebenprodukte erschienen in den Eluaten zwischen den Hauptprodukten und Epicholesterin/Cholesterin. Vor allem das schwer lösliche Dicholesteryldisulfid³² mußte öfter von den begleitenden α - und β -Thiocyanato- Δ^5 -cholestenen präparativ abgetrennt werden.

Vereinzelt wurde in den zur Säulenchromatographie benutzten ätherlöslichen Gemischen wenig unverändertes Cholesteryltosylat (**1**) gefunden und bei der Ausbeuteberechnung berücksichtigt. **1** wird an Aluminiumoxid, wie wir in speziellen Versuchen feststellten, in das $3,5$ -Dien **4** und Cholesterin zerlegt. Die Abwesenheit von **4** in den Eluaten kann daher als Kriterium für die Abwesenheit von **1** in den auf die Säule gegebenen Gemischen gewertet werden.

Auch Veränderungen der einzelnen Komponenten an der Säule waren zu erwägen. So hat Jones^{8a}) beschrieben, daß 6β -Azido- $3\alpha,5$ -cyclocholestan^{8a, 12}) (**3**, $X = N_3$) bei längerer Berührung mit Aluminiumoxid in β -Cholesterylazid^{8a, 12, 17}) und Cholesterin übergehen kann. Wir konnten dies nicht bestätigen; wiederholt wurden größere Mengen 6β -Azido- $3\alpha,5$ -cyclocholestan aus der Säule isoliert, ohne daß die β -Form vorhanden war (vgl. Lit.¹²).

Der dipolar aprotisch-protische Lösungsmittelleffekt

Bei den Umsätzen von Cholesteryltosylat (**1**) mit den Nucleophilen (Dimethylamin, N_3^{\ominus} , SCN^{\ominus} , Br^{\ominus} , J^{\ominus}) in zwei protischen und sechs aprotischen Lösungsmitteln wurden Produkte der S_N1 - und S_N2 -Reaktionen sowie Nebenprodukte aus Solvolysen,

³²) F. Radt, Elsevier's Encyclopaedia of Organic Chemistry, Bd. 14, Suppl., S. 3631 S, Springer-Verlag, Berlin 1962.

³³) R. Charonnat und R. Bourdon, Bull. Soc. chim. France **1958**, 719.

³⁴) R. Bourdon, Bull. Soc. chim. France **1958**, 1117.

Alkoholsen, Oxydationen und Additionen erhalten (s. Tab. 1–5). Der Wechsel des Kations ändert erwartungsgemäß im großen und ganzen das Reaktionsgeschehen in aprotischen Medien nicht wesentlich. Vereinzelt sind einigermaßen vergleichbare Reihen aus früheren Arbeiten anderer Autoren ebenfalls aufgenommen worden.

Allgemein kann gesagt werden, daß *im protischen Milieu* (z. B. MMF und MA) die S_N2 -Reaktion unterbleibt.

In MMF entstehen nur aus Azid bzw. Rhodanid größere Mengen an Produkten der S_N1 -Reaktion (Tab. 2, 3). Bei Dimethylamin und den Halogeniden ist deren Bildung, obzwar eindeutig belegt (Tab. 1, 4, 5), sehr klein. Dominierend war in MMF die Solvolyse des Tosylats **1** zu Cholesterin und verschiedentlich zu geringen Mengen Epicholesterin. In MA traten bei 100° im Einschlußrohr die Produkte der monomolekularen Substitution nahezu vollkommen zurück gegenüber denen der Methanolyse, *3β-Methoxy-cholesten-(5)* und *6β-Methoxy-3α.5-cyclocholestan* (Cholesteryl- und Isocholesterylmethyläther³⁵⁾, die beide durch nucleophilen Angriff auf das Carbonium-Ion A^{\oplus} gebildet werden. Selbst bei Versuchen unter Rückfluß war die Methanolyse vorherrschend. Erst unter veränderten Reaktionsbedingungen (molares Verhältnis Tosylat:LiN₃³⁶⁾ = 1 : 5) wurden hier in etwa gleich großem Ausmaß *3β-Azido-cholesten-(5)*^{8a,12,18)} und *6β-Azido-3α.5-cyclocholestan*^{8a,12)} erhalten. Auch bei den Versuchen mit Lithiumazid in BA entstanden durch Alkoholyse des Tosylats erhebliche Mengen an *Cholesteryl-n-butyläther* und seiner bisher unbekanntenen Iso-Form *6β-Butyloxy-3α.5-cyclocholestan*. Dagegen waren die entstandenen Mengen an β- und Cyclo-Form des Azids gering. Neben gelegentlich auftretenden sehr kleinen Mengen an Cholesterin und Epicholesterin waren andere Produkte in beiden Alkoholen nicht faßbar.

Der *aprotisch-protische Lösungsmittelleffekt*, d. h. der Wechsel im Reaktionsmechanismus von S_N1 nach S_N2 beim Übergang vom protischen zum *aprotischen Lösungsmittel*, tritt besonders in Erscheinung mit den aprotischen Medien DMA, DMF sowie DMSO bei dem Nucleophilen N₃[⊖] (Tab. 2) und offensichtlich auch bei (CH₃)₂NH (Tab. 1). Er führt aber in keinem Falle zu einer vollkommenen Verdrängung der S_N1 -Reaktion. Am größten ist der erwähnte Effekt beim System Cholesteryltosylat/N₃[⊖] in DMA (Tab. 2). Setzt man in erster Näherung das Verhältnis der Ausbeuten nach S_N2 und S_N1 (d. h. Molprozent α-Form: Σ aus Molprozent β-Form, 6β-substit. 3α.5-Cyclo-Form, **4** bzw. **6**) gleich dem Verhältnis der Geschwindigkeiten beider Reaktionen, so ergibt sich in DMA ein Quotient von maximal 15, in DMF (Tab. 2) und DMSO (Tab. 2) ein solcher von ≈ 1. Im ebenfalls aprotischen *Phenylcyanid* (Tab. 2) reagiert N₃[⊖] zu einem ähnlich hohen Prozentsatz nach S_N2 . Im System Tosylat/(CH₃)₂NH (Tab. 1) dominiert in der aprotischen Wirkung ebenfalls DMA (Quotient ca. 1), gefolgt von DMSO und DMF mit Quotienten von 0.3 bzw. 0.1. In Phenylcyanid kommt dagegen bei (CH₃)₂NH die S_N2 -Reaktion eben noch zum Zuge; sie konnte hier allerdings nicht mit voller Sicherheit durch die Ermittlung der α-Form nachgewiesen werden. In *Aceton* ist der Effekt bei beiden Nucleophilen [N₃[⊖] und

³⁵⁾ W. Stoll, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **207**, 147 (1932).

³⁶⁾ Bereitung nach R. Huisgen und I. Ugi, Chem. Ber. **90**, 2914 (1957), und zwar S. 2925.

$(\text{CH}_3)_2\text{NH}]$ eindeutig vorhanden aber sehr gering (Tabb. 1, 2). In *Sulfolan*, das sich nach den üblichen Vorstellungen in seiner aprotischen Wirkungsweise eng an die beiden Säureamide und DMSO anschließen sollte, fehlt dagegen der Effekt bei den genannten Nucleophilen völlig. Die Produkte der $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion bestimmen in beiden Fällen das Reaktionsbild (Tabb. 1, 2).

Bei Versuchen mit SCN^\ominus (Tab. 3) kommt das Medium hinsichtlich seiner aprotischen Wirkung durchweg nur wenig zum Zuge; denn die α -Form des Cholesterylrhodanids (*3 α -Thiocyanato- Δ^5 -cholesten*³⁴⁾) entsteht, wenn überhaupt, immer nur zu wenigen Prozenten.

Das von *Charonnet* und *Bourdon*³³⁾ bei der Umsetzung von Cholesteryltoxyolat (**1**) mit KSCN in Methyl-äthyl-keton in großem Ausmaß neben der β -Form des Cholesterylrhodanids beobachtete Isorhodanid, *6 β -Isothiocyanato-3 α .5-cyclocholestan* (Schmp. 93°), wurde von uns nur einmal in kleiner Menge beim Umsatz mit Kaliumrhodanid in DMA beobachtet (s. Tab. 3).

Die Umsetzungen mit Br^\ominus und J^\ominus verlaufen dagegen in allen aprotischen Lösungsmitteln ausschließlich nach $\text{S}_{\text{N}}1$ (Tabb. 4, 5). α -Formen, vor allem α -Cholesterylbromid³⁷⁾ (Schmp. 105°), wurden hier nie gefunden. Von den nach $\text{S}_{\text{N}}1$ zu erwartenden Verbindungen werden die beiden β -Formen³⁸⁾, *β -Cholesterylbromid* (Schmp. 102°) und *β -Cholesteryljodid* (Schmp. 106–106.5°, stabile Form), sowie, jeweils allein oder gemeinsam, das 3.5-Dien **4** und Δ^6 -3 α .5-Cyclocholesten (**6**) beobachtet.

Anzeichen für die Entstehung der beiden noch unbekanntenen 6β -Halogen-substit. 3 α .5-Cyclo-Formen waren nicht vorhanden. Mit Br^\ominus war die β -Form in allen aprotischen Medien entstanden: In Aceton wurde die geringste, in *Sulfolan* die höchste Ausbeute an β -Bromid erzielt.

Mit J^\ominus unterbleibt in DMF die Bildung der β -Form. In DMA war vereinzelt wenig β -Form (3%) vorhanden. Wesentliches Produkt der $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion war in diesen Medien das 3.5-Dien **4**, dessen Bildung auch bei Versuchen mit beiden Halogenverbindungen in *Sulfolan* auftrat. Versuche mit Halogeniden in DMSO unterblieben, da dieses Kaliumjodid zu Jod oxydierte.

Es erhebt sich die Frage, ob dem Dimethylamin gegenüber den vier anionischen Nucleophilen (N_3^\ominus , SCN^\ominus , Br^\ominus und J^\ominus) eine Sonderstellung einzuräumen ist. Nach *Parker*^{14a)} sind bimolekulare Substitutionen, bei denen keine Anionen, sondern neutrale Komponenten (z. B. Amine) beteiligt sind, in ihrer Geschwindigkeit dann viel weniger empfindlich für einen Übergang vom protischen zum aprotischen Medium, wenn sich diese in ihren Dielektrizitätskonstanten nicht wesentlich unterscheiden. Umso eher müßte dies beim Vergleich aprotischer Lösungsmittel mit ähnlichen Dielektrizitätskonstanten der Fall sein. In den Ergebnissen der Tabelle 1 findet eine derartige Annahme keine Stütze, wie z. B. der Vergleich der Versuchsergebnisse mit Dimethylamin in DMA ($\epsilon = 39$) und *Sulfolan* ($\epsilon = 44$ – 45) ergibt (19 bzw. 0% α -Form).

³⁷⁾ C. W. Shoppee und G. H. R. Summers, J. chem. Soc. [London] **1952**, 1786, 1790.

³⁸⁾ Vgl. Lit.³²⁾, dort S. 1454 S.

Da bei den Umsetzungen des Cholesteryltoylats (1) mit Dimethylamin auch im protischen Medium MMF ($\epsilon = 190.5$) die Solvolyse dominiert (Tab. 1), ist ein direkter Nachweis für die Existenz des aprotisch-protischen Effekts beim Dimethylamin nicht so unzweifelhaft wie bei den Nucleophilen N_3^\ominus und SCN^\ominus .

Mit dieser Einschränkung ergibt sich, daß bei N_3^\ominus und Dimethylamin die aprotischen Medien in der Reihe

Dimethylacetamid > Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid > Phenylcyanid \geq Aceton den dipolar aprotisch-protischen Effekt zu erzeugen vermögen, während Sulfolan ohne Wirkung bleibt. Bei SCN^\ominus war jedoch auch in diesem, ebenso wie in allen genannten aprotischen Solventien mit Ausnahme von Dimethylacetamid, ein allerdings nur kleiner Effekt zu beobachten.

Solvolyseerscheinungen und Nebenreaktionen

Trotz peinlichem Wasserausschluß ist auch in aprotischen Medien die *Solvolyse* beträchtlich.

Die Solvolyse von 1 in dipolaren aprotischen Medien^{14,39)} ist langsamer als in Wasser oder Alkoholen. Man findet neben *Cholesterin* wiederholt auch etwa 1% *Epicholesterin*. Die Bildung des Cholesterins und des *Isocholesterins*^{2b)} (3 α .5-Cyclocholestan-6 β -ol) bei den Versuchen mit Dimethylamin und MMF läßt sich auf den nucleophilen Angriff am Carbonium-Ion A^\oplus durch das solvolysierende Agens zurückführen. Die Entstehung von Epicholesterin entspricht Beobachtungen bei Solvolysen. — Auffällig ist die geringe Solvolyse in *Sulfolan*, welches auch im Hinblick auf das weitgehende Fehlen sonstiger Nebenprodukte (S. 168) von den anderen Reaktionsmedien absticht.

Bei allen Versuchen mit den aprotischen Lösungsmitteln und auch mit protischem MMF wurden für das betreffende Lösungsmittel oft spezifische *Nebenprodukte* isoliert.

Das Auftreten von *Cholestenon* im Azidversuch mit DMSO ist bereits von Jones^{8a,b)} beobachtet worden. Jarreau, Tchoubar und Goutarel⁴⁰⁾ haben seine Entstehung aus Cholesteryltoylat und DMSO näher untersucht und festgestellt, daß dabei je nach den Reaktionsbedingungen Alkoxydimethylsulfonium-Salze auftreten, die zum Cholestenon oder zum 3 α .5-Cyclocholestan-6-on (Isocholestenon)⁴¹⁾ führen. Auch diese Verbindung wurde vereinzelt aufgefunden, in größerer Menge jedoch nur beim Umsatz des Cholesteryltoylats (1) mit Dimethylamin in DMSO.

Dicholesteryläther^{42,43)} ist bei den Versuchen mit Halogenid in Phenylcyanid, Aceton und in MMF angetroffen worden (Tabb. 4, 5); in letzterem Medium ergibt auch die Umsetzung mit Dimethylamin eine besonders große, mit Rhodanid jedoch nur eine sehr kleine Ausbeute an dieser Substanz.

³⁹⁾ St. G. Smith, A. H. Fainberg und S. Winstein, J. Amer. chem. Soc. **83**, 618 (1961).

⁴⁰⁾ F.-X. Jarreau, B. Tchoubar und R. Goutarel, Bull. Soc. chim. France **1962**, 887.

⁴¹⁾ I. M. Heilbron, J. Hodges und F. S. Spring, J. chem. Soc. [London] **1938**, 759.

⁴²⁾ T. Hasselstrom und B. L. Hampton, J. Amer. chem. Soc. **63**, 111 (1941).

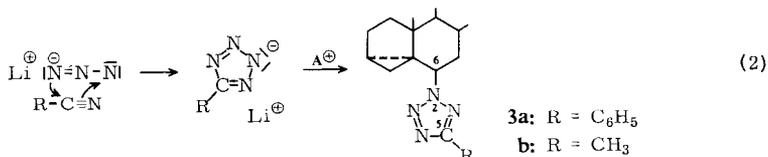
⁴³⁾ J. Strating und H. J. Backer, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **69**, 909 (1950).

Die wiederholte Bildung von *Acetylcholesterin* in den Versuchen mit DMA hat in der Bildung des Formylcholesterins aus Cholesteryltoosylat und DMF ihr Gegenstück⁴⁴⁾.

*Dicholesterylendisulfid*³²⁾ ist ein Nebenprodukt bei der Gewinnung des β -Rhodanids. Es entstand unabhängig vom Lösungsmittel in teilweise erheblichem Ausmaß. Wir vermuten eine Disproportionierung des β -Rhodanids zu dieser stabilen Verbindung.

*3 β -Benzoylamino- Δ^5 -cholesten*⁴⁵⁾ (**2a**) entsteht durch nucleophilen Angriff von Phenylcyanid auf das Carbonium-Ion A^{\oplus} . Analog läßt sich *3 β -Acetylamino- Δ^5 -cholesten*^{1,4,45)} (**2b**) aus **1** mit Lithiumazid und Acetonitril isolieren, während **2a** in den Versuchen mit Halogenid entstanden war. — Wegen dieses ungewöhnlichen Reaktionsablaufs (s. auch S. 162) sind Versuche mit Methylcyanid nicht in die Tabellen aufgenommen worden (Näheres s. S. 172).

Bei Versuchen mit Azid in Phenyl- bzw. Methylcyanid erhält man in Ausbeuten von ca. 2–3 % d. Th. *6 β -[5-Phenyl-tetrazolyl-(2)]-3 α ,5-cyclocholestan* (**3a**) bzw. *6 β -[5-Methyl-tetrazolyl-(2)]-3 α ,5-cyclocholestan* (**3b**). Deren Entstehung durch 1.3-dipolare Addition von 6β -Azido-3 α ,5-cyclocholestan an die beiden Nitrile ist unwahrscheinlich, weil nur in der $C\equiv N$ -Gruppe elektronenarme Nitrile (z. B. Perfluoralkylcyanide und Cyan-ameisensäure-äthylester) hierzu imstande sind^{46,47a)}. Der nucleophilen Substitution des Carbonium-Ions A^{\oplus} in der bevorzugten 6-Stellung^{2b,12)} durch das vorgebildete Tetrazol-Anion^{47b)} wird in dessen folgendes Schema gerecht:



Bei den Umsetzungen in Aceton, nicht jedoch im System 1/Dimethylamin/Aceton, tritt wiederholt eine bei 189–195°/0.002 Torr destillierende *Verbindung E* auf, die nach ihrer Zusammensetzung ein Kondensationsprodukt aus Cholesterin und Aceton sein muß. *Verbindung F* aus Jodid-Ansätzen und *Verbindung G* (Tabb. 1, 2) sind unbekannte Oxydationsprodukte des Cholesterins, von denen erstere im IR eine charakteristische Keto-Bande ähnlich dem $\Delta^{1,4}$ -Cholestadien-3-on aufweist (s. S. 173).

Aus zwei Ansätzen mit Dimethylamin ließ sich in untergeordnetem Ausmaß ein in Wasser und Äther weitgehend unlösliches Produkt C₃₆H₅₉NO₃S isolieren, dessen Zusammensetzung einem *Addukt aus Cholesteryltoosylat und Dimethylamin* entspricht.

Außerdem war bei der Umsetzung von Cholesteryltoosylat mit Dimethylamin in Phenylcyanid *1.3.5-Triphenyl-2.4.6-triazin*⁴⁸⁾ entstanden.

44) F. C. Chang und R. T. Blickenstaff, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2906 (1958).

45) A. Windaus und J. Adamla, Ber. dtsh. chem. Ges. **44**, 3051 (1911).

46) W. R. Carpenter, J. org. Chemistry **27**, 2085 (1962).

47) 47a) Nach unveröffentlichten Versuchen von L. Möbius und H. Wagenhofer; s. auch R. Huisgen, Angew. Chem. **75**, 604 (1963), und zwar S. 618. — 47b) R. Huisgen^{47a)}, dort S. 608.

48) A. H. Cook und D. G. Jones, J. chem. Soc. [London] **1941**, 278.

Diskussion

Setzte man die größere *Solvatisierbarkeit großer Anionen in aprotischen Lösungsmitteln* (S. 158) als Ursache des aprotisch-protischen Effekts voraus, dann sollte man in der Reihenfolge



eine zunehmende Bevorzugung der S_N2 -Reaktion erwarten. Dies trifft für die Lösungsmittel DMA, DMF, DMSO und Phenylcyanid zweifellos zu, für Aceton jedoch nicht. Da Lithium-Salze in Aceton ($\epsilon = 20-21$) als Ionenpaare gelöst sind^{14b}), könnte wenigstens die Umsetzung von Cholesteryllosylat mit Lithiumazid in Aceton die beschränkte Reaktivität des Azid-Ions erklären. In den Versuchen mit Sulfolan ($\epsilon = 44-45$), das sich immer wie DMA, DMF oder DMSO verhalten hat, wird jedoch entgegen jeder Erwartung keine α -Form beobachtet; ausgenommen ist ihre geringfügige Bildung bei der Umsetzung mit Kaliumrhodanid.

Nach den Ausführungen über die *spezifische Solvation der Kationen* (S. 158) und die durch sie voraussichtlich bedingte nucleophile Reaktivität der *Anionen* in Elektromendonator-Lösungsmitteln liegt es nahe, die Ergebnisse mit den einzelnen Nucleophilen in verschiedenen Solventen mit deren Solvatisierungsvermögen für Kationen in Einklang zu bringen. Dies ist allenfalls bei N_3^{\ominus} möglich, wo die drei Prototypen DMA, DMF und DMSO hinsichtlich der α -Form dominierend sind, dicht gefolgt von Phenylcyanid, das im Schema von Parker (S. 158) als Solvatisierungsmittel für Kationen an letzter Stelle steht. Aceton und Sulfolan wird dort gleiches Solvatisierungsvermögen zugeschrieben, was auch mit unseren Ergebnissen noch leidlich in Einklang zu bringen ist.

Das Zusammenwirken von Solvatisierbarkeit der großen Anionen und spezifischer Solvation der Kationen durch aprotische Lösungsmittel reicht offenbar *nicht* aus, um die Erscheinung des dipolar aprotisch-protischen Effekts befriedigend zu erklären.

Die auf S. 159 erörterte Umkehrung der nucleophilen Reaktivitäten beim Übergang von protischen zu aprotischen Lösungsmitteln in der Reihenfolge $N_3^{\ominus} > SCN^{\ominus} > J^{\ominus}$ ist — allerdings unter Ausschluß von Br^{\ominus} — aus den Versuchen in DMA, DMF, DMSO und Phenylcyanid zu entnehmen. Die Vorhersage (S. 160), daß aus dem Ausmaß der S_N2 -Reaktionen in den einzelnen aprotischen Medien eine Relation der aprotischen anionischen Nucleophilitäten zu gewinnen sei, trifft somit zu. Die Feststellungen von *Parker*²⁸⁾ bezüglich der Placierung von N_3^{\ominus} und SCN^{\ominus} werden bestätigt.

Für Sachmittel sei der *Deutschen Forschungsgemeinschaft*, die die Anstellung der chem.-techn. Assistenten Herrn *F. Rous* und Herrn *K. Fritz* ermöglichte, sowie dem *Fonds der Chemischen Industrie* ergebenst gedankt. Den Firmen *Knapsack*, *Griesheim*, *Deutsche Shell Chemie* und *Union Rheinische Braunkohlen Kraftstoff* verdanken wir Lösungsmittel. — Den Herren Dr. *W. Neudert* und Dr. *H. Schulz* (Physikal.-chem. Abteilung der Schering AG, Berlin) sei für die Anfertigung der Massen- und NMR-Spektren, Herrn *H. Huber* (Physikal. Laboratorium) für Messungen zahlreicher IR-Spektren und Herrn *H. Schulz* sowie Frau *M. Schwarz* für die Mikroanalysen gedankt.

Beschreibung der Versuche

Die *Schmelzpunkte* sind unkorrigiert.

Reinigung der Lösungsmittel: Dimethylacetamid (DMA), Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO) und Monomethylformamid (MMF) wurden über CaH₂ getrocknet und mehrmals i. Vak. destilliert. Sulfolan wurde mehrmals i. Vak., Phenylcyanid mehrmals bei 760 Torr destilliert. Beide wurden über Molekularsieben aufbewahrt. Aceton wurde mit KMnO₄ behandelt und über K₂CO₃ destilliert. Methanol (MA) und *n*-Butylalkohol (BA) wurden über Natrium destilliert.

Versuchsansätze der Tabellen 1–5: Bei den Versuchen mit Dimethylamin (Tab. 1) wurden in 100 ccm Lösungsmittel 1.39 g Dimethylamin eingeleitet. Diese ca. 0.3 *m* Lösung wurde auf drei Einschlußrohre verteilt und mit insgesamt 5.40 g (10 mMol) Cholesteryltsolat⁴⁹⁾ (I) 10 Stdn. bei 125° gehalten. Danach wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit Äther/verd. Natronlauge behandelt. Der Ätheranteil wurde mit Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft, gewogen und, aliquot in Pentan gelöst, auf einer Säule (50 × 2 cm) von Al₂O₃ (Merck; standardisiert) getrennt.

In 50 ccm DMA, DMF, DMSO, Sulfolan, Phenylcyanid oder MMF wurden 2.70 g (5 mMol) Cholesteryltsolat⁴⁹⁾ (I) und 0.49 g LiN₃⁵⁰⁾ (Tab. 2) bzw. 0.97 g KSCN oder 0.76 g NH₄SCN (Tab. 3) bzw. 1.19 g KBr (Tab. 4) bzw. 1.66 g KJ (Tab. 5), d. h. jeweils 10 mMol, 4 Stdn. unter starkem Turbinieren bei ca. 100° (Bad) gehalten. Danach dampfte man i. Vak. oder Hochvak. ein und bewahrte den Destillationsrückstand i. Hochvak. über P₂O₅, KOH und Paraffin auf. (Phenylcyanid wurde vorher durch Wasserdampf entfernt.) — Durch Verteilung des Rückstandes in Äther/Wasser erhielt man eine äther. Lösung, die über Na₂SO₄ getrocknet wurde. Wasser- und Äther-unlösliche Produkte wurden abgetrennt, getrocknet, gewogen und separat identifiziert. Der gewogene Rückstand des Ätheranteils wurde nach Prüfung auf Schwefel in wenig Pentan (evtl. unter Zugabe von wenig Benzol) gelöst und an einer Säule

Tabelle 1. Nucleophile Substitution von Cholesteryltsolat (I) mit Dimethylamin
Erläuterung der Abkürzungen s. S. 161

Reakt.- Produkt	Ausbeute [Mol-%] an					Reakt.-Produkt in Lösungsmittel			
	MMF	MA	DMA	DMF	DMSO	Sulfolan	C ₆ H ₅ CN	Aceton	
2	—	—	—	—	—	8	25	17	
3	—	1	12	13	5	17	22	18	
4	—	—	—	—	11	—	—	4	
6	2	—	7	7	—	7	—	8	
5 (S _N 2-Reaktion)	—	—	19	2	5	—	2(?)	1	
Cholesterin	51 ^{a)}	33 ^{b)}	16	28	33	2	—	5	
Isocholesterin	10	33 ^{b)}	1	—	12 ^{c)}	—	—	8	
Dicholesteryläther	15	—	—	—	—	—	—	—	
Sonstige Verbindungen	2 ^{d)}	—	2 ^{e)}	—	3 ^{f)}	—	—	3 ^{d)}	
Gesamtausbeute	80	67	57	50	69 ^{g)}	34	49 ^{h)}	64	

a) Spuren an Epicholesterin. — b) Methyläther. — c) Isocholestenon. — d) Addukt C₃₆H₅₀NO₃S. — e) Acetylcholesterin. — f) Verbindung G. — g) 30 mg Harz. — h) 35 mg Harz.

⁴⁹⁾ E. S. Wallis, E. Fernholz und F. T. Gephart, J. Amer. chem. Soc. **59**, 137 (1937).

⁵⁰⁾ G. Brauer, Handbuch der präparativen anorganischen Chemie, 2. Aufl., Bd. 1, S. 461, Enke-Verlag, Stuttgart 1960.

Tabelle 2. Nucleophile Substitution von Cholesterylosylat (I) mit N_3^- (als LiN_3)
 Erläuterungen der Abkürzungen s. S. 161. — Durch Schrägstrich getrennte Zahlen geben die Ausbeute von zwei
 gleichartigen Versuchen an.

Reakt.- Produkt	MMF	MA	MA ^{a)}	MA ^{b)}	MA ^{c)}	BA	Ausbeute [Mol-%] an Reakt.-Produkt in Lösungsmittel				Sulfolan	C ₆ H ₅ CN	Aceton
							DMA	DMF	DMSO	DMSO ^{c)}			
2 } 3 } 4 } 6 }	10	—	5	16	9	—/—	17/7	14	>1	30/34	11/25	16	
	24	—	1	18	13	2/—	9/14	13	10	44/33	18/29	5	
	—	—	—	—	—	—	—/—	—	—	—/—	—/—	—	
	—	—	—	—	—	—	13 ^{d)} 3	8/14	6	15	3/13	7/10	33
5 (S _N 2-Reaktion)	—	—	—	—	—	75/74	32/46	26	16	—/—	20/7	1	
Cholesterin	43	89 ^{e)}	5 ^{e)}	5 ^{e)}	13 ^{e)}	—/—	10/12	9	—	—/—	11/12	8	
Isocholesterin	—	8 ^{e)}	39 ^{e)}	26 ^{e)}	31 ^{e)}	—/—	—/—	—	—	—/—	—/—	—	
Sonstige Verbindungen	—	—	—	—	—	—/—	—/3 ^{d)}	98 ^{d)}	48 ^{d)}	—/—	7/8 ^{d)}	11 ^{h)}	
Gesamtausbeute	77 ^{b)}	97	50	65	66	80/87	76/96	77	>45	77/80	75 ^{k)} /98 ^{b)}	74	

a) Mit LiN_3 nach Lit.^{3a)} unter Rückfluß. — b) Wie a), jedoch mit 5 mMol I + 25 mMol LiN_3 . — c) Werte von Lit. 8a). — d) Bei Wiederholung nicht getrennt. —
 e) Methyl- bzw. Butyläther. — f) Epicholesterin. — g) Cholesteron. — h) Verbindung E. — i) 40 mg Harz. — k) Einschließlich 1% Verbindung G. —
 l) Einschließlich 2% 3a und 5% Verbindung G.

von 150 g *Aluminiumoxid* (Merck, standardisiert) nacheinander mit Pentan, Pentan/Benzol (1 : 1), Benzol, Benzol/Äther (1 : 1), absol. Äther und absol. Äthylalkohol chromatographiert, wobei in Pentan lösliche Anteile zunächst weitgehend aus der Säule entfernt wurden.

Auch die Umsetzungen in *MA* und *Aceton* wurden in Einschlußrohren bei 100° oder unter Rückfluß vorgenommen (Aufarbeitung und Chromatographie wie angegeben).

Die *Eindampfrückstände der Eluate* wurden gewogen. Häufig lagen einheitliche krist. Verbindungen vor, die nötigenfalls umkristallisiert und möglichst durch Mischprobe mit authent. Präparaten, durch Analyse, IR-Spektrum, NMR-Spektrum oder Massenspektrum identifiziert wurden. *Optische Drehwerte* wurden ebenfalls als Reinheitskriterien herangezogen. Rechromatographie war verschiedentlich nötig. — Bei den Umsetzungen mit *Dimethylamin* mußten das sirupöse *6 β -Dimethylamino-3 α .5-cyclocholestan³⁻⁵* und das öfter sirupös anfallende *3 α -Dimethylamino- Δ^5 -cholesten³⁻⁵* als *Hydrojodide* aus essigsaurer Lösung mit KJ abgeschieden werden. Die daraus berechneten Molprozent der Basen sind wegen der auftretenden Verluste wohl etwas zu niedrig. — Trotz kleiner Mengen wurden allgemein bei etwa notwendigen Umkristallisationen (meistens aus Aceton) drei und mehr Kristallisationen erhalten und daraus die Gesamtausbeute ermittelt.

Tabelle 3. Nucleophile Substitution von Cholesteryltosylat (I) mit SCN^- (als KSCN bzw. NH_4SCN). Erläuterung der Abkürzungen s. S. 161

Reakt.- Produkt	Ausbeute [Mol-%] an Reakt.-Produkt in Lösungsmittel							
	MMF	MA	DMA	DMF	DMSO	Sulfolan	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CN}$	Aceton
2	14	—	40/31 ^{a)}	46/40 ^{a)}	20/17 ^{a)}	56	13	37
3	1	—	6/—	4/—	2/1	13	—	1
4	—	—	9/—	11/—	—/—	—	—	—
6	4	1	3/4	—/5	—/—	8	9	4
5 (S _N 2-Reaktion)	—	—	—/—	3/—	2/—	4	1	5
Cholesterin	39	1/70 ^{b)}	15/11	21/41	33/29	—	19	10
Cholesteryl-disulfid	10	—	—/4	—/1	—/7	—	23	1
Acetylcholesterin	—	—	11/13	—/—	—/—	—	—	—
Sonstige Verbindungen	1 ^{c)}	< 1 ^{d)}	4/— ^{e)}	—/1 ^{d)}	—/—	1 ^{f)}	—	3 ^{g)}
Gesamtausbeute	69	72	88/63 ^{h)}	85/88	57/54 ⁱ⁾	82 ^{k)}	65	61 ^{l)}

^{a)} Die Ausbeute-Angaben nach den Schrägstrichen dieser Spalte beziehen sich auf Versuche mit NH_4SCN . — ^{b)} Methyläther. — ^{c)} Dicholesteryläther. — ^{d)} Epicholesterin. — ^{e)} Cholesteryl-isothiocyanat. — ^{f)} Isocholestenon. — ^{g)} Verbindung E. — ^{h)} 240/70 mg Harz. — ⁱ⁾ 315/200 mg Harz. — ^{k)} 330 mg Harz. — ^{l)} 55 mg Harz.

Tabelle 4. Nucleophile Substitution von Cholesteryltosylat (I) mit Br^- (als KBr) Erläuterung der Abkürzungen s. S. 161

Reakt.- Produkt	Ausbeute [Mol-%] an Reakt.-Produkt in Lösungsmittel						
	DMF	MA	DMA	DMF	Sulfolan	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CN}$	Aceton
2	—	—	32	30	55	39	1
4	—	—	—	—	16	—	—
6	—	—	15	—	—	—	3
Cholesterin	90	73 ^{a)}	8	34	2	17	35
Epicholesterin	1	—	—	1	—	1	4
Dicholesteryläther	1	—	—	—	—	—	5
Sonstige Verbindungen	—	—	8 ^{b)}	—	—	25 ^{c)}	8 ^{d)}
Gesamtausbeute	92	73	63 ^{e)}	65	73 ^{f)}	82 ^{g)}	56 ^{h)}

^{a)} Methyläther. — ^{b)} Acetylcholesterin. — ^{c)} Verbindung 2 a. — ^{d)} Verbindung E. — ^{e)} 465 mg Harz. — ^{f)} 60 mg Harz. — ^{g)} 70 mg Harz. — ^{h)} 250 mg Harz.

Tabelle 5. Nucleophile Substitution von Cholesteryltsolat (I) mit J^{\ominus} (als KJ)
Erläuterung der Abkürzungen s. S. 161

Reakt.- Produkt	MMF	MA	Ausbeute [Mol-%] an Reakt.-Produkt in Lösungsmittel					Sulfolan C_6H_5CN	Aceton
			DMA ^{a)}	DMA ^{b)}	DMA ^{c)}	DMF			
2	—	7	3	—	—	—	29	33	44
4	2	—	80	46	55	28	30	—	5
6	—	—	—	—	—	2	—	—	—
Cholesterin	66	70 ^{d)}	1	—	1	22	9	17	18
Epicholesterin	1	—	—	—	—	1	—	1	1
Dicholesteryläther	—	—	—	—	—	—	—	5	2
Sonstige Verbindungen	—	—	—	2 ^{e)}	—	3 ^{f)}	6 ^{f)}	9 ^{g)}	8 ^{h)}
Gesamtausbeute	69 ⁱ⁾	77	84	48 ^{k)}	56 ^{l)}	56	74 ^{m)}	65	78

a) Durch 6fache frakt. Destillation über BaO gereinigt. — b) Nach den Angaben auf S. 168 gereinigt. — c) Umsetzung mit NaJ anstelle von KJ. — d) Methyläther. — e) Acetylcholesterin. — f) Verbindung F. — g) Verbindung 2a. — h) Verbindung E. — i) 60 mg Harz. — k) 815 mg Harz. — l) 265 mg Harz. — m) 35 mg Harz.

Vergleichssubstanzen

3 α -Dimethylamino- Δ^5 -cholesten³⁻⁵⁾ [5; X = N(CH₃)₂]. — Schmp. 70–71°.

Hydrojodid: Schmp. 288–290° (Zers.).

3 β -Dimethylamino- Δ^5 -cholesten^{3-5,51,52)} [2; X = N(CH₃)₂]. — Schmp. 151–152°.

Hydrojodid: Schmp. 317° (Zers.).

6 β -Dimethylamino-3 α .5-cyclocholestan^{3-5,9)} [3; X = N(CH₃)₂]. — Sirup.

Hydrojodid: Schmp. 199.5° (Zers.).

3 α -Azido- Δ^5 -cholesten^{8,10)} (5; X = N₃). — Schmp. 114–115°, $[\alpha]_D^{20} = -3.3^\circ$ (CHCl₃).

3 β -Azido- Δ^5 -cholesten^{8,12,18)} (2; X = N₃). — Schmp. 85–86°, $[\alpha]_D^{20} = -18.3^\circ$ (CHCl₃).

6 β -Azido-3 α .5-cyclocholestan^{8,12)} (3; X = N₃). — Schmp. 69–70°, $[\alpha]_D^{20} = +47.8^\circ$ (CHCl₃).

3 α -Thiocyanato- Δ^5 -cholesten (5; X = SCN). — Schmp. 122.5–123.5°, $[\alpha]_D^{24} = -43.4^\circ$ (CHCl₃, 0.6proz.); Lit.³⁴⁾: Schmp. 120°, $[\alpha]_D = -43^\circ$ (CHCl₃, 1proz.). — IR-Spektrum (KBr): starke, schmale Rhodanid-Bande bei 2170 cm⁻¹ und typische Bande vergleichbarer Größe und Form bei 1261 cm⁻¹.

C₂₈H₄₅NS (427.7) Ber. C 78.62 H 10.78 N 3.28 Gef. C 78.62 H 10.61 N 3.51

3 β -Thiocyanato- Δ^5 -cholesten^{32,33)} (2; X = SCN). — Schmp. 129° (starke Depression im Gemisch mit α -Form), $[\alpha]_D^{24} = -17.1^\circ$ (CHCl₃). — IR (KBr): $\nu(\text{SCN}) = 2140$ cm⁻¹.

C₂₈H₄₅NS (427.7) Ber. C 78.62 H 10.78 N 3.28 S 7.50

Gef. 78.77 10.79 3.09 7.58

3 β -Brom- Δ^5 -cholesten. — Schmp. 102°, $[\alpha]_D^{23} = -22.9^\circ$ (CHCl₃). Reinigung durch Säulen-chromatographie an Al₂O₃ und Elution mit Pentan nach Umkristallisation aus Aceton und

⁵¹⁾ D. D. Dodgson und R. D. Haworth, J. chem. Soc. [London] 1952, 67.

⁵²⁾ A. Bertho und H. Baumgart, Liebigs Ann. Chem. 581, 140 (1953).

absol. Methanol/Essigester. Nach Lit.³⁸⁾ Schmp. 99°, $[\alpha]_{\text{D}} = 21^{\circ}$. Für die α -Form wird Schmp. 105°, $[\alpha]_{\text{D}} = -5 \pm 2^{\circ}$ (CHCl_3) angegeben³⁷⁾.

$\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{Br}$ (449.6) Ber. C 72.13 H 10.09 Gef. C 72.33, 72.34 H 10.14, 9.90

3β -Jod- Δ^5 -cholesten. — Schmp. 106–106.5°, $[\alpha]_{\text{D}} = -12.65^{\circ}$ (CHCl_3); Lit.³⁸⁾: Schmp. 106–106.5°, $[\alpha]_{\text{D}} = -13^{\circ}$.

$\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{J}$ (496.6) Ber. C 65.30 H 9.14 J 25.56
Gef. 65.40, 65.18 9.10, 9.27 25.55

Substanzen vom Typ 2

3β -Benzoylamino- Δ^5 -cholesten (**2a**; X = $\text{C}_6\text{H}_5\text{CONH}$). — Schmp. 237°, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13.4^{\circ}$ (CHCl_3 , 0.7proz.). Es bildet sich zu 25 bzw. 9% aus **1** mit *KBr* oder *KJ* in *Phenylcyanid* (Tabb. 4, 5), erscheint bei der Elution mit Benzol/Äther (1:1) vor Epicholesterin und ist identisch mit einem Produkt (Schmp. 236°) von *Windaus* und *Adamla*⁴⁵⁾. Ein *Acetyl-Derivat*⁴⁵⁾ (s. S. 166) leitet sich von der gleichen Base ab. β -Konfiguration an C-3 und Konstitution beider Derivate sind gesichert^{1,4)}. — *Massenspektrum*: MG = 489, Bruchstücke $m/e = 368$ ($\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{CONH}_2$), 105 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$). — *IR-Spektrum*: Amid-Bande I bei 1650, Amid-Bande II bei 1530, NH-Bande bei 3300, Aromaten-Banden um 1600, 1480 und 700, $\Delta^{5,6}$ -Bande um 800 cm^{-1} ; im übrigen Ähnlichkeit mit dem IR-Spektrum von Cholesterin. — *NMR-Spektrum*: Aromaten-Signale sind vorhanden; (N)–H Signal bei 6.20 ppm ($J \approx 8\text{ Hz}$, Kopplung mit dem Proton an C-3). Alle übrigen Signale sind analog und ähnlich denen des Cholesterins.

$\text{C}_{34}\text{H}_{51}\text{NO}$ (489.7) Ber. C 83.39 H 10.50 N 2.86 Gef. C 83.15 H 10.65 N 3.07

3β -Acetylamino- Δ^5 -cholesten^{1,3,4)} (**2b**, X = CH_3CONH). — Aus einem Standardansatz von 2.70 g (5 mMol) *Cholesteryltoosylat* (**1**) und 0.49 g (10 mMol) *LiN₃* in 50 ccm *Acetonitril* (über P_2O_5 destilliert), der im Einschlußrohr 4 Stdn. auf 100° erhitzt worden war, eluierte man mit Benzol/Äther (1:1) von der Al_2O_3 -Säule neben 7% 3β -Azido- Δ^5 -cholesten 15% **2b** vom Schmp. 238–241°, $[\alpha]_{\text{D}} = 42.8^{\circ}$ (CHCl_3).

$\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{NO}$ (427.7) Ber. C 81.44 H 11.55 N 3.26 Gef. C 81.60 H 11.53 N 3.45

Substanzen vom Typ 3

6β -Thiocyanato- $3\alpha,5$ -cyclocholestan (**3**; X = SCN). — Schmp. 62° (schmilzt zu opaleszierender Flüssigkeit), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +28.5^{\circ}$ (CHCl_3 , 0.65proz.). Es wurde aus den Umsetzungen von 3β -Hydroxy- Δ^5 -cholesten-tosylat (**1**) mit *KSCN* in DMA, DMF, DMSO, Sulfolan zu einigen % d. Th., in Aceton, MMF und MA (Tab. 3) mit noch geringerer Ausbeute erhalten. **3** (X = SCN) entstand aber auch mit *Ammoniumrhodanid* in DMSO in kleiner Menge. — *IR* (KBr): sehr starke und breite Rhodanid-Bande bei 2080 cm^{-1} .

$\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{NS}$ (427.7) Ber. C 78.62 H 10.78 N 3.28 S 7.50
Gef. 78.89 10.61 3.35, 3.07 7.43

6β -[5-Methyl-tetrazolyl-(2)]- $3\alpha,5$ -cyclocholestan (**3b**). — Schmp. 170°, $[\alpha]_{\text{D}} = +14.5^{\circ}$ (CHCl_3 , 0.35proz.). Mol.-Gew. ber. 453, gef. 461 (osmometrisch bei 37° in CHCl_3). Es wurden ca. 3 Mol-% beim Erhitzen des im voranstehenden Versuch verwendeten Ansatzes mit *Acetonitril* unter Rückfluß gebildet. Die Substanz ließ sich aus der Säule mit Benzol/Äther (1:1) eluieren und durch Umkristallisieren aus Aceton reinigen. — *Massenspektrum*:

MG = 452, intensive Bruchstücke bei $m/e = 368$ (M—Methyltetrazol) und 355 (M—Methyltetrazolylmethyl). — *IR-Spektrum*: Banden um 1520 cm^{-1} (Tetrazol-Ring). — *NMR-Spektrum*: Methyl-Signal bei 2.50 ppm (Methyltetrazol).

$\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{N}_4$ (452.7) Ber. C 76.94 H 10.69 N 12.37 Gef. C 77.26 H 10.91 N 12.41

6 β -[5-Phenyl-tetrazolyl-(2)]-3 α .5-cyclocholestan (3a). — Schmp. 133° . Es wird analog zur voranstehenden Verbindung aus den Umsetzungen von *Cholesteryltosylat (I)* mit LiN_3 in *Phenylcyanid* bei 100° in Ausbeuten von 2–3 Mol-% erhalten und aus der Säule mit Benzol bzw. Benzol/Äther (1 : 1) eluiert. Umkristallisation erfolgte aus Aceton.

$\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{N}_4$ (514.8) Ber. C 79.33 H 9.79 N 10.88 Gef. C 78.82 H 9.56 N 10.81

6 β -n-Butyloxy-3 α .5-cyclocholestan. — Nach der Umsetzung von **1** mit LiN_3 in *n-Butanol* bei 100° erscheint es bei der Elution aus der Al_2O_3 -Säule mit Pentan in den ersten Eluaten als Sirup. Reinigung durch Destillation, Sdp._{0.001} $190\text{--}193^\circ$; $[\alpha]_{\text{D}} = +27.95^\circ$ (CHCl_3 , 1.56-proz.). — *IR* (Film): starke Äther-Bande bei $1098\text{--}1100\text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{31}\text{H}_{54}\text{O}$ (441.7) Ber. C 84.09 H 12.30 Gef. C 84.07 H 12.27

Addukt aus 1 und Dimethylamin: Nach der Umsetzung von *Cholesteryltosylat (I)* mit *Dimethylamin* in Aceton bzw. MMF bei 100° bleiben in Äther/verd. Alkali kleine, sich schnell violett färbende Anteile ungelöst. Sie werden gesammelt, getrocknet und aus Aceton umkristallisiert; schillernde Blättchen vom Schmp. 219° .

$\text{C}_{36}\text{H}_{59}\text{NO}_3\text{S}$ (585.9) Ber. C 73.80 H 10.15 N 2.39 O 8.19 S 5.47
Gef. 74.10 10.06 2.22 8.32 5.30

Addukt aus Cholesterin und Aceton (Verbindung **E**; s. Tab. 2–5): Aus der Al_2O_3 -Säule wurde mit Benzol/Äther (1 : 1) vor Epicholesterin bzw. Cholesterin ein Öl vom Sdp._{0.001} $189\text{--}195^\circ$ isoliert. Dieses Kondensationsprodukt von Cholesterin + 2 Aceton zeigt folgende *IR-Banden*: $\nu(\text{CO}) = 1715$; $\nu(\text{OH}) = 3400\text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{33}\text{H}_{56}\text{O}_2$ (484.8) Ber. C 81.76 H 11.64 Gef. C 81.73, 82.23 H 11.62, 11.49

Oxydationsprodukt von Cholesterin (Verbindung **F**): Es entsteht aus **1** und *KJ* in DMF oder Sulfolan (s. Tab. 5) und erscheint bei der Chromatographie an Al_2O_3 im Eluat mit Benzol/Äther (1 : 1) vor Epicholesterin bzw. Cholesterin. — *IR*: $\nu(\text{CO}) = 1660$; $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1625$, 1590 cm^{-1} . — Gef. C 80.53 H 10.61.

Dehydrierungsprodukt von Cholesterin (Verbindung **G**): Es entsteht in geringer Menge aus **1** und LiN_3 in DMSO oder Phenylcyanid bzw. mit *Dimethylamin* in DMSO (Tab. 1, 2) und wird mit Pentan/Benzol (1 : 1) bzw. Benzol von der Al_2O_3 -Säule eluiert. Schmp. 110° (aus Aceton). — *IR*: keine Keto-Bande, $\nu(\text{Sterol}) = 1060\text{--}1080\text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}$ (384.7) Ber. C 84.31 H 11.53 Gef. C 84.03 H 11.49

[213/67]