

CLEMENS RUFER, HANS HOFFMEISTER,
HANS SCHAIRER und MARTIN TRAUT

Zur Chemie des Ecdysons, V¹⁾

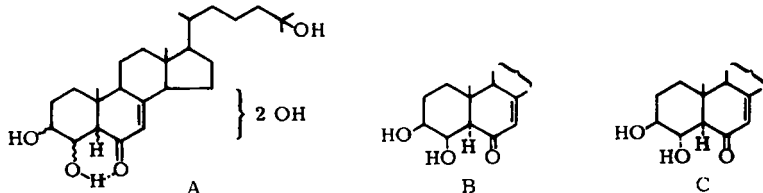
**Versuche zur Darstellung von
Steroid- Δ^7 -6-ketonen mit 3.4-Diol-Gruppierung**

Aus dem Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 4. November 1964)

Ein milder Syntheseweg zu Steroid- Δ^7 -6-ketonen führt über $\Delta^{5,7}$ -Diene. Cholestadien-(5.7)-diol-(3 β .4 α)-diacetat konnte dargestellt werden. Das entsprechende Dien-(5.7)-diol-(3 β .4 β) war nicht erhältlich; aus 7 α -Brom- bzw. 7-Hydroxy-cholesten-(5)-diol-(3 β .4 β)-Derivaten ließ sich kein Halogenwasserstoff bzw. Wasser abspalten. Cholestan-diol-(3 β .4 β)-on-(6)-diacetat wurde synthetisiert.

Aus unseren bisherigen Untersuchungen zur Chemie des Ecdysons¹⁻⁵⁾ ging hervor, daß das Hormon entweder ein $\Delta^{5(6)}$ -7-Keton oder ein Δ^7 -6-keton der Steroidreihe ist. Außer der Carbonylfunktion trägt es 5 Hydroxylgruppen, von denen eine an C-3 und eine an C-25 lokalisiert werden konnte. Eine Δ^7 -6-Keto-Gruppierung erschien uns wahrscheinlicher (vgl. auch die folgende Mittelteil⁶⁾). Die nach niedrigen Frequenzen verschobene Carbonylbande im Infrarotspektrum^{2,5)} könnte auf einer Chelatbindung zu einer in Stellung 4 angenommenen Hydroxylgruppe entspr. A beruhen.



Um die Eigenschaften solcher Verbindungen kennen zu lernen, haben wir versucht, Modellsbstanzanzen der Typen B und C herzustellen.

Zur Darstellung von Δ^7 -6-Ketonen sind in der Literatur drei Wege bekannt; wir mußten bei der Wahl unserer Reaktionen vor allem beachten, daß die 3.4-Diol-Gruppen in saurem Medium äußerst instabil sind⁵⁾. Der Weg mit den mildesten Reaktionsbedingungen zu Δ^7 -6-Ketonen geht vom $\Delta^{5,7}$ -Dien-System aus. Die Δ^5 -Doppelbindung wird selektiv hydroboriert und die entstandene 6 α -Hydroxy-Gruppe zum Keton oxydiert⁷⁾. Eine zweite Synthese des ungesättigten Ketons beruht auf der

¹⁾ IV. Mittelteil: H. HOFFMEISTER und C. RUFER, Chem. Ber. **98**, 2376 [1965], vorstehend.

²⁾ P. KARLSON, H. HOFFMEISTER, W. HOPPE und R. HUBER, Liebigs Ann. Chem. **662**, 1 [1963].

³⁾ Dissertat. H. HOFFMEISTER, Univ. München 1963.

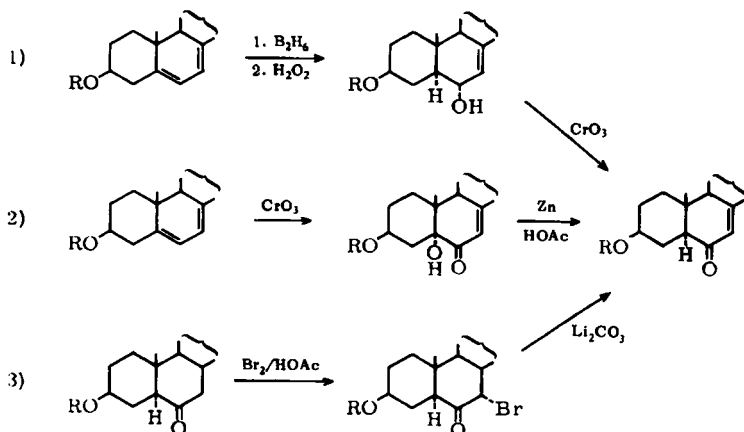
⁴⁾ P. KARLSON, Angew. Chem. **75**, 257 [1963].

⁵⁾ H. HOFFMEISTER, C. RUFER, H. H. KELLER, H. SCHAIRER und P. KARLSON, Chem. Ber. **98**, 2361 [1965].

⁶⁾ P. KARLSON, H. HOFFMEISTER, H. HUMMEL, P. HOCKS und G. SPITELLER, Chem. Ber. **98**, 2394 [1965], nachstehend.

⁷⁾ L. CAGLIOTTI, G. CAINELLE und K. MAINA, Tetrahedron [London] **19**, 1057 [1962].

Oxydation des $\Delta^{5,7}$ -Diens mit Chromsäure zur 5α -Hydroxy-6-keto- Δ^7 -Verbindung, aus der mit Zink/Eisessig die tertiäre OH-Gruppe reaktiv entfernt werden kann^{8,9)}. Schließlich kann man noch vom gesättigten 6-Keton ausgehen und durch Bromierung in Eisessig^{10, 11)} sowie HBr-Abspaltung mit Lithiumcarbonat¹²⁾ zum gewünschten System kommen.



Im ersten Teil dieser Arbeit beschreiben wir Versuche zur Darstellung des $3\beta,4\beta$ -Dihydroxy- $\Delta^{5,7}$ -dien-Systems, wobei wir einmal die Δ^7 -Doppelbindung in die $3\beta,4\beta$ -Dihydroxy- Δ^5 -Verbindung einführen wollten und zum anderen versucht haben, das 3β -Hydroxy- $\Delta^{5,7}$ -dien allylständig in 4-Stellung zu hydroxylieren.

Im zweiten Teil behandeln wir die Darstellung des $3\beta,4\alpha$ -Dihydroxy- $\Delta^{5,7}$ -dien-Systems; Oxydation zum Δ^7 -6-Keton wäre auf den oben angegebenen Wegen 1) und 2) möglich.

Im dritten Teil beschreiben wir Versuche, die vom $3\beta,5\alpha$ -Dihydroxy-6-keto- Δ^7 -steroid zum $3\beta,4\alpha$ -Dihydroxy-6-keto- Δ^7 -System führen sollten.

Im letzten Abschnitt wird die Darstellung eines $3\beta,4\beta$ -Dihydroxy-6-ketons beschrieben, das wir durch Bromierung und Abspaltung von HBr (Weg 3)) in das entsprechende Δ^7 -6-Keton umwandeln wollten.

Aus äußeren Gründen mußten wir unsere Untersuchungen in diesem Stadium abbrechen. Wir teilen deshalb die bisher erhaltenen Ergebnisse mit.

1. VERSUCHE ZUR DARSTELLUNG VON $3\beta,4\beta$ -DIHYDROXY- $\Delta^{5,7}$ -DIENEN

Wir haben Cholesten-(5)-diol-($3\beta,4\beta$)-diacetat (I)¹³⁾ analog den entsprechenden Vorschriften für das Cholesterinacetat^{14,15)} sowohl mit *N*-Brom-succinimid (NBS) unter Bestrahlung als auch mit 1,3-Dibrom-5,5-dimethyl-hydantoin („Dibromantin“)

⁸⁾ W. E. HARVEY und K. BLOCH, Chem. and Ind. 1961, 595.

⁹⁾ A. BURAWOY, J. chem. Soc. [London] 1937, 409.

¹⁰⁾ I. M. HEILBRON, E. JONES und F. SPRING, J. chem. Soc. [London] 1937, 801.

¹¹⁾ D. R. JAMES und C. W. SHOPPEE, J. chem. Soc. [London] 1954, 4224.

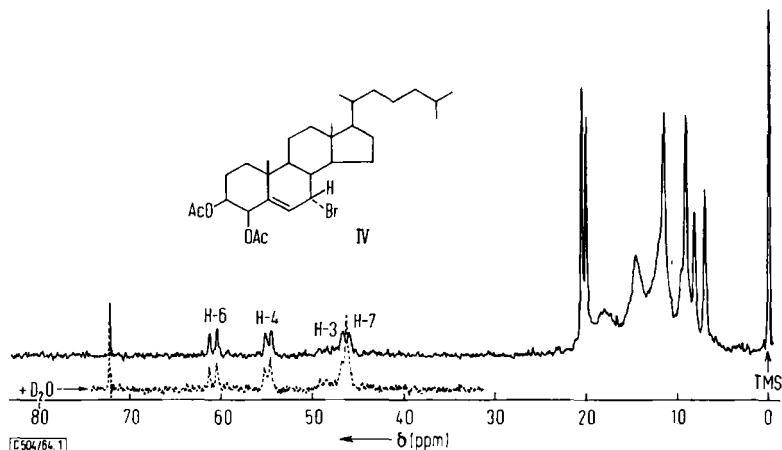
¹²⁾ M. P. HARTSHORN und A. F. WALLIS, J. chem. Soc. [London] 1962, 3839.

¹³⁾ O. ROSENHEIM und W. W. STARLING, J. chem. Soc. [London] 1937, 377.

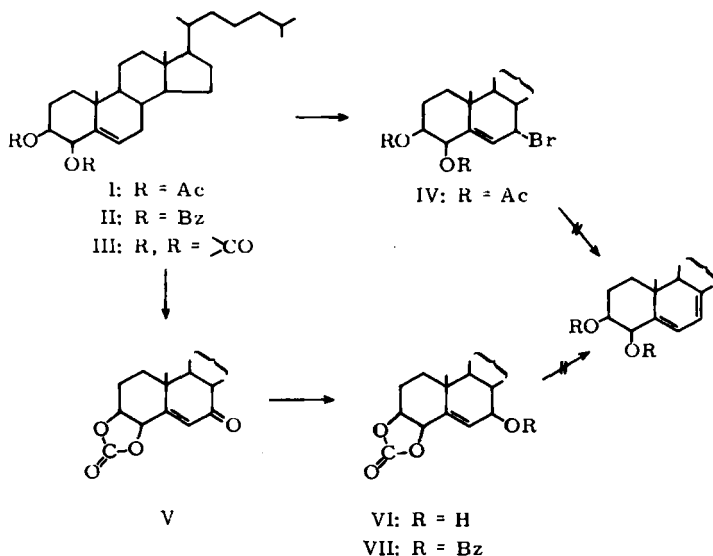
¹⁴⁾ S. BERNSTEIN, L. J. BINOVI, L. DORFMAN, K. J. SAX und Y. SUBBAROW, J. org. Chemistry 14, 433 [1949].

¹⁵⁾ F. HUNZIKER und F. X. MÜLLNER, Helv. chim. Acta 41, 70 [1958].

bromiert. Das Brom tritt wie beim Cholesterinacetat in 7-Stellung ein: Das Bromierungsprodukt kann mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert werden und liefert nach Acetylierung die Ausgangssubstanz (I). Allylumlagerung des Bromatoms oder der 4 β -Acetoxy-Gruppe können also nicht stattgefunden haben. Das Protonenresonanzspektrum von IV zeigt, daß das 7-Bromatom α -ständig angeordnet ist: Das Proton an C-7 erscheint (bei 4.6 ppm) als Dublett mit der gleichen Kopplungskonstante von 7 Hz wie das Proton an C-6 (bei 6.1 ppm) (s. Abbild. 1). Das C-7-Proton koppelt also



Abbild. 1. PMR-Spektrum von 7 α -Brom-cholesten-(5)-diol-(3 β ,4 β)-diacetat (IV). Lösungsmittel CDCl₃



nicht mit dem Proton an C-8; das bedeutet, daß die beiden C—H-Bindungen einen Winkel von 90° einschließen. Da das Proton an C-7 dann äquatorial steht, muß das

Bromatom axial und mithin α -ständig angeordnet sein. Dieser Konstitutionsbeweis ist sehr wichtig, weil sich herausstellte, daß mit den üblichen Methoden^{14,15} kein HBr zum Dien herausgespalten werden konnte.

Wir haben in gleicher Weise das Dibenzoat (II) und das cyclische Carbonat (III) bromiert. Daß die Bromide entstanden, haben wir durch Dünnschichtchromatographie nachgewiesen: Die 7 α -Bromide färben sich mit Vanillin/Schwefelsäure stark rot — im Gegensatz zu den Ausgangsstoffen, die eine blaue Farbe geben. Alle Bromide laufen im System Methylenchlorid/Aceton (80 : 20) etwas weiter als die Ausgangsstoffe. Im UV zeigen alle drei Bromide ein Maximum bei 212 m μ . Auch aus diesen Verbindungen konnte kein HBr zum Dien-System abgespalten werden.

V. PETROW und W. W. STARLING¹⁶⁾ haben das Dibenzoat des Cholesten-(5)-diols-(3 β .4 β) (II) erstmals hergestellt und gaben als Schmelzpunkt 150—151° an. Wir stellten im Dünnschichtchromatogramm fest, daß bei dieser Methode noch eine zweite Substanz entsteht. Durch Säulenchromatographie erhielten wir ein dünn-schichtchromatographisch einheitliches Dibenzoat (II) vom Schmelzpunkt 149—149.5°.

Die Autoren¹⁶⁾ hatten vergeblich versucht, aus dem 7-Benzoyloxy-Derivat des Dibenzoats II Benzoesäure abzuspalten, um analog den Arbeiten von A. WINDAUS und Mitarbb.¹⁷⁾ sowie W. BUSER¹⁸⁾ ein 4 β -hydroxyliertes Provitamin D₃ herzustellen. Als Grund für das Mißlingen ihrer Versuche gaben sie an, daß eine Allylumlagerung eingetreten sein könnte. Wir wollten die gleichen Reaktionen mit dem cyclischen Carbonat III¹⁹⁾ durchführen, da bei einem solchen Ester keine Allylumlagerung eintreten kann. Wir haben III mit tert.-Butylchromat²⁰⁾ zu Cholesten-(5)-diol-(3 β .4 β)-on-(7)-carbonat (V) oxydiert und anschließend mit Natriumborhydrid reduziert. Bei dieser Reduktion entsteht nur die 7 β -Hydroxy-Verbindung (VI): Im PMR-Spektrum erscheint das Proton an C-7 bei 3.8 ppm. Das Signal zeigt eine große Kopplung von 7 Hz. Jede der beiden Spitzen ist nochmals mit 3 Hz aufgespalten, derselben Kopplung, die auch das Proton an C-5 (bei 5.8 ppm) zeigt. Das Proton an C-7 koppelt also nur wenig mit dem Proton an C-5, aber stark mit dem an C-8. Daher kann die C—H-Bindung in 7 mit der C—H-Bindung in 8 nur einen sehr kleinen Winkel einschließen. Das Wasserstoffatom an C-7 muß also axial sein, die Hydroxylgruppe dann äquatorial. Benzoylierung von VI führt zu Cholesten-(5)-triol-(3 β .4 β .7 β)-3.4-carbonat-7-benzoat (VII). Aus diesem Produkt läßt sich unter den in der Literatur^{17,18)} angegebenen Bedingungen keine Benzoesäure abspalten. Sublimation führt zur Zersetzung, ohne daß sich im UV-Spektrum des Reaktionsgemisches Dien-Systeme nachweisen lassen.

Es gelang uns also nicht, auf den für das Cholesterinacetat angegebenen Wegen aus 4 β -Hydroxy-cholesterin die 7-Dehydroverbindung herzustellen.

I wird durch Allyl-Oxydation von Cholesterin mit SeO₂ erhalten¹³⁾. Bei der Behandlung von Ergosterin (VIII) mit Seldioxid in Benzol und Äthanol soll sich nach R. K. CALLOW und O. ROSENHEIM²¹⁾ das Trien-System D bilden. Wir haben den Versuch

¹⁶⁾ J. chem. Soc. [London] 1946, 749.

¹⁷⁾ A. WINDAUS, H. LETTRÉ und FR. SCHENCK, Liebigs Ann. Chem. 520, 98 [1935].

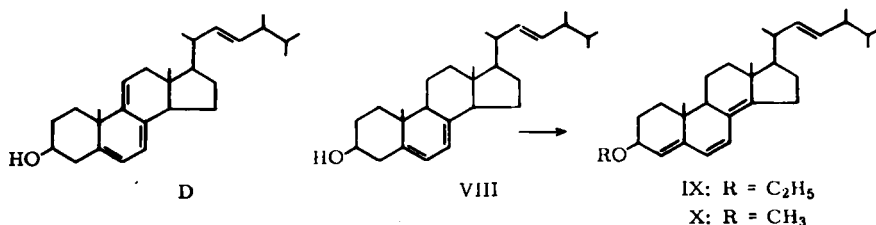
¹⁸⁾ Helv. chim. Acta 30, 1379 [1947].

¹⁹⁾ C. SCHOLTISSEK, Chem. Ber. 89, 2562 [1956].

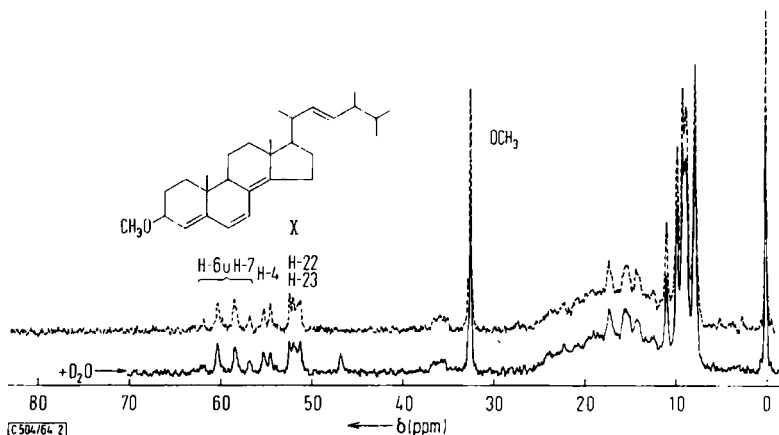
²⁰⁾ S. M. KUPCHAN, J. org. Chemistry 27, 147 [1962].

²¹⁾ J. chem. Soc. [London] 1933, 387.

genau nachgearbeitet, um zu sehen, ob nicht u. a. ein 4β -Hydroxy- $\Delta^{5,7}$ -dien durch Allyl-Oxydation entsteht. Als Hauptprodukt der Reaktion erhielten wir im Gegensatz zu den genannten Autoren den Ergostatetraen-(4.6.8(14).22)-ol-(3 β)-äthyläther (IX). Das UV-Maximum bei 287 m μ ($\epsilon = 33000$) läßt nur die Formulierung dieses



konjugierten Trien-Systems zu. Im IR-Spektrum sieht man weder Hydroxyl- noch Keton-Gruppen, dagegen starke Banden bei 1070/cm, die für eine Ätherfunktion sprechen. Das Protonenresonanzspektrum zeigt bei 3.4 ppm die zu einem Quadruplett aufgesplante CH₂-Gruppe des Äthyläthers. Zwischen 5.0 und 5.3 ppm findet man die verwaschenen Signale der Protonen an Δ^{22} , die man auch im Ergosterin-Spektrum sieht. Das Dublett bei 5.5 ppm ist dem Proton an C-4 zuzuordnen und entsteht durch Kopplung mit dem Proton an C-3. Das Quadruplett zwischen 5.6 und 6.3 ppm wird durch gegenseitige Aufspaltung der Protonen an Δ^6 hervorgerufen. In Methanol statt Äthanol als Lösungsmittel erhielten wir den Methyläther X. Das PMR-Spektrum ähnelt dem von IX. Statt des Quadrupletts bei 3.4 ppm tritt eine scharfe Spitze für die CH₃-Gruppe des Methyläthers bei 3.3 ppm auf (s. Abbild. 2). IX und X



Abbild. 2. PMR-Spektrum von Ergostatetraen-(4.6.8(14).22)-ol-(3 β)-methyläther (X). Lösungsmittel CCl₄

sind instabil. Sie verändern sich auch unter Luftausschluß sehr schnell; die Analysenwerte zeigen einen zu hohen Sauerstoffgehalt, und im UV-Spektrum taucht ein neues Maximum bei 258 m μ auf.

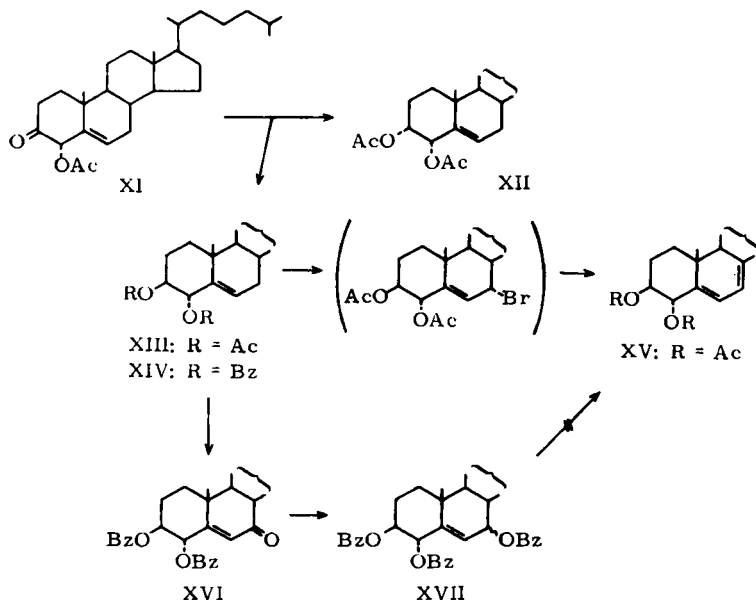
Eine 4-Hydroxylierung des Ergosterins konnte also auf diese Weise nicht erreicht werden.

2. DARSTELLUNG VON CHOLESTADIEN-(5.7)-DIOL-(3 β .4 α)-DIACETAT (XV)

Reduziert man Cholesten-(5)-ol-(4 α)-on-(3)-acetat (XI)²²⁾ mit Natriumborhydrid, so erhält man nach Acetylierung neben dem bekannten Cholesten-(5)-diol-(3 β .4 α)-diacetat (XIII)²³⁾ noch eine andere Substanz, die sich im DC etwas polarer verhält. Es handelt sich vermutlich um das bei der Reduktion entstehende 3-Epimere XII.

Durch Verseifung von XIII und Benzoylierung kamen wir zum Dibenzoat XIV. Ein cyclisches Carbonat läßt sich nicht herstellen.

Die Bromierung des Diacetats XIII mit NBS unter Bestrahlung und anschließende Behandlung des rohen Bromids mit Trimethylphosphit in Xylol¹⁵⁾ lieferte das gewünschte Cholestadien-(5.7)-diol-(3 β .4 α)-diacetat (XV). Der Unterschied im Ver-



halten der 7 α -Bromide beim 4 β -Acetoxy- und beim 4 α -Acetoxy-cholesterinacetat kann nach unserer Meinung nur darauf beruhen, daß der Angriff des Trimethylphosphits bzw. des Collidins von oben durch den 4 β -ständigen Rest behindert wird.

Für einen starken sterischen Einfluß dieses Restes spricht auch die Tatsache, daß bei der Reduktion des 7-Ketons (V) mit Natriumborhydrid nur die 7 β -Hydroxy-Verbindung (VI) entsteht. Die Reaktion ist nach sehr kurzer Zeit vollständig abgelaufen und erfordert nur geringen Überschuß an Natriumborhydrid. KUPCHAN²⁰⁾ berichtet, daß in Anwesenheit einer 4 α -Acetoxygruppe beide 7-Isomere entstehen. Wir haben Cholesten-(5)-diol-(3 β .4 α)-dibenzoat (XIV) zum 7-Keton (XVI) oxydiert und anschließend mit Natriumborhydrid reduziert. Benzoylierung liefert ein Isomerengemisch (XVII), das im Dünnschichtchromatogramm einheitlich erscheint, aber

²²⁾ L. F. FIESER und R. STEVENSON, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1728 [1954].

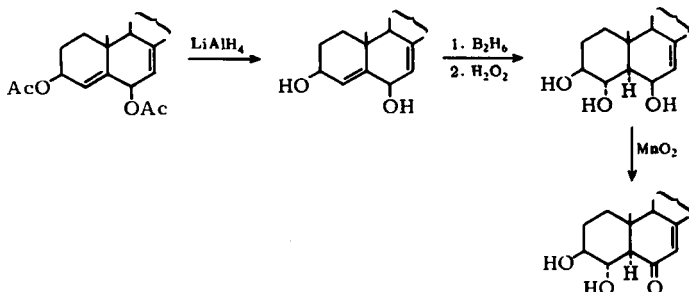
²³⁾ R. STEVENSON und L. F. FIESER, J. Amer. chem. Soc. **78**, 1409, 6423 [1956].

wenig schöne Kristalle bildet und ein verwaschenes PMR-Spektrum zeigt. Die Reduktion mit Natriumborhydrid gelingt nur mit einem großen Überschuß an Reagenz und erfordert eine lange Reaktionszeit.

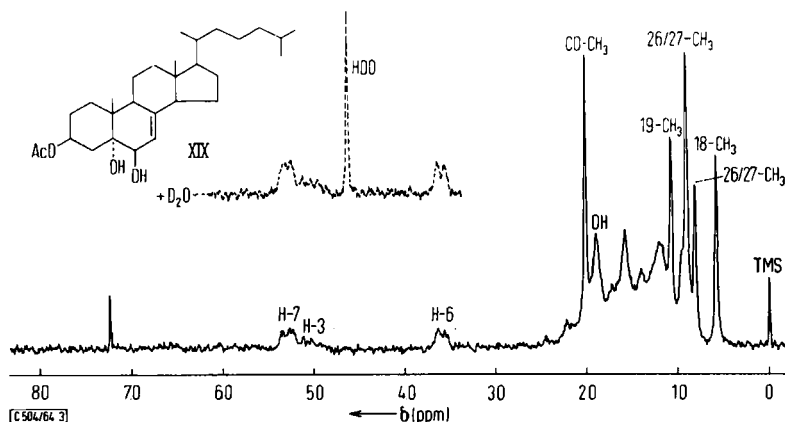
Es gelang uns nicht, aus der 7 ξ -Benzoxyloxy-Verbindung (XVII) durch Abspaltung von Benzoesäure ein Dien zu erhalten.

3. VERSUCHE ZUR DARSTELLUNG VON CHOLESTADIEN-(4,7)-DIOL-(3 β ,6 β)-DIACETAT

Wir hofften, von dieser Verbindung ausgehend, auf folgendem Wege direkt zum 3 β ,4 α -Dihydroxy- Δ^7 -6-keton zu kommen:



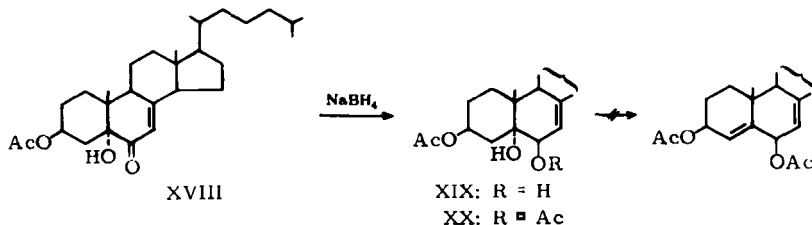
Zur Darstellung der Ausgangssubstanz haben wir Cholesten-(7)-diol-(3 β ,5 α)-on-(6)-3-acetat (XVIII)⁸⁾ mit Natriumborhydrid reduziert. Wir erhielten als einziges Produkt die 6 β -Hydroxy-Verbindung (XIX), wie das PMR-Spektrum (s. Abbild. 3)



Abbild. 3. PMR-Spektrum von Cholesten-(7)-triol-(3 β ,5 α ,6 β)-3-acetat (XIX). Lösungsmittel CDCl_3

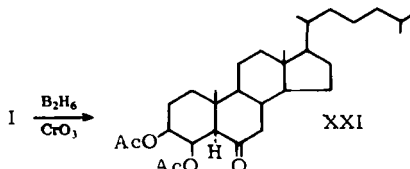
beweist: Das Proton an C-6 zeigt bei 3.6 ppm ein Dublett mit der Kopplungskonstante 7 Hz. Diese Kopplungskonstante hat auch das Dublett vom Proton an C-7 bei 5.3 ppm. Eine so starke Kopplung verlangt einen sehr kleinen Winkel zwischen den beiden C—H-Bindungen. Das ist aber nur der Fall, wenn die 6-Hydroxylgruppe axial nach oben steht. XIX konnte zum Diacetat XX umgewandelt werden; beim

Versuch, daraus Wasser zur Δ^4 -Verbindung abzuspalten, entstehen aber selbst bei Temperaturen um -50° mit Thionylchlorid zahlreiche im UV-Licht fluoreszierende Reaktionsprodukte, die wir nicht trennen konnten.



4. DARSTELLUNG VON CHOLESTAN-DIOL-(3 β ,4 β)-ON-(6)-DIACETAT (XXI)

Wir haben Cholesten-(5)-diol-(3 β ,4 β)-diacetat (I) durch Einleiten von Diboran und Aufarbeitung mit Chromsäure analog der Methode von BAGLI²⁴⁾ in einer Stufe zum Keton XXI umsetzen können:



BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Für die Aufnahme der Spektren und für die Dünnschichtchromatographie gilt das in der II. Mitteil.⁵⁾ Gesagte. Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer 125 aufgenommen.

Cholesten-(5)-diol-(3 β ,4 β)-dibenzoat (II): 10.0 g *Cholesten-(5)-diol-(3 β ,4 β)* wurden mit 60 ccm *Benzoylchlorid* in 160 ccm *Pyridin* 24 Std. bei Raumtemperatur aufbewahrt und anschließend 5 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Die übliche Aufarbeitung und Umkristallisation aus Äthanol lieferte 9.37 g kristallisiertes Produkt vom Schmp. $152-154^\circ$. Im Dünnschichtchromatogramm (DC) (Cyclohexan/Essigester 80:20) zeigte sich über dem Hauptprodukt noch ein weiterer Fleck. Säulenchromatographie über 500 g Al_2O_3 (Akt.-St. II) lieferte 6.5 g reines *Dibenzoat II*. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Äthanol Schmp. $149-149.5^\circ$. IR (KBr): Benzoate 1780, 1250; C=C 1610–1690/cm.

$\text{C}_{41}\text{H}_{54}\text{O}_4$ (610.9) Ber. O 10.47 Gef. O 10.60

7 α -Brom-cholesten-(5)-diol-(3 β ,4 β)-diacetat (IV): 2.0 g *Cholesten-(5)-diol-(3 β ,4 β)-diacetat* (I) in 50 ccm trockenem CCl_4 wurden mit 800 mg fein zerriebenen *N-Brom-succinimid* versetzt. Die Mischung wurde 30 Min. lang durch eine Nitraphot-Lampe unter Stickstoffatmosphäre im Sieden gehalten. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung filtriert, eingedampft und der sirupöse Rückstand mit wenig Äthanol versetzt. Die erhaltenen Kristalle wurden abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.2 g. Schmp. $121-123^\circ$. IR (KBr): Acetate 1740, 1245, 1220; C=C 1655/cm. UV: λ_{max} 212 m μ .

$\text{C}_{31}\text{H}_{49}\text{BrO}_4$ (565.6) Ber. Br 14.13 O 11.31 Gef. Br 15.40 O 10.99

²⁴⁾ J. F. BAGLI, P. F. MORAND und R. GAUDRY, J. org. Chemistry 27, 2938 [1962].

700 mg *Diacetat I* und 436 mg *1.3-Dibrom-5.5-dimethyl-hydantoin* wurden in 25 ccm trockenem Petroläther (63°) 30 Min. unter Rückfluß erhitzt und wie oben aufgearbeitet. Ausb. 430 mg *IV*.

Cholesten-(5)-diol-(3 β .4 β)-on-(7)-3.4-carbonat (V): Zu 2.0 g *Cholesten-(5)-diol-(3 β .4 β)-carbonat (III)* in 18 ccm CCl_4 , 4.2 ccm Acetanhydrid und 1.2 ccm Eisessig tropfte man bei 60° innerhalb von 30 Min. folgende Mischung: 1.2 ccm Acetanhydrid, 4.2 ccm Eisessig und 25 ccm *tert.-Butylchromat*-Lösung nach S. M. KUPCHAN²⁰). Anschließend wurde 24 Stdn. auf 70° erhitzt und nach Abkühlen unter Eiskühlung 7.5 g Oxalsäure zugesetzt. Nach Zugabe weiterer 50 ccm 10-proz. wäbr. Oxalsäurelösung wurde die Mischung bei Raumtemperatur 1 Stde. gerührt. Das Steroid ließ sich mit Chloroform extrahieren. Die Chloroformlösung wurde mit Hydrogencarbonat neutral gewaschen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels konnte der Rückstand aus Methanol umkristallisiert werden. Wir erhielten 3.2 g im DC (Cyclohexan/Essigester 80:20) einheitliches Produkt (*V*). Schmp. 211–212°. IR (KBr): Carbonat 1810, 1200; C=O 1690; C=C 1635/cm. UV: λ_{max} 225 m μ (ϵ = 11000).

$\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{O}_4$ (442.6) Ber. O 14.46 Gef. O 14.64

Cholesten-(5)-triol-(3 β .4 β .7 β)-3.4-carbonat (VI): 1.89 g *Keton V* in 34 ccm Tetrahydrofuran wurden innerhalb von 6 Stdn. mit 76 ccm 0.025 *m* NaBH_4 -Lösung in Isopropylalkohol bei Raumtemperatur unter Rühren versetzt. Nach 1stdg. Rühren und anschließender Neutralisation mit Essigsäure konnte das Steroid mit Äther extrahiert werden. Chromatographie über 100 g SiO_2 (5% H_2O) lieferte mit Äther/Petroläther (50:50) 1.0 g reines *VI*. Nach Umkristallisation aus Methylenchlorid/Isopropyläther Schmp. 184–186°. IR (KBr): OH 3460; Carbonat 1795/cm.

$\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_4$ (444.6) Ber. O 14.39 Gef. O 14.21

Cholesten-(5)-triol-(3 β .4 β .7 β)-3.4-carbonat-7-benzoat (VII): Benzoylierung von 700 mg *VI* und übliche Aufarbeitung ergab nach Umkristallisation aus Äthanol 500 mg *Benzoat VII* vom Schmp. 187–188°. IR (KBr): Carbonat 1795; Benzoat 1705; C=C 1665/cm.

$\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{O}_5$ (548.8) Ber. O 14.58 Gef. O 14.07

Ergostatetraen-(4.6.8(14).22)-ol-(3 β)-äthyläther (IX): Zu 5.0 g *Ergosterin* (VIII) in 250 ccm Benzol und 50 ccm 95-proz. Äthanol wurde eine Lösung von 5 g SeO_2 in 25 ccm 95-proz. Äthanol gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 19 Stdn. bei Raumtemperatur aufbewahrt, das Selen dann abfiltriert und überschüss. SeO_2 mit Wasser ausgewaschen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand über eine Al_2O_3 -Säule chromatographiert (Akt.-St. III, nach BROCKMANN). Durch Elution mit Petroläther und Umkristallisation aus Äthanol erhielten wir 1.8 g eines im DC (CH_2Cl_2 /Aceton 100:4) einheitlichen Produktes. Es trat schon im DC des rohen Reaktionsproduktes als stärkster Fleck auf. Schmp. 85–87°. IR (KBr): Ätherbanden bei 1070/cm. UV: λ_{max} 287 m μ (ϵ = 33000).

Ergostatetraen-(4.6.8(14).22)-ol-(3 β)-methyläther (X) stellten wir her wie bei IX, statt Äthanol wurde Methanol verwendet. Wir erhielten 1.7 g *X* vom Schmp. 85–88°. UV: λ_{max} 287 m μ (ϵ = 33000). IR (KBr): Ätherbanden bei 1080/cm.

$\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}$ (408.7) Ber. O 3.92 Gef. O 4.45

Cholesten-(5)-diol-(3 α .4 α)-diacetat (XII) und Cholesten-(5)-diol-(3 β .4 α)-diacetat (XIII) bzw. -dibenzoat (XIV): 1.05 g *Cholesten-(5)-ol-(4 α)-on-(3)-acetat (XI)* in 15 ccm Tetrahydrofuran und 10 ccm Methanol wurden innerhalb von 30 Min. mit 370 mg NaBH_4 versetzt. Nach 2stdg. Rühren bei Raumtemperatur wurde unter Kühlung mit Eisessig neutralisiert, das Reaktionsprodukt mit Äther ausgeschüttelt und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand ließ sich unter üblichen Bedingungen acetylieren. Im DC (CH_2Cl_2 /Aceton

100:5) waren zwei Substanzen zu sehen. Säulenchromatographie an Al_2O_3 (Akt.-St. II) lieferte mit Petroläther/Äther (100:5) 571 mg *XIII*, identifiziert durch Vergleich mit authent. Material. Äther eluierte von der Säule 340 mg *XII*. Aus Methanol Schmp. 109–110°. IR (KBr): Acetate 1743, 1255, 1220/cm.

$\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{O}_4$ (486.7) Ber. O 13.15 Gef. O 13.18

500 mg *XIII* wurden in 4 ccm Dioxan mit 10 ccm Methanol und einer Lösung von 800 mg Kaliumcarbonat in 2 ccm Wasser 12 Stdn. unter Stickstoff gekocht. Beim Versetzen mit Wasser fiel ein Niederschlag aus. Die übliche Benzoylierung dieses Produktes bei Raumtemperatur ergab 500 mg reines *Dibenzoat XIV*. Aus Äthanol Schmp. 131–133°. IR (KBr): Benzoat 1720; $\text{C}=\text{C}$ 1670/cm.

Cholestadien-(5.7)-diol-(3 β .4 α)-diacetat (XV): 2.45 g *XIII* wurden in 35 ccm trockenem CCl_4 mit 1 g *N-Brom-succinimid* versetzt und mit einer Nitraphot-Lampe 10 Min. unter Stickstoff im Sieden gehalten. Die abgekühlte Lösung wurde filtriert und das Lösungsmittel destilliert. Beim Versuch, das *Bromid* aus Äthanol umzukristallisieren, zersetzte sich die Substanz unter HBr-Entwicklung. Daher wurde das Rohprodukt in Xylol gelöst und in eine auf 135° erhitze Lösung von 4 ccm Trimethylphosphit in 25 ccm Xylol getropft. Nach 90 min. Sieden unter Rückfluß war die Abspaltung von HBr beendet. Die abgekühlte Lösung wurde i. Vak. eingedampft und der ölige Rückstand an 150 g Al_2O_3 (Akt.-St. III) chromatographiert. Mit Petroläther/Äther (100:5) ließen sich 300 mg kristallisiertes Produkt isolieren, das noch geringe Mengen Ausgangsprodukt (*XIII*) enthielt. Rechromatographie an Al_2O_3 und Umkristallisation aus Methanol lieferte 80 mg reines *XV* vom Schmp. 144–146°. IR (KBr): Acetate 1745, 1285, 1245; $\text{C}=\text{C}$ 1665, 1600/cm. UV: λ_{max} 272 m μ ($\epsilon = 11850$), 282 m μ ($\epsilon = 12300$), 294 m μ ($\epsilon = 6850$).

$\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_4$ (484.7) Ber. O 13.21 Gef. O 13.36

Cholesten-(5)-diol-(3 β .4 α)-on-(7)-dibenzoat (XVI): 400 mg *XIV* wurden mit 4 ccm CCl_4 , 0.85 ccm Acetanhydrid und 0.24 ccm Essigsäure auf 65–70° erhitzt. Dazu wurde während 3 Min. eine Mischung aus 0.25 ccm Acetanhydrid, 0.85 ccm Essigsäure und 3.2 ccm *tert.-Butylchromat-Lösung*²⁰⁾ getropft und 25 Stdn. bei 70° gehalten. Nach Abkühlung wurde mit Oxalsäure wie bei V aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 350 mg. Aus Methanol Schmp. 131–132°. IR (KBr): Benzoat 1720; $\text{C}=\text{O}$ 1678; $\text{C}=\text{C}$ 1650/cm.

$\text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{O}_5$ (624.9) Ber. O 12.80 Gef. O 13.13

Cholesten-(5)-triol-(3 β .4 α .7 ξ)-tribenzoat (XVII): 709 mg *XVI* in 10 ccm Tetrahydrofuran und 20 ccm Isopropylalkohol wurden unter Rühren mit 400 mg NaBH_4 versetzt. Nach 8stdg. Rühren bei Raumtemperatur wurde mit Salzsäure neutralisiert. Das Reaktionsprodukt ließ sich mit Methylenchlorid extrahieren. Nach Abdampfen des Lösungsmittels bei Raumtemperatur wurde in Pyridin benzoyliert. Umkristallisation des Benzoats aus Äthanol ergab 640 mg reines *XVII* vom Schmp. 163–164°. IR (KBr): Benzoate 1715, 1725; $\text{C}=\text{C}$ 1680/cm.

$\text{C}_{48}\text{H}_{58}\text{O}_6$ (731.1) Ber. O 13.15 Gef. O 12.77

Cholesten-(7)-triol-(3 β .5 α .6 β)-3-acetat (XIX): 200 mg *Cholesten-(7)-diol-(3 β .5 α)-on-(6)-3-acetat (XVIII)* in 3 ccm Tetrahydrofuran und 2 ccm Isopropylalkohol wurden mit 100 mg *Natriumborhydrid* versetzt. Nach 2stdg. Rühren bei Raumtemperatur, Neutralisation mit Essigsäure und Extraktion des Steroids mit Methylenchlorid erhielten wir 200 mg Rohprodukt. Nach Umkristallisation aus CH_2Cl_2 /Petroläther hatte die reine Substanz (*XIX*) Schmp. 229–231°. IR (KBr): OH 3600; Acetat 1705; $\text{C}=\text{C}$ 1650/cm.

$\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_4$ (460.7) Ber. O 13.88 Gef. O 13.89

Cholesten-(7)-triol-(3 β .5 α .6 β)-3.6-diacetat (XX): Acetylierung von 200 mg XIX bei Raumtemperatur ergab nach üblicher Aufarbeitung 203 mg Rohprodukt, welches im DC (CH₂Cl₂/Aceton 90 : 10) neben dem Hauptprodukt eine weitere, etwas weniger polare Substanz zeigte. Sie konnte durch Umkristallisation aus Petroläther abgetrennt werden, und wir erhielten 109 mg reines XX vom Schmp. 158–162°. IR (KBr): OH 3430; C=C 1655; Acetate 1728, 1705/cm.

C₃₁H₅₀O₅ (502.8) Ber. O 16.0 Gef. O 16.39

5 β -Cholestan-diol-(3 β .4 β)-on-(6)-diacetat (XXI): 1.2 g *Cholesten-(5)-diol-(3 β .4 β)-diacetat* (I) (2.5 mMol) in 30 ccm trockenem Tetrahydrofuran wurden unter Rühren in einer N₂-Atmosphäre auf –5° abgekühlt. Dann wurden 280 mg NaBH₄ (7.5 mMol) in 10 ccm trockenem Diäthylenglykoldimethyläther (Diglyme) unter Stickstoff in eine Lösung von 1.5 ccm BF₃-Ätherat in 5 ccm Diglyme langsam eingetropft. Ein leichter N₂-Strom trieb das entstehende B₂H₆ innerhalb von 20 Min. in die gekühlte Steroidlösung über. Das Entwicklungsgefäß wurde dann 20 Min. lang auf 50–60° erwärmt und die Steroidlösung anschließend 6 Stdn. bei Raumtemperatur aufbewahrt. Die Oxydation erfolgte durch Zutropfen von 65 mÄquiv. CrO₃ (8.2 ccm Kiliani-Lösung) unter Eiskühlung. Nach 30 min. Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung in 150 ccm gesätt. Natriumacetatlösung und 2 g Natriumthiosulfat eingegossen und dreimal mit 150 ccm Äther extrahiert. Der Ätherrückstand wurde an Kieselgel-Dünnschichtplatten chromatographiert, Lösungsmittel Methylenchlorid/Aceton (97 : 3). Die Zone um den R_F-Wert 0.4 ergab nach Extraktion mit Essigester rohes XXI. Aus Äthanol kamen 115 mg reine Substanz, die sich mit Vanillin/Schwefelsäure-Reagenz gelb anfärbte. Große Prismen, Schmp. 179°. IR (KBr): C=C 1720; Acetate 1750, 1255, 1225/cm. [504/64]