

b) aus  $\Delta^4$ -3,20-Diketo-17-methyl-21-chlor-pregnen (VIII): 70 mg  $\Delta^4$ -3,20-Diketo-17-methyl-21-chlor-pregnen (VIII) wurden in 5 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, mit 85 mg Kaliumacetat und 140 mg Kaliumjodid versetzt und 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser eingerührt, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und mit Äther extrahiert. Die ätherische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der amorphe Rückstand (65 mg) lieferte nach chromatographischer Reinigung an 2 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) 55 mg Krystalle, die bis zur Schmelzpunktskonstanz aus Äther-Petroläther umkrystallisiert wurden. Zur Analyse wurde die Probe 24 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Smp. 129–130°.

3,598 mg Subst. gaben 10,544 mg CO<sub>2</sub> und 3,150 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 80,44 H 9,82% Gef. C 79,97 H 9,80%

Das Präparat gab in der Mischprobe mit dem oben beschriebenen 17-Methyl-progesteron keine Schmelzpunktserniedrigung.

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

### Zusammenfassung.

Aus 21-Chlor- bzw. 21-Brom-pregnenolon (I) ist unter Umlagerung des Kohlenstoffgerüsts die  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Oxy-17-methyl-ätiocolensäure (IIIa) leicht zugänglich. Aus dieser Säure liess sich ein noch unbekanntes Homologes des natürlichen Corpus-luteum-Hormons, das 17-Methyl-progesteron, auf zwei verschiedenen Wegen bereiten.

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

## 38. Über Steroide und Sexualhormone.

160. Mitteilung<sup>1)</sup>.

### 2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ - und 2 $\beta$ , 3 $\beta$ -Oxido-cholestane; Konfiguration der 2-Oxy-cholestane

von A. Fürst und Pl. A. Plattner.

(21. XII. 48.)

Die beiden epimeren 2-Oxy-cholestane (2 $\beta$ ; VIIa und 2 $\alpha$ ; IXa), sowie das entsprechende Keton, das 2-Keto-cholestan (VIII), sind vor einiger Zeit beschrieben worden<sup>2)</sup>. Die Konstitution dieser Verbindungen, als in der Stellung 2 substituierte Cholestan-Derivate, ist durch den Abbau zu der *Windsaus-Uibrig*-Säure<sup>3)</sup> gesichert.

Die Zuteilung der Konfiguration an die beiden Alkohole VIIa, bzw. IXa erfolgte jedoch lediglich auf Grund der Reaktion mit Digi-

<sup>1)</sup> 159. Mitt. Helv. **32**, 270 (1949).

<sup>2)</sup> L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und M. Furrer, Helv. **27**, 524 (1944).

<sup>3)</sup> B. **47**, 2384 (1914).

tonin. Der mit Digitonin fällbare, bei 154° schmelzende Alkohol wurde, in Anlehnung an die Verhältnisse bei den epimeren 3-Oxy-cholestanen (Cholestanole), vorläufig als 2 $\beta$ -Oxy-cholestan (VIIa) bezeichnet. Dem Alkohol vom Smp. 181° müsste dann die Konfiguration eines 2 $\alpha$ -Oxy-cholestans (IXa) zukommen.

Im Zusammenhang mit anderen Untersuchungen über den sterischen Bau von verschiedenen Steroiden haben wir uns nun die Aufgabe gestellt, diese Konfigurationszuteilung auf gesicherte experimentelle Basis zu stellen. Unsere Beweisführung ging aus von dem von *K. Hattori* und *T. Kawasaki*<sup>1)</sup> beschriebenen 2,3-Oxido-cholestan („Neocholesten-oxyd“) (II), vorläufig unbekannter Konfiguration. In der Annahme, dass die Hydrierung dieses Oxydes zu einem Gemisch von 2- und 3-Oxy-cholestanen gleicher Konfiguration führen könnte, wurde die Verbindung nach verschiedenen Methoden hydriert<sup>2)</sup>. Dabei wurde jedoch stets nur Epi-cholestanol (III) erhalten. Daneben entstand etwas Cholestan. Es gelang dagegen nicht, in den Hydrierungsprodukten ein 2-Oxy-cholestan aufzufinden. Immerhin war durch die Isolierung von Epi-cholestanol die bis anhin unbekannte Konfiguration des Oxyds II<sup>3)</sup> als 2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ -Oxido-cholestan gesichert.

Damit stellte sich das Problem, das noch unbekannte 2 $\beta$ , 3 $\beta$ -Oxido-cholestan (V) herzustellen und sein Verhalten bei der Hydrierung zu untersuchen.

Die Oxydation von  $\Delta^{2,3}$ -Cholesten mit Persäuren liefert quantitativ und einheitlich das  $\alpha$ -Oxyd II. Eine Möglichkeit zur Überführung des  $\alpha$ -Oxyds II in das  $\beta$ -Oxyd V ergab sich aus ähnlichen Überlegungen, wie sie der Überführung des Cholesterin- $\beta$ -oxyds in das Cholesterin- $\alpha$ -oxyd zu Grunde lagen<sup>4)</sup>.

Die hydrolytische Aufspaltung des Oxyd-Ringes von II mit Säuren führt zu einem Cholestan-2,3-diol<sup>5)</sup>, das auf Grund der Entstehungsweise als trans-Glykol IVa oder VIa anzusprechen ist. Das Diol liefert mit Pyridin und Acetanhydrid ein Diacetat IVb oder VIb, (Smp. 135°), das sich gut zu seiner Identifizierung eignet.

Mit Essigsäure lässt sich das Oxyd II zur Monoacetyl-Verbindung IVc oder VIc (Smp. 113°) des Diols aufspalten, die sich in guter Ausbeute zum Diol-diacetat IVb oder VIb acetylieren lässt. Das

1) *C.* **1938**, II, 81; *J. pharm. Soc. Jap.* **57**, 160 (1937).

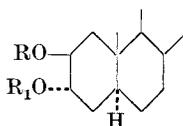
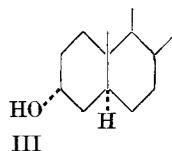
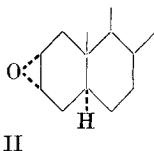
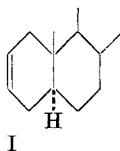
2) Vgl. den experimentellen Teil.

3) Auch die Oxydation von  $\Delta^{2,3,20,22}$ -21-Oxy-nor-allo-choladiensäure-lacton-(23  $\rightarrow$  21) mit Benzopersäure verlief einheitlich. Dem Oxyd könnte nach den obigen Resultaten die Konfiguration eines  $\Delta^{20,22}$ -2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ -Oxido-21-oxy-nor-allo-cholensäure-lactons-(23  $\rightarrow$  21) [richtige Bezeichnung:  $\Delta^{20,22}$ -2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ -Oxido-nor-allo-cholen-lacton-(23  $\rightarrow$  21)] zukommen; *Helv.* **28**, 173 (1945).

4) *A. Fürst* und *F. Koller*, *Helv.* **30**, 1454 (1947).

5) *K. Hattori* und *T. Kawasaki*, *C.* **1938**, II, 81; *J. pharm. Soc. Jap.* **57**, 160 (1937); vgl. *R. E. Marker* und *L. Plambeck*, *Am.* **61**, Soc. 1332 (1939).

Diacetat krystallisiert gut und dürfte einheitlich sein. Das Diol selbst dagegen lässt sich nur schwierig reinigen und zeigt wechselnde Schmelzpunkte. Die Frage nach der Konfiguration dieses Diols kann vorläufig nicht sicher beantwortet werden.

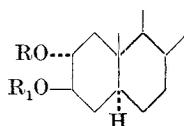
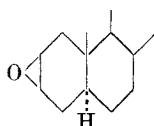


IVa R = R<sub>1</sub> = H

IVb R = R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>CO

IVc R = CH<sub>3</sub>CO; R<sub>1</sub> = H

IVd R = CH<sub>3</sub>CO; R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>

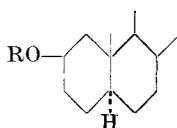


VIa R = R<sub>1</sub> = H

VIb R = R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>CO

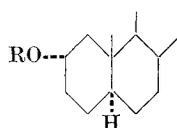
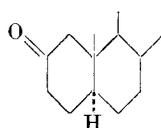
VIc R = H; R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>CO

VId R = CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>CO



VIIa R = H

VIIb R = CH<sub>3</sub>CO



IXa R = H

IXb R = CH<sub>3</sub>CO

Unter der Annahme, dass die Hydrolyse die gleiche Bindung angreift, wie die Hydrierung, würden sich für das Diol und seine Derivate die Formulierungen IVa, IVb und IVc ergeben. Dass eine solche Annahme nicht abwegig ist, zeigen die Beispiele der beiden Oxyde des Cholesterins, bei deren Hydrierung jeweils die gleichen O—C-Bindungen geöffnet werden, wie bei der Hydrolyse<sup>1)</sup>. Genau so reagieren auch die beiden Oxyde des trans-Dehydro-androsterons<sup>2)</sup>.

Für den weiteren Verlauf der Arbeit ist indessen die genaue Kenntnis der Konfiguration des 2, 3-Cholestandiols nicht nötig und nur wesentlich, dass es sich dabei um eine trans-Verbindung handelt. Diese Bedingung aber wird auch von VIa, VIb und VIc erfüllt.

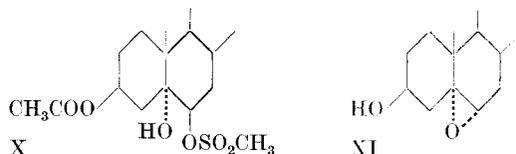
Das Monoacetat vom Smp. 113° oder das ölige Rohprodukt der Aufspaltung des  $\alpha$ -Oxyds mit Essigsäure, in welchem die acetylierte OH-Gruppe sicher die  $\beta$ -Lage besitzt (Aufspaltung unter *Walden*'scher

<sup>1)</sup> Ähnlich verhalten sich diese beiden Oxyde auch gegenüber verschiedenen anderen Reagentien, wobei jeweils eine *Walden*'sche Umkehrung stattfindet.

<sup>2)</sup> L. Ruzicka und A. C. Muhr, *Helv.* **27**, 503 (1944); Pl. A. Plattner, Th. Petrzilka und W. Lang, *Helv.* **27**, 513 (1944); Pl. A. Plattner und W. Lang, *Helv.* **27**, 1872 (1944); A. Fürst und F. Koller, *Helv.* **30**, 1454 (1947).

Umkehrung), führt nach der Umsetzung mit Methansulfosäurechlorid zu einem Mesylat-acetat vom Schmelzpunkt 129–130°. Diesem kommt nach dem oben Gesagten wahrscheinlich die Formel IVd zu.

Sowohl IVd, als auch ein VI d entsprechendes Mesylat-acetat muss nun in Analogie zu den Verhältnissen beim 3 $\beta$ -Acetoxy-5-oxy-6 $\beta$ -mesyloxy-cholestan (X), das mit Alkali Cholesterin- $\alpha$ -oxyd (XI)



liefert<sup>1)</sup>, unter Verseifung der Acetyl-Gruppe und Abspaltung des Mesylat-Ions unter *Walden'scher* Umkehrung das Oxyd V ergeben. Tatsächlich konnte beim Kochen des Mesylat-acetats mit KOH in Methanol das 2 $\beta$ ,3 $\beta$ -Oxido-cholestan C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O (Smp. 88°) in sehr guter Ausbeute erhalten werden. Dass bei diesen Reaktionen nicht etwa eine unerwartete Umlagerung eingetreten ist, konnte durch die hydrolytische Aufspaltung von V gezeigt werden. Dabei wurde — nach Acetylierung des Diols — ein mit dem aus 2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -Oxido-cholestan(II) gewonnenen identisches Diacetat IVb oder VI b (Smp. 135°) erhalten.

Das neue Oxyd X konnte sowohl durch katalytische Hydrierung, wie auch durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid<sup>2)</sup> in das bei 154° schmelzende, mit Digitonin fällbare 2-Oxy-cholestan<sup>3)</sup> übergeführt werden.

Bemerkenswert ist, dass offenbar auch hier wieder die katalytische Hydrierung die gleiche C—O-Bindung (an C 3) aufspaltet wie die Hydrolyse. Seiner Entstehung aus dem  $\beta$ -Oxyd gemäss muss diesem 2-Oxy-cholestan die  $\beta$ -Konfiguration zukommen, so dass die früher auf Grund der Fällbarkeit mit Digitonin getroffene Zuteilung also zu Recht besteht. Für das zweite, bei 181° schmelzende 2-Oxy-cholestan ist damit die Konfiguration einer 2 $\alpha$ -Oxy-Verbindung ebenfalls gesichert.

Es war nun interessant zu prüfen, wie die sterischen Verhältnisse der beiden 2-Oxy-cholestane sich auf die Verseifungsgeschwindigkeit der Acetate VIIb und IXb auswirken. Zum Vergleich wurden auch die Acetate des Cholestanols und Epi-cholestanols unter gleichen Bedingungen verseift<sup>4)</sup>. Die Resultate sind in der nachstehenden Tabelle A zusammengestellt.

<sup>1)</sup> A. Fürst und F. Koller, Helv. **30**, 1454 (1947).

<sup>2)</sup> Pl. A. Plattner, H. Heusser und A. B. Kulkarni, Helv. **31**, 1885 (1948).

<sup>3)</sup> L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und M. Furrer, Helv. **27**, 524 (1944).

<sup>4)</sup> L. Ruzicka, M. Furter und M. W. Goldberg, Helv. **21**, 498 (1938).

Tabelle A.

| Verseifte Substanz                        | verseift zu % |
|---|---------------|
| 2 $\beta$ -Acetoxy-cholestan (VIIb) . .   | 10,9          |
| 2 $\alpha$ -Acetoxy-cholestan (IXb) . . . | 87,0          |
| 3 $\beta$ -Acetoxy-cholestan . . . . .    | 91,7          |
| 3 $\alpha$ -Acetoxy-cholestan . . . . .   | 34,0          |

Bedingungen: 0,01-n. KOH in Alkohol, 30 Minuten kochen.

Es zeigte sich dabei, dass in Übereinstimmung mit den Betrachtungen an *Stuart*'schen Kalottenmodellen das 2 $\beta$ -Acetoxy-cholestan (VIIb) unter den vier geprüften Acetaten weitaus am schwersten verseifbar ist.

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

### Experimenteller Teil<sup>1)</sup>.

#### $\Delta^{2,3}$ -Cholesten (Neocholesten)<sup>2)</sup> (I).

$\Delta^{2,3}$ -Cholesten wurde direkt aus dem Gemisch der beiden Cholestylbromide (erhalten aus Cholestanol oder Epi-cholestanol mit Phosphortribromid in Benzol<sup>3)</sup>) durch Kochen mit Chinolin<sup>2)</sup> hergestellt. Der chromatographisch gereinigte und aus Äther-Alkohol umkrystallisierte Kohlenwasserstoff I schmolz bei 75°. Präparate, die über das Dibromid gereinigt wurden, hatten die gleichen Eigenschaften.

$$[\alpha]_D = +67,4^{\circ}; +65,5^{\circ} \quad (c = 1,370; 0,990 \text{ in } \text{CHCl}_3)$$

Zur Analyse wurde die Substanz vor dem Verbrennen geschmolzen.

$$\begin{array}{l} 3,717 \text{ mg Subst. gaben } 11,902 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 4,123 \text{ mg H}_2\text{O} \\ \text{C}_{27}\text{H}_{46} \quad \text{Ber. C } 87,49 \quad \text{H } 12,51\% \quad \text{Gef. } 87,38 \quad \text{H } 12,41\% \end{array}$$

#### 2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ -Oxido-cholestan (Neocholesten-oxyd) (II)<sup>4)</sup>

1 g  $\Delta^{2,3}$ -Cholesten (I), gelöst in 10 cm<sup>3</sup> Chloroform, wurde bei –10° mit 1,1 Mol Benzopersäure (in CHCl<sub>3</sub>) versetzt und 20 Stunden bei der gleichen Temperatur stehen gelassen. Eine Titration zeigte, dass nach dieser Zeit 1 Mol Oxydationsmittel verbraucht worden war. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit viel Äther versetzt und unter Eiskühlung mit verd. Sodalösung gewaschen, bis kein Oxydationsmittel mehr im Waschwasser nachzuweisen war. Nach Waschen mit Wasser wurde die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand (1,05 g) krystallisierte spontan. Aus Äther-Alkohol umkrystallisiert bildet das Oxyd prächtige, bei 105–106° schmelzende Nadeln. Bei der Prüfung auf Einheitlichkeit durch Chromatographieren (neutralisiertes Aluminiumoxyd, Akt. II–III) wurde alles mit Petroläther und

<sup>1)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

<sup>2)</sup> *J. Mauthner*, M. **30**, 635 (1909); *R. E. Marker, O. Kamm, D. M. Jones* und *L. W. Mixon*, Am. Soc. **59**, 1363 (1937); *K. Hattori* und *T. Kawasaki*, C. **1938**, II, 81; *J. pharm. Soc. Jap.* **57**, 160 (1937).

<sup>3)</sup> *L. Ruzicka, H. Wirz* und *J. Meyer*, Helv. **18**, 998 (1935); *R. E. Marker, F. C. Whitmore, O. Kamm, T. S. Oakwood* und *J. M. Blatterman*, Am. Soc. **58**, 338 (1936); *T. Kawasaki*, C. **1939**, II, 646; *J. pharm. Soc. Jap.* **58**, 157 (1938).

<sup>4)</sup> *K. Hattori* und *T. Kawasaki*, C. **1938**, II, 81; *J. pharm. Soc. Jap.* **57**, 160 (1937).

Petroläther-Benzol (1:4) eluiert. Alle 10 aufgefangenen Fraktionen erwiesen sich als identisch und schmolzen nach Umkrystallisieren bei 105°.

$$[\alpha]_D = +36,0^{\circ}; +36,9^{\circ} \quad (c = 1,530; 1,119 \text{ in } \text{CHCl}_3)$$

3,771 mg Subst. gaben 11,529 mg CO<sub>2</sub> und 3,965 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O Ber. C 83,87 H 11,99% Gef. C 83,43 H 11,77%

Hydrierung von 2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ -Oxido-cholestan (II) zu Epi-cholestanol (III).

a) 180 mg 2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ -Oxyd in 10 cm<sup>3</sup> Eisessig wurden mit 20 mg vorhydriertem PtO<sub>2</sub> (*Adams*) hydriert. In 1½ Stunden waren 12,2 cm<sup>3</sup> Wasserstoff verbraucht. Das Hydrierungsprodukt wurde filtriert, eingedampft (Smp. 70—150°) und anschliessend mit 2 cm<sup>3</sup> Pyridin und 6 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid über Nacht bei Zimmertemperatur acetyliert. Beim Chromatographieren des Acetylierungsgemisches wurden folgende Substanzen eluiert: 1. Cholestan (Mischschmelzpunkt mit authentischem Material zeigte keine Erniedrigung), 2. Epi-cholestanol-acetat (keine Erniedrigung des Schmelzpunktes in der Mischung), 3. 2,3-Diacetoxy-cholestan (IVb oder VIb) (vgl. später).

b) 300 mg 2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ -Oxyd (II) in 60 cm<sup>3</sup> Feinsprit wurden mit 200 mg vorhydriertem Platinoxid (*Adams*) hydriert. In 20 Stunden waren 22 cm<sup>3</sup> Wasserstoff verbraucht. Nach der Aufarbeitung wurde chromatographiert. Petroläther und Petroläther-Benzol-Gemische eluierten Cholestan und unverändertes 2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ -Oxido-cholestan. Benzol und Benzol-Äther-Gemische brachten Epi-cholestanol, während Cholestan-2,3-diol mit Äther-Methanol eluiert wurde.

c) Weitere Versuche, durch katalytische Reduktion des Oxyds II zu einem 2-Oxy-cholestan zu gelangen, waren ebenfalls erfolglos. Hydrierung mit Pd-CaCO<sub>3</sub> in Feinsprit gab z. B. grösstenteils Ausgangsmaterial zurück, neben etwas 2,3-Diol; Versuche zur Hydrierung mit *Raney*-Nickel in Alkohol oder Dioxan und Platinoxid (*Adams*) in Dioxan liessen das Ausgangsmaterial unverändert.

d) 1,1 g 2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ -Oxido-cholestan (II) wurden in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Äther gelöst und unter starkem Rühren mit 35 cm<sup>3</sup> einer ätherischen Lösung von Lithiumaluminiumhydrid (1 cm<sup>3</sup> Lösung = 3 mg LiAlH<sub>4</sub>) umgesetzt<sup>1)</sup>. Nach 40 Minuten Rühren bei Zimmertemperatur wurde 5 Minuten erwärmt. Nach Erkalten wurde die Lösung vorsichtig mit eiskaltem Wasser zersetzt, dann mit verd. Schwefelsäure angesäuert und ausgeäthert. Der Rückstand (1,1 g) wurde mit Pyridin-Acetanhydrid acetyliert und chromatographiert. Dabei wurden 30 mg Cholestan, 670 mg Epi-cholestanol-acetat und 230 mg 2,3-Diacetoxy-cholestan erhalten.

2,3-Diacetoxy-cholestan (IVb oder VIb) aus 2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ -Oxido-cholestan (II).

150 mg 2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ -Oxido-cholestan (II) wurden in 30 cm<sup>3</sup> Aceton gelöst, mit 5 cm<sup>3</sup> Wasser und 0,2 cm<sup>3</sup> 2-n. Schwefelsäure versetzt und 48 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Darauf wurde der grösste Teil des Acetons im Vakuum verdampft und nachher ausgeäthert. Erhalten wurden 130 mg Krystalle (Smp. 160—170°), die mit Pyridin und Acetanhydrid durch kurzes Erwärmen, dann Stehenlassen (24 Stunden) bei Zimmertemperatur, acetyliert wurden. Zur Analyse wurde aus Alkohol umkrystallisiert; Smp. 135°.

$$[\alpha]_D = +57,4^{\circ} \quad (c = 1,083 \text{ in Chloroform})$$

3,592 mg Subst. gaben 10,034 mg CO<sub>2</sub> und 3,472 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>31</sub>H<sub>52</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 76,18 H 10,73% Gef. C 76,24 H 10,82%

Das gleiche Diacetat wird auch erhalten, wenn man die beim Chromatographieren von grösseren Mengen des Oxyds II entstandenen und mit Äther-Alkohol eluierten Aufspaltungsprodukte acetyliert. Das freie Diol IVa oder VIa lässt sich relativ schwer reinigen.

<sup>1)</sup> *Pl. A. Plattner, H. Heusser und A. B. Kulkarni, Helv. 31, 1885 (1948).*

## Cholestan-2,3-diol-monoacetat (IVc oder VIc).

1 g 2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -Oxido-cholestan wurden in 10 cm<sup>3</sup> Eisessig 3 Stunden am Wasserbad erhitzt, dann am Vakuum eingedampft. Rückstand 1,05 g Öl. Dieses wurde über 30 g neutralisiertes Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert. Petroläther und Petroläther-Benzol-Gemische (650 cm<sup>3</sup>) eluierten 120 mg Öl, das mit Tetranitromethan Gelbfärbung gab; diese Fraktionen wurden nicht weiter untersucht. Benzol und Benzol-Äther-Gemische (700 cm<sup>3</sup>) brachten 800 mg Öl. Dieses wurde durch Erwärmen in 5 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst. Nach viertägigem Stehen krystallisierten 400 mg Substanz (Smp. 95°). Nach viermaligem Umkrystallisieren schmolz die in Nadeln krystallisierende Substanz bei 113°.

$$[\alpha]_D = +32,6^{\circ} \quad (c = 1,223 \text{ in Chloroform})$$

3,582 mg Subst. gaben 10,277 mg CO<sub>2</sub> und 3,641 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>29</sub>H<sub>50</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 77,97 H 11,28% Gef. C 78,30 H 11,37%

Es liegt das Monoacetat IVc oder VIc des Diols IVa oder VIa vor. Sowohl das krystallisierte Monoacetat als auch dessen ölige Mutterlaugen ergaben beim Acetylieren mit Pyridin-Acetanhydrid das bei 135° schmelzende Diacetat.

## Cholestan-2,3-diol-acetat-mesylyat (IVd oder VID).

330 mg krystallisiertes Cholestan-2,3-diol-monoacetat wurden in 3 cm<sup>3</sup> Pyridin unter Kühlung mit 300 mg Methansulfosäurechlorid versetzt. Nach 2½ Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit Eiswasser versetzt, in Äther aufgenommen, mit eiskalter verdünnter Salzsäure, mit verdünnter Sodalösung und dann mit Wasser gewaschen. Nach Verdampfen der getrockneten ätherischen Lösung verblieben 350 mg Krystalle, die nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Äther-Benzin bei 129–130° schmolzen.

$$[\alpha]_D = +18,9^{\circ} \quad (c = 0,791 \text{ in Chloroform})$$

3,635 mg Subst. gaben 9,148 mg CO<sub>2</sub> und 3,241 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>O<sub>5</sub>S Ber. C 68,66 H 9,99% Gef. C 68,68 H 9,99%

Auch das rohe, noch nicht krystallisierte 2,3-Diol-monoacetat kann in das Acetat-mesylyat übergeführt werden, wenn auch mit geringerer Ausbeute.

2 $\beta$ ,3 $\beta$ -Oxido-cholestan (V).

In eine heisse Lösung von 3 g Kaliumhydroxyd in 240 cm<sup>3</sup> Methanol wurden portionenweise 3,2 g 2,3-Dioxy-cholestan-acetat-mesylyat eingetragen und dann zwei Drittel des Methanols abdestilliert. Der Rest wurde nun im Vakuum bis auf ca. 25 cm<sup>3</sup> entfernt, der Rückstand mit Äther versetzt, gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Gewicht des spontan krystallisierenden Reaktionsproduktes (Smp. 83°) betrug 2,16 g. Zur Analyse wurde aus Äther-Alkohol umkrystallisiert; Smp. 87,5–88,5°.

$$[\alpha]_D = +50,5^{\circ} \quad (c = 1,492 \text{ in Chloroform})$$

3,545 mg Subst. gaben 10,875 mg CO<sub>2</sub> und 3,830 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O Ber. C 83,87 H 11,99% Gef. C 83,71 H 12,09%

Aufspaltung des 2 $\beta$ ,3 $\beta$ -Oxido-cholestans. 140 mg  $\beta$ -Oxyd V wurden in analoger Weise, wie für das  $\alpha$ -Oxyd II beschrieben wurde, in Aceton mit Wasser und verd. Schwefelsäure aufgespalten. Das Rohprodukt wurde acetyliert, wobei ein mit dem aus  $\alpha$ -Oxyd II gewonnenen identisches Diacetat (Mischschmelzpunkt) resultierte; Smp. 135°.

$$[\alpha]_D = +59,3^{\circ} \quad (c = 1,070 \text{ in Chloroform})$$

3,728 mg Subst. gaben 10,379 mg CO<sub>2</sub> und 3,58 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>31</sub>H<sub>52</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 76,18 H 10,73% Gef. C 75,98 H 10,75%

Hydrierung des 2  $\beta$ , 3  $\beta$ -Oxido-cholestans (V) zu 2  $\beta$ -Oxy-cholestan (VIIa).

a) 150 mg Platinoxid (*Adams*) wurden in 10 cm<sup>3</sup> Eisessig vorhydriert und dann mit 500 mg  $\beta$ -Oxyd (in 25 cm<sup>3</sup> Eisessig) zusammen mit Wasserstoff geschüttelt. Aufnahme in 80 Minuten: 30,9 cm<sup>3</sup>. Die abfiltrierte Lösung wurde eingedampft; Rückstand: 500 mg weiche Krystalle (Smp. 80—110°). Durch Umkrystallisieren stieg zwar der Schmelzpunkt, aber es lag offensichtlich noch ein Gemisch vor. Deshalb wurde alles wieder vereinigt und über 15 g Aluminiumoxyd (neutralisiert, Aktivität III) chromatographiert. Nach 110 mg Cholestan (Petroläther) und 30 mg Ausgangsmaterial (Petroläther-Benzol 8:2) wurden mit Benzol und Benzol-Äther-Gemischen 320 mg 2  $\beta$ -Oxy-cholestan eluiert.

Zur Analyse wurde das Produkt aus Chloroform-Alkohol umkrystallisiert. Smp. 153—154°. Eine heisse, 1-proz. Lösung des 2  $\beta$ -Oxy-cholestans in Alkohol gab mit einer 0,5-proz. Digitonin-Lösung (Alkohol-Wasser 7:3) nach 5—10 Minuten eine Fällung; 3  $\beta$ -Oxy-cholestan (Cholestanol) bildet unter den gleichen Bedingungen sofort einen Niederschlag.

$$[\alpha]_D = +34,2^{\circ} \quad (c = 0,782 \text{ in Chloroform})$$

3,682 mg Subst. gaben 11,242 mg CO<sub>2</sub> und 4,079 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>O Ber. C 83,43 H 12,45% Gef. C 83,32 H 12,40%

Die Mutterlaugen des 2  $\beta$ -Oxy-cholestans (VIIa; 200 mg) wurden vereinigt und in 2 cm<sup>3</sup> Pyridin mit 5 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen, dann eine Stunde auf 60—70° erwärmt. Nach der Aufarbeitung wurde das rohe Acetat chromatographiert (8 g Aluminiumoxyd, neutralisiert, Aktivität II). Die mit Petroläther eluierten Fraktionen wurden aus Äther-Methanol umkrystallisiert. Das reine 2  $\beta$ -Acetoxy-cholestan (VIIb) schmolz bei 77—78°.

$$[\alpha]_D = +26,5^{\circ}; +27,3^{\circ} \quad (c = 0,971; 1,468 \text{ in Chloroform})$$

3,597 mg Subst. gaben 10,604 mg CO<sub>2</sub> und 3,730 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>29</sub>H<sub>50</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 80,78 H 11,70% Gef. C 80,45 H 11,60%

Verseifung: 50 mg 2  $\beta$ -Acetoxy-cholestan wurden mit 5 cm<sup>3</sup> methanolischer Kalilauge (13 mg KOH pro cm<sup>3</sup>) 12 Stunden gekocht. Nach der Aufarbeitung wurde in guter Ausbeute das 2  $\beta$ -Oxy-cholestan (VIIa), (Smp. 154°) erhalten.

b) 300 mg 2  $\beta$ , 3  $\beta$ -Oxido-cholestan wurden in 30 cm<sup>3</sup> absolutem Äther mit 150 mg Lithiumaluminiumhydrid (in 5 cm<sup>3</sup> absolutem Äther) reduziert. Nach der Aufarbeitung wurden 270 mg 2  $\beta$ -Oxy-cholestan mit dem Schmelzpunkt von 154° erhalten.

### 2-Keto-cholestan (VIII<sup>1</sup>).

200 mg 2  $\beta$ -Oxy-cholestan (VIIa), gelöst in 10 cm<sup>3</sup> Eisessig, wurden mit 3 cm<sup>3</sup> Chromtrioxyd-Lösung in Eisessig (1 cm<sup>3</sup> = 3,4 mg O) versetzt. Nach 18 Stunden Stehen bei Zimmertemperatur wurden 3 cm<sup>3</sup> Methanol zugegeben und nach weiteren 30 Minuten dampfte man ein. Die ätherische Lösung des Rohproduktes wurde mit verd. Schwefelsäure, dann mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Eindampfen des Lösungsmittels verblieben 190 mg Krystalle mit dem Schmelzpunkt von 126°. Zur Prüfung auf Einheitlichkeit und zur weiteren Reinigung wurde über 6 g Aluminiumoxyd (neutralisiert, Aktivität II) chromatographiert. Es wurden 6 Fraktionen (mit Petroläther-Benzol 8:2 eluiert) aufgefangen, die nach Umkrystallisieren aus Äther-Methanol bei 130° schmolzen.

$$[\alpha]_D = +50,7^{\circ} \quad (c = 1,132 \text{ in Chloroform})$$

3,616 mg Subst. gaben 11,079 mg CO<sub>2</sub> und 3,866 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O Ber. C 83,87 H 11,99% Gef. C 83,62 H 11,95%

Das Oxim schmolz nach Umkrystallisieren aus Chloroform-Methanol bei 200°.

$$[\alpha]_D = +13,8^{\circ} \quad (c = 0,8974 \text{ in Chloroform})$$

3,678 mg Subst. gaben 10,882 mg CO<sub>2</sub> und 3,876 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>27</sub>H<sub>47</sub>ON Ber. C 80,73 H 11,80% Gef. C 80,75 H 11,79%

<sup>1</sup>) *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und M. Furrer, Helv.* **27**, 524 (1944).

2  $\alpha$ -Oxy-cholestan (IXa).

Die Verbindung wurde nach *Ruzicka, Plattner* und *Furrer*<sup>1)</sup> durch Reduktion des 2-Keto-cholestans mit Natrium und Alkohol hergestellt; Smp. 181°. Eine heisse, 1-proz. Lösung des 2  $\alpha$ -Oxy-cholestans in Alkohol, versetzt mit einer 0,5-proz. Digitonin-Lösung (Alkohol-Wasser 7:3), gab erst nach einigen Tagen einen Niederschlag.

$$[\alpha]_D = +26,4^{\circ}; +27,8^{\circ} \quad (c = 1,053; 0,837 \text{ in Chloroform})$$

Zur Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 150° sublimiert.

$$\begin{array}{l} 3,633 \text{ mg Subst. gaben } 11,105 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 4,012 \text{ mg H}_2\text{O} \\ \text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O} \quad \text{Ber. C } 83,43 \quad \text{H } 12,45\% \quad \text{Gef. C } 83,42 \quad \text{H } 12,36\% \end{array}$$

Das 2  $\alpha$ -Acetoxy-cholestan (IXb), hergestellt aus 2  $\alpha$ -Oxy-cholestan mit Pyridin und Acetanhydrid, schmolz bei 90°.

$$[\alpha]_D = -1,3^{\circ}; 0^{\circ} \quad (c = 1,260; 0,672 \text{ in Chloroform})$$

$$\begin{array}{l} 3,742 \text{ mg Subst. gaben } 11,052 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 3,931 \text{ mg H}_2\text{O} \\ \text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_2 \quad \text{Ber. C } 80,78 \quad \text{H } 11,70\% \quad \text{Gef. C } 80,60 \quad \text{H } 11,76\% \end{array}$$

Die alkalische Verseifung liefert in guter Ausbeute das 2  $\alpha$ -Oxy-cholestan zurück.

## Vergleichende Verseifung von Acetoxy-cholestanen.

Die eingewogenen Acetate wurden mit je 11 cm<sup>3</sup> 0,01-n. alkoholischer Kalilauge je 30 Minuten gekocht und dann der Alkaliverbrauch durch Titration mit 0,1-n. Schwefelsäure bestimmt.

| Menge     | Substanz                      | Alkaliverbrauch                  | Verseift zu % |
|-----------|-------------------------------|----------------------------------|---------------|
| 19,288 mg | 2 $\beta$ -Acetoxy-cholestan  | 0,049 cm <sup>3</sup> 0,1-n. KOH | 10,94         |
| 21,575 mg | 2 $\alpha$ -Acetoxy-cholestan | 0,436 cm <sup>3</sup> 0,1-n. KOH | 87,03         |
| 20,480 mg | 3 $\beta$ -Acetoxy-cholestan  | 0,436 cm <sup>3</sup> 0,1-n. KOH | 91,69         |
| 19,252 mg | 3 $\alpha$ -Acetoxy-cholestan | 0,152 cm <sup>3</sup> 0,1-n. KOH | 34,00         |

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

## Zusammenfassung.

Es wurde die Konfiguration der beiden 2,3-Cholesten-oxyde und der beiden 2-Oxy-cholestane bestimmt. Unter den Acetaten von Epi-cholestanol, Cholestanol, 2  $\alpha$ -Oxy-cholestan und 2  $\beta$ -Oxy-cholestan erwies sich dasjenige des letztgenannten Alkohols als am schwersten verseifbar, was mit Modellbetrachtungen übereinstimmt.

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

<sup>1)</sup> Helv. **27**, 524 (1944).