

Alkaloid baut sich auf aus Cassainsäure, einer aliphatischen Oxyfettsäure und Monomethylamino-äthanol. Die aliphatische Oxyfettsäure und der Komplex Cassainsäure + Oxyfettsäure konnten noch nicht identifiziert werden, während Cassainsäure und Monomethylamino-äthanol einwandfrei nachgewiesen werden konnten. Die physiologische Wirkung des neuen Alkaloids ist nicht verschieden von der Wirkung der schon bekannten Coumingabasen, die Reizwirkung ist sogar noch etwas stärker.

Wissenschaftliche Laboratorien der Gesellschaft  
für Chemische Industrie in Basel,  
Pharmazeutische Abteilung.

---

### XXXII. Über Steroide.

(32. Mitteilung<sup>1)</sup>).

#### Zur Konstitution des Cafesterols

von A. Wettstein, H. Fritzsche, F. Hunziker und K. Miescher.

(31. X. 41.)

#### I. Über seine Reindarstellung.

Erstmals fanden *L. von Noël* und *F. Dannmeyer*<sup>2)</sup>, dass im Unverseifbaren des Kaffeeöls eine stark linksdrehende, säure-, licht- und sauerstoffempfindliche Substanz enthalten sein muss, die allerdings sonst ungenügend charakterisiert wurde und sicher nicht als einheitliche Verbindung vorgelegen hat.

Im Jahre 1932 isolierten dann *R. O. Bengis* und *R. J. Anderson*<sup>3)</sup> aus dem Unverseifbaren von Röstkaffee u. a. eine Substanz vom Smp. 143° und der Drehung — 204°, die sie Kahweol nannten. Dieser labilen Verbindung teilten sie die wahrscheinliche Bruttoformel C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub> zu. Sie ergab ein Monoacetat vom Smp. 133° und bei der Hydrierung unter Aufnahme von 3 Mol Wasserstoff ein offenbar noch uneinheitliches Produkt vom Smp. 174°. Später nahmen *K. H. Slotta* und *K. Neisser*<sup>4)</sup> die Bearbeitung dieses Gebietes auf. Sie isolierten aus Rohkaffee eine Verbindung vom Smp. 157° und einer Drehung von — 140° und charakterisierten sie durch die Bruttoformel C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>, sowie durch ein Monoacetat vom Smp. 165° und der Drehung — 135°. Insbesondere die gefundene oestrogene Wirkung sowie gewisse Farbreaktionen führten *Slotta* und *Neisser* zur

<sup>1)</sup> 31. Mitteilung s. Helv. **24**, 988 (1941).

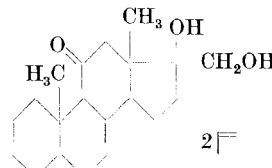
<sup>2)</sup> *L. von Noël* und *F. Dannmeyer*, Strahlentherapie **32**, 769 (1929); **38**, 583 (1930).

<sup>3)</sup> *R. O. Bengis* und *R. J. Anderson*, J. Biol. Chem. **97**, 99 (1932).

<sup>4)</sup> *K. H. Slotta* und *K. Neisser*, B. **71**, 1991, 2342 (1938).

Aufstellung einer arbeitshypothetischen Konstitutionsformel mit Steroidgerüst. Sie nannten daher ihre Verbindung Cafesterol und vertraten die Auffassung, dass das früher beschriebene Kahweol ein Gemisch darstelle. Nach den Untersuchungen von *Slotta* und *Neisser* enthält das Cafesterol keine Carbonylgruppe, die drei Sauerstoffatome sollen vielmehr als Hydroxylgruppen vorliegen, und zwar zwei davon in Form einer sekundär-tertiären Glykolgruppierung, da bei der Destillation mit Zinkstaub unter Wasserabspaltung ein „Anhydro-cafesterol“ entstand, dem Ketonnatur zugeschrieben wurde. Das dritte Sauerstoffatom war auf keine Art nachzuweisen und führte deshalb die Autoren zu einem Vergleich mit Corticosteron. Einige weitere ihrer Befunde sind hier nicht angeführt, weil sie kurz darauf von *H. Hauptmann* und *J. França*<sup>1)</sup> richtiggestellt wurden.

Diese letzten Bearbeiter führen als weitere Stütze für das Vorhandensein des Sterinskeletts den Ausgang der Dehydrierung von Cafesterol mit Selen an, welche aber nur ein Öl mit „charakteristischer Fluorescenz“ lieferte. Sie fanden, dass das Anhydro-cafesterol eine Aldehydgruppe enthält und machten damit die Gruppierung  $>\text{C}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$  im Cafesterol sehr wahrscheinlich. Ferner zeigten sie durch Titration mit Phthalmonopersäure die Anwesenheit mindestens zweier Äthylen-Doppelbindungen auf. Entsprechend wurden bei der Hydrierung mit Platinoxyd sehr rasch 2 Mol, dann viel langsamer noch ein drittes Mol Wasserstoff aufgenommen. Eine Konjugation der Doppelbindungen glaubten schon *Slotta* und *Neisser* ausschliessen zu können, da der Reduktionsversuch mit Natrium und Alkohol negativ verlief. Dass, entgegen ihrer Annahme, nicht drei Hydroxylgruppen vorliegen, ergab die *Zerevitinoff*-Reaktion an Cafesterol-acetat, die nur ein aktives Wasserstoffatom anzeigen. Hingegen waren im Hexahydro-cafesterol-acetat zwei aktive Wasserstoffatome enthalten; die bei der Aufnahme des dritten Mols Wasserstoff entstandene neue Hydroxylgruppe musste also aus einer (nicht direkt nachzuweisenden) Ketogruppe oder einem Oxydring entstanden sein. *Hauptmann* und *França* fassten ihre Ergebnisse in der folgenden Formel zusammen:



Hiezu ist zu bemerken, dass das Vorliegen des Steringerüstes in keiner Weise bewiesen ist, die Bruttoformel im Gegenteil a priori eher für eine Diterpen spricht. Ferner ist die Frage nach der Stellung

<sup>1)</sup> *H. Hauptmann* und *J. França*, *Z. physiol. Ch.* **259**, 245 (1939).

der Gruppierung  $>\text{C(OH)}-\text{CH}_2\text{OH}$  in einem Ring oder einer Seitenkette völlig offen und schliesslich ebenso die Frage nach Art und Stellung des dritten, inerten Sauerstoffatoms.

Da Cafesterol gemäss obiger Formel in naher Verwandtschaft zu den Steroidhormonen stehen müsste und eine vor zwei Jahren angekündigte Fortsetzung der Arbeiten der brasilianischen Forscher u. W. bisher nicht erschienen ist, wandten wir uns selbst, im Rahmen unserer Untersuchungsreihe „Über Steroide“, seiner weiteren Erforschung zu. Die Aufarbeitung des Roh-Kaffees geschah im wesentlichen nach der Vorschrift von *K. H. Slotta* und *K. Neisser*<sup>1)</sup>. Hingegen wurde das Roh-Cafesterol acetyliert und so, ausgehend von einem Kaffee der Provenienz Santos, in etwa 0,5—0,6-proz. Ausbeute ein rohes Acetat erhalten, das nach Analyse und Farbreaktion bereits dem beschriebenen Cafesterol-acetat entsprach. Es schmolz aber noch etwas tiefer, d. h. um  $160^\circ$  und wies eine stärkere Linksdrehung  $[\alpha]_D$  ca.  $-166^\circ$  in Chloroform) auf.

Wir können der Ansicht *Slotta's* und *Neisser's* beistimmen, dass das Cafesterol auch in unreinem Zustande schon eine grosse Kry stallisationsfreudigkeit aufweise, während seine vollständige Reinigung gar nicht so leicht gelinge. Offenbar waren denn auch die bisherigen Bearbeiter noch nicht zu wirklich einheitlichen Produkten gelangt. Wir konnten nämlich auf verschiedenen Wegen unter Abtrennung ungefähr der Hälfte des beschriebenen Rohproduktes ein Acetat gewinnen, das noch  $6^\circ$  höher schmolz als dasjenige *Slotta's* und das vor allem eine wesentlich geringere Linksdrehung zeigte. Diese Reinigung war möglich durch sorgfältige fraktionierte Krystallisation des Acetats aus Methanol bzw. Hexan nach dem Dreieckschema, durch Chromatographie oder durch die Überführung in ein Maleinsäure-anhydrid-Addukt (I)<sup>2)</sup> und thermische Spaltung desselben. Wir möchten das so erhaltene Acetat, bzw. daraus durch Verseifung gewonnene freie Cafesterol als einheitlich betrachten, weil auch beim Wechsel der Lösungsmittel oder bei erneuter Reinigung über das Addukt sich die Konstanten nicht mehr änderten<sup>3)</sup>. Diese sind die folgenden:

	Smp.		$[\alpha]_D$ in $\text{CHCl}_3$	
	neu	nach <i>Slotta</i>	neu	nach <i>Slotta</i>
Cafesterol . . .	160—162°	155—157°	$-107^\circ$	$-138^\circ$
Cafesterol-acetat .	169—171°	163,5—165°	$-100^\circ$	$-134,6^\circ$

<sup>1)</sup> *K. H. Slotta* und *K. Neisser*, B. **71**, 1993 (1938).

<sup>2)</sup> Die Umwandlungs- und Abbauprodukte des Cafestrols werden in dieser Arbeitsreihe fortlaufend mit römischen Ziffern nummeriert.

<sup>3)</sup> Ob es sich allerdings um den genuinen Pflanzenstoff oder ein bei der Lagerung bzw. Aufarbeitung entstandenes Umwandlungsprodukt desselben handelt, lässt sich noch nicht mit Sicherheit angeben.

Aus den obigen Angaben lässt sich entnehmen, dass in den Substanzen *Slotta's* noch etwa 20—25 % eines stark linksdrehenden Begleit- oder Umwandlungs-Produktes enthalten waren. Dieses muss formelmässig mit dem Cafesterol nahe verwandt sein, denn auch ein Rohprodukt mit der spezifischen Drehung —190° zeigte dieselben Verbrennungswerte.

Auch das reine Cafesterol erwies sich noch als empfindlich gegen Licht und Säure (Farbreaktionen), wogegen sein Acetat gegen das erstere wesentlich stabiler erschien. Deshalb arbeitet man bei der Darstellung auch zweckmässig mit dem Acetat und stellt sich die freie Verbindung für Umsetzungen unmittelbar vorher durch Verseifung her. Eine Lösung von reinem Cafesterol oder seinem Acetat in Methanol färbte sich beim Versetzen mit Mineralsäure letztendlich rein blau, während noch unreine Präparate in Übereinstimmung mit den Angaben *Slotta's* ein Grün-Blau ergaben. Eine oestrogene Wirkung des Cafesterol-acetats war nach Versuchen von *E. Tschopp* auch mit Dosen von 30 mg an Ratten nicht vorhanden und erst in diesen hohen Dosen eine gewisse Toxizität feststellbar. *Slotta* gibt für sein Cafesterol eine Mäuse-Einheit mit 2,5 mg an und bezeichnet höhere Dosen als toxisch. Die von *Slotta* aufgestellte Bruttoformel C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub> hingegen liess sich aus den Elementaranalysen des Cafesterols, seines Acetats, des Maleinsäure-anhydrid-Adduktes und der vielen noch zu beschreibenden Abbauprodukte sowie insbesondere aus der Acetylbestimmung des Cafesterol-acetats bestätigen. Ebenso die Angaben, dass das Acetat nur ein aktives Wasserstoffatom aufweist, nicht mit Carbonylreagentien reagiert und keine Alkoxy-Gruppen enthält.

Nachdem die Reindarstellung des Cafesterols weitgehend gesichert war, konnte mit erhöhter Zuversicht die weitere Aufklärung seiner Konstitution in Angriff genommen werden.

## II. Zur Lage der Doppelbindungen.

Die bereits oben mitgeteilte Bildung eines normalen Maleinsäure-anhydrid-Adduktes<sup>1)</sup> aus dem Cafesterol oder seinem Acetat spricht dafür, dass die Doppelbindungen in Konjugation stehen. Im Ultraviolet-Spektrum<sup>2)</sup> weist das Cafesterol-acetat neben einer Infexion in der Tat eine Bande bei 2900 Å auf, aber mit einem ganz überraschend niedrigen maximalen molaren Extinktionskoeffizienten von nur 560 (vgl. Fig. 1a), während rohe Präparate höhere Extinktionen zeigen. Unterhalb 2500 Å erfolgt ein steiler Anstieg. Im Acetat-Addukt findet sich erwartungsgemäss keine Bande mehr (Fig. 1b), auch beträgt die Drehung nur noch —35°.

<sup>1)</sup> Die Möglichkeit einer zweimaligen Verschiebung der Doppelbindungen bei der Bildung und Spaltung des Adduktes lässt sich nicht völlig ausschliessen.

<sup>2)</sup> Die Aufnahme der Absorptionsspektren verdanken wir der Freundlichkeit von Herrn P.-D. Dr. *Almasy*, Zürich.

Es ist nicht leicht, aus dem Vergleich dieser Befunde mit den Eigenschaften bekannter Steroide<sup>1)</sup> Schlüsse auf die Lage der Doppelbindungen im Cafesterol zu ziehen. Wir beschränken uns deshalb

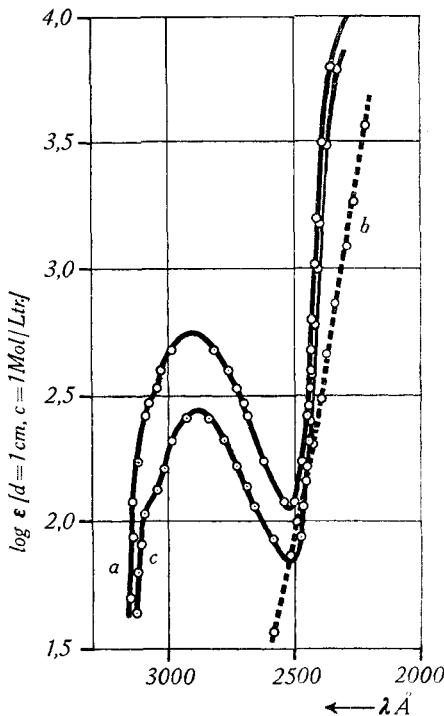


Fig. 1.

- a = Cafestrol-acetat in Hexan.
- b = Maleinsäure-anhydrid-Addukt von Cafestrol-acetat in Dioxan.
- c = ox-Nor-cafestadien-on (II) in Hexan.

darauf festzustellen, dass für eine Annahme konjugierter Doppelbindungen in ein und demselben Ring die Bildung eines normalen Adduktes (*Bredt'sche Regel*), Lage der Absorptionsbande und Empfindlichkeit gegen Säure, dagegen die auffallende Stabilität gegen Reduktion mit Natrium und Alkohol<sup>2)</sup> sowie die geringe Extinktion sprechen. Die letzteren beiden Tatsachen liessen sich (ausser durch aromatischen Charakter) wohl noch am ehesten durch die Beteiligung von diteriären Doppelbindungen (z. B. 8,14 oder 8,9)

<sup>1)</sup> s. Z. B. die Zusammenstellungen: K. Dimroth, Z. angew. Ch. **52**, 554 (1939); H. Dannenberg, Über die U.V.-Absorption der Steroide, Berlin 1940; W. Bergmann und F. Hirschmann, J. org. Ch. **4**, 40 (1939).

<sup>2)</sup> In Ergänzung des Befundes von K. H. Slotta und K. Neisser mit Äthylalkohol konnten wir auch bei Verwendung von Propylalkohol keine Hydrierung feststellen.

erklären<sup>1)</sup>. Für die Anwesenheit einer  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Ketongruppierung ist kein Hinweis vorhanden. Eine fortlaufende Konjugation der beiden Doppelbindungen und einer Ketogruppe ist nach der Höhe der Extinktion auszuschliessen.

### III. Abbaureaktionen und Darstellung des gesättigten Kohlenwasserstoffs Nor-cafestan.

*K. H. Slotta* und *K. Neisser*<sup>2)</sup> haben bei der Destillation von rohem Cafesterol oder seinem Acetat mit Zinkstaub unter Wasserabspaltung ein „Anhydro-cafesterol“ erhalten, für das in der Folge *H. Hauptmann* und *J. França*<sup>3)</sup> Aldehydcharakter feststellten und damit das Vorkommen der Gruppierung  $> C(OH) - CH_2OH$  im Cafesterol sehr wahrscheinlich machten. Die Bildung des Anhydrocafesterols war nach der Zinkstaubdestillations-Methode von *Slotta* sowie ihrer Modifikation von *Miescher* und *Heer*<sup>4)</sup> nur sehr mühsam reproduzierbar. Das dürfte auf experimentelle Zufälligkeiten und insbesondere die schlechten Eigenschaften des entstehenden Aldehyds<sup>5)</sup> zurückzuführen sein.

Hingegen gelang es uns, das Vorkommen der genannten Gruppierung auf einem unabhängigen Wege, nämlich durch Glykolspaltung zu sichern: Cafesterol liefert bei der Einwirkung von Bleitetraacetat<sup>6)</sup> unter Abspaltung von Formaldehyd, den wir als Dimedon-Verbindung isolierten, ein Keton II<sup>7)</sup> der Formel  $C_{19}H_{24}O_2$  und vom Smp. 176—178°. Diese Verbindung liefert ein Monosemicarbazone, reduziert alkalische Silbersalzlösung nicht und gibt auch keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

Nennen wir Cafestan den dem Cafesterol zu Grunde liegenden gesättigten Kohlenwasserstoff, so wäre das Cafesterol selbst als ox-Cafestadien-ol zu bezeichnen, wobei „ox-“ den als inerte Keto- oder Äthergruppe vorliegenden Sauerstoff andeuten soll. Entsprechend käme dem Keton II die Bezeichnung ox-Nor-cafestadien-on zu. Letzteres gibt noch ein Addukt mit Maleinsäure-anhydrid und besitzt auch ein ganz ähnliches Absorptionsvermögen wie Cafesterol (s. Fig. 1c).

<sup>1)</sup> Für die letzteren Verbindungen sind allerdings zu wenig Modelle bekannt, vgl. aber z. B. das Spektrum von  $\Delta^{6,7}$ ; 8,14; 9,11-Cholestatrien-3-ol-acetat, *A. Windaus*, *O. Linsert* und *H. J. Eckhardt*, *A. 534*, 26, 37 (1938). Selbst Verbindungen mit zwar diteriärer Doppelbindung aber Konjugation in 6;8-Stellung sind leicht mit Natrium hydrierbar. Vgl. *A. Windaus* und *G. Zülhsdorff*, *A. 536*, 207 (1938) sowie *A. 534*, 27 (1938).

<sup>2)</sup> *K. H. Slotta* und *K. Neisser*, *B. 71*, 2342 (1938).

<sup>3)</sup> *H. Hauptmann* und *J. França*, *Z. physiol. Ch. 259*, 245 (1939).

<sup>4)</sup> Zitiert in *Helv. 23*, 926 (1940).

<sup>5)</sup> Vgl. auch 20-Nor-progesteron und 20-Nor-pregnolon, *K. Miescher*, *F. Hunziker* und *A. Wettstein*, *Helv. 23*, 400, 1367 (1940).

<sup>6)</sup> Perjodsäure ist infolge der Säureempfindlichkeit des Cafesterols hier unbrauchbar.

<sup>7)</sup> Siehe Tabelle I.

Die neu entstandene Ketogruppe befindet sich also nicht in Konjugation zu den Doppelbindungen. Bei der Reduktion mit Aluminium-isopropylat ging II in den sekundären Alkohol III der Formel  $C_{19}H_{26}O_2$ , ein ox-Nor-cafestadien-ol über, das als Acetat (Smp. 165—167,5°) charakterisiert wurde. Die beschriebenen Umwandlungsprodukte II und III besitzen beide noch das System von Doppelbindungen sowie den inerten Sauerstoff des Cafesterols. Sie sollen deshalb als Ausgangsstoffe für weitere Abbaureaktionen dienen.

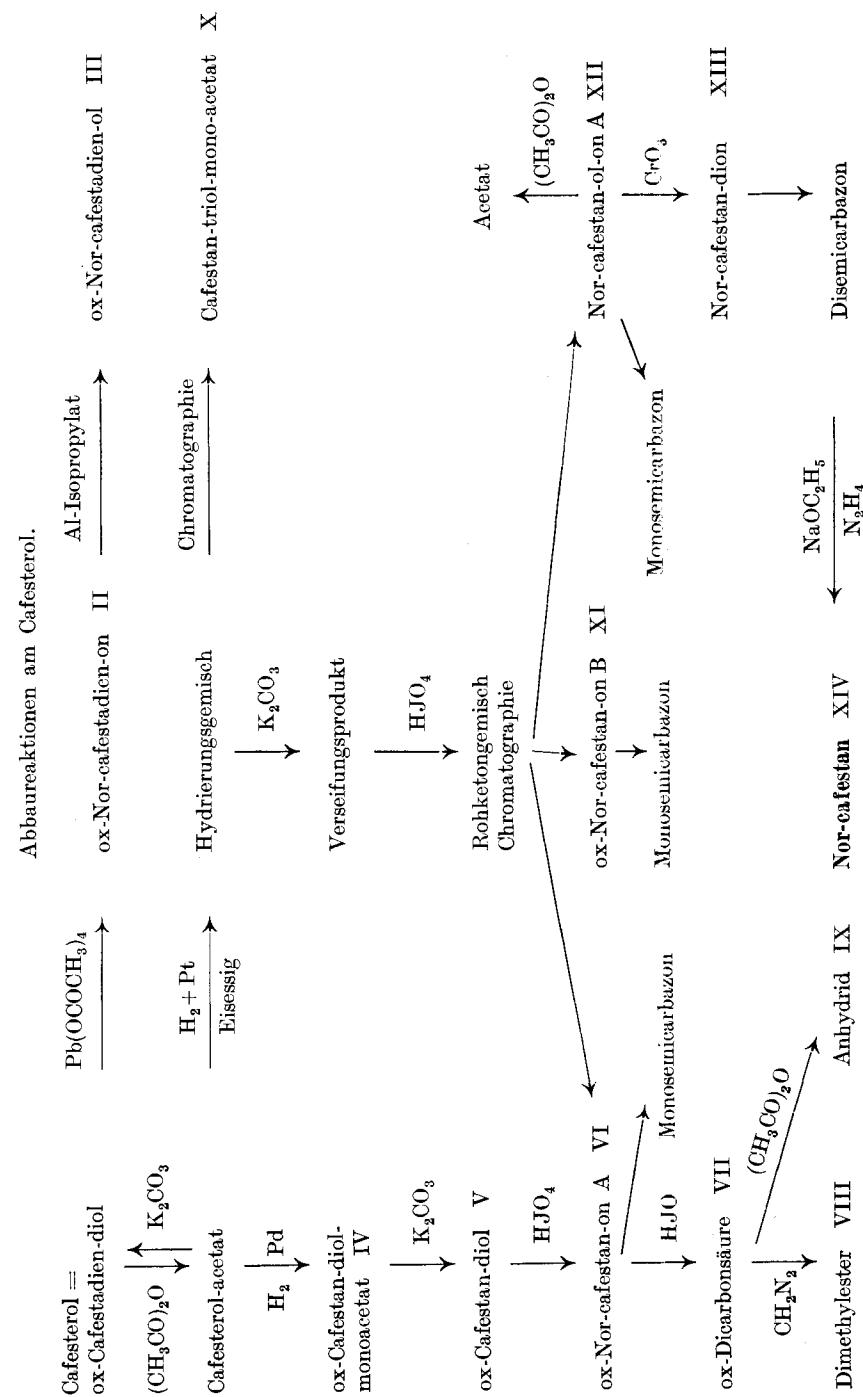
Vor der direkten Aufspaltung der Cafesterol-Molekel versuchten wir aber auf anderem Wege einen Einblick in ihr Grundskelett zu erhalten. Insbesondere wurden durch Hydrierung und anschliessende Entfernung der Oxymethylgruppe gesättigte Verbindungen mit 19 Kohlenstoffatomen gewonnen, um eventuell einen Anschluss an bekannte Verbindungen der Steroid-Reihe herzustellen.

Die ersten Vorversuche bestätigten die in der Literatur<sup>1)</sup> enthaltenen Befunde, dass bei der Hydrierung im allgemeinen ein ziemlich komplexes Gemisch von Isomeren entsteht. Es gelang uns aber schliesslich, in der Hydrierung von Cafesterol-acetat mit einem Palladium-Kohle-Katalysator in Alkohol eine Methode zu finden, die in sehr guter Ausbeute ein einheitliches Tetrahydro-cafesterol-acetat lieferte. Da diese Verbindung vom Smp. 153—154° sich als gesättigt erwies, nur ein aktives Wasserstoffatom enthielt, kein Semicarbazone ergab und mit Acetanhydrid in Pyridin bei Zimmertemperatur nicht verändert wurde, so sind in ihr tatsächlich die Kohlenstoff-Doppelbindungen und nur diese hydriert worden. Sie ist also als ein ox-Cafestan-diol-monoacetat (IV) zu bezeichnen. Ihr gesättigter Charakter zeigt, dass im Cafesterol nur zwei Kohlenstoff-Doppelbindungen vorkommen, während noch Hauptmann und França die Anwesenheit einer dritten in Betracht zogen. Durch alkalische Verseifung lieferte IV den freien Alkohol ox-Cafestan-diol (V) der Bruttoformel  $C_{20}H_{32}O_3$  vom Smp. 160—163°.

Unter der Einwirkung von Perjodsäure entstand aus diesem Glykol in glatter Reaktion eine Verbindung der Formel  $C_{19}H_{28}O_2$  vom Smp. 133—134,5°. Sie erwies sich ebenfalls als gesättigt, reduzierte Silberdiamminsalzlösung nicht, enthielt kein aktives Wasserstoffatom mehr und ergab ein Monosemicarbazone. Es handelt sich also um das erwartete Abbauprodukt, in dem die Gruppierung  $> C(OH)—CH_2OH$  durch eine Ketogruppe ersetzt ist. Es soll deshalb, und zur Unterscheidung von einem noch zu beschreibenden Isomeren, als ox-Nor-cafestan-on A (VI) bezeichnet werden. Wie in der entsprechenden ungesättigten Verbindung II ist auch hier nur die neu entstandene Ketogruppe reaktionsfähig, das zweite

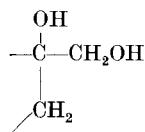
<sup>1)</sup> R. O. Bengis und K. J. Anderson, J. Biol. Ch. **97**, 99 (1932); K. H. Slotta und K. Neisser, B. **71**, 2342 (1938).

Tabelle I.



Sauerstoffatom nach wie vor inert. Das neue Abbauprodukt bewirkte in Versuchen von *E. Tschopp* am Kapaun mit Tagesdosen von 2 mg kein Kammwachstum, besitzt also keine androgene Wirkung. Es ist nach seiner Bruttoformel isomer mit Androstan-3,17-dion sowie mit Ätio-cholan-3,17-dion<sup>1)</sup>, ergab aber, wie erwartet, mit beiden sehr starke Mischschmelzpunkts-Erniedrigungen. Da immerhin noch die Möglichkeit einer einfachen Stellungsisomerie vorhanden war, unterwarfen wir VI einer energischen Reduktion mit amalgamiertem Zink und Salzsäure. Während aber in einem Parallelversuch mit Androstan-3,17-dion ohne weiteres Androstan<sup>2)</sup> zu fassen war, erhielten wir aus unserem ox-Nor-cafestan-on A nur ein öliges Produkt.

Zur Entscheidung, ob in dem neuen Keton ein Ringketon oder z. B. ein Methylketon vorliege, oxydierten wir VI mit Hypojodit. Dabei wurde neben einer kleinen Menge einer neutralen Substanz in guter Ausbeute eine Dicarbonsäure  $C_{19}H_{28}O_5$  (VII) vom Smp. 224 bis  $227^0$  unter Zersetzung gefasst. Dies ist nur erklärlich, wenn die Aufspaltung lediglich an dem einen Sauerstoffatom<sup>3)</sup> und zwar zwischen einer Ring-Ketogruppe und einer ihr benachbarten  $CH_2$ -Gruppe erfolgt ist. Dass die an der Aufspaltung beteiligte Ring-Ketogruppe identisch ist mit der durch Abbau der Seitenkette entstandenen Ketogruppe, nicht aber mit dem inertem Sauerstoffatom, konnten wir schliesslich auf folgende Weise zeigen: Der durch Einwirkung von Diazomethan auf die Dicarbonsäure VII gewonnene Dimethylester (VIII) vom Smp.  $78,5—80^0$ <sup>4)</sup> lieferte kein Semicarbazone mehr, enthält also noch den reaktionsträgen Sauerstoff. Die Oxy-methylgruppe des Cafesterols steht also direkt an einem Ringkohlenstoffatom, das außerdem eine (tertiäre) Hydroxylgruppe trägt und in  $\alpha$ -Stellung im Ring mindestens eine  $CH_2$ -Gruppe aufweist:



Auch über die Natur dieses Ringes ist eine Aussage möglich: Die Dicarbonsäure VII ergibt nämlich ausserordentlich leicht, schon mit Acetanhydrid in Pyridin bei Zimmertemperatur, ein Anhydrid  $C_{19}H_{26}O_4$  (IX) vom Smp.  $204—206^0$ , das auch durch Erhitzen über

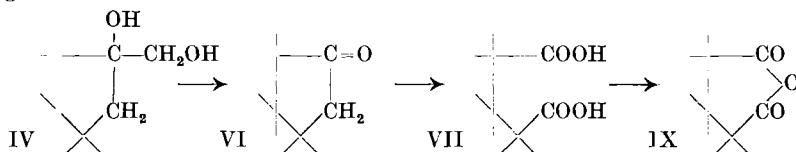
<sup>1)</sup> Für die Überlassung einer Probe dieser Verbindung zur Mischschmelzpunktsbestimmung sind wir Herrn Prof. *Reichstein*, Basel, sehr zu Dank verpflichtet.

<sup>2)</sup> Vgl. *A. Butenandt* und *K. Tscherning*, *Z. physiol. Ch.* **229**, 190 (1934).

<sup>3)</sup> Die berechneten Analysenwerte für die durch Aufspaltung an zwei Ketogruppen zu erwartenden Dicarbonsäuren  $C_{18}H_{24-26}O_5$  liegen ausserhalb der Fehlergrenze der gefundenen Werte.

<sup>4)</sup> Der Dimethylester VIII erwies sich übrigens identisch mit der bei der Hypojodit-Oxydation als Nebenprodukt neben der Säure VII erhaltenen neutralen Substanz.

seinen Schmelzpunkt nicht in ein Keton umgewandelt werden konnte<sup>1)</sup>. Trotz aller Zurückhaltung, die bei der Anwendung der *Blanc'schen* Regel auf Dicarbonsäuren, deren beide Carboxyle mit Ringen verbunden sind<sup>2)</sup>, geboten ist, ist damit doch sehr wahrscheinlich geworden, dass es sich bei dem genannten Ring um einen 5-Ring handelte. Die durchgeführte Reaktionsreihe muss also wie folgt formuliert werden:



Es konnte gezeigt werden, dass sich Androstan-Verbindungen in genau gleicher Weise wie unser Abbauketon VI verhalten:

Als wir *t*-Dehydro-androsteron-acetat völlig analog mit Hypojodit behandelten, wurde aus der Säure-Fraktion nach Nachacetylierung das früher auf anderem Wege dargestellte<sup>3)</sup>  $\Delta^5$ -3*t*-Acetoxy- $\alpha$ -tio-biliensäure-anhydrid gewonnen. Aus der Neutral-Fraktion erhielt man eine kleinere Menge einer Verbindung, die sich als  $\Delta^5$ -3*t*-Acetoxy- $\alpha$ -tio-biliensäure-dimethylester<sup>3)</sup> erwies. Sie war nämlich identisch mit einem Präparat, das aus der mit Hypojodit gewonnenen rohen Säure-Fraktion durch vorherige Umsetzung mit Diazo-methan und erst nachträgliche Acetylierung erhalten werden konnte. Aufspaltung des 5-Ringes zur Dicarbonsäure und ihrem Dimethyl-ester und Anhydrisierung<sup>3)</sup> der ersteren erfolgen also auch hier in derselben Weise und unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie bei dem aus Cafestosterol erhaltenen Abbauketon VI!

Die nun nachgewiesene Atomgruppierung des Cafesterols ist in der arbeitshypothetischen Formel von *Hauptmann* als solche enthalten und entspricht dem bei Vorliegen eines Steroidgerüstes zu erwartenden Formebild mit der Seitenkette am 5-gliedrigen Ring D in 17-Stellung.

Die beschriebene Dicarbonsäure VII ist isomer, aber nach den Eigenschaften ihrer Derivate nicht identisch mit 3-Keto- $\alpha$ -tio-bilansäure und 3-Keto- $\alpha$ -allo-bilansäure. Ein Versuch, die Säure VII, analog wie dies bei den beiden genannten Ketosäuren durchgeführt wurde<sup>4)</sup>, nach Clemmensen zu reduzieren, ergab kein einheitliches

<sup>1)</sup> Vgl. z. B. L. Ruzicka und E. Bernold, *Helv.* **24**, 1171, 1176 (1941).

<sup>2)</sup> H. Wieland, B. 67 A. 30 (1934).

<sup>3</sup>) S. Kuwada, J. pharm. Soc. Japan **56**, 14 (1936), s. C. **1936**, I, 4737; S. Kuwada und M. Miyasaka, J. pharm. Soc. Japan **56**, 110 (1936), s. C. **1937**, I, 3808; A. Bute-panndt, J. Schmidt-Thomé und Th. Weiss, B. **72**, 422 (1939).

<sup>4)</sup> R. E. Marker und E. Rohrmann, Am. Soc. **61**, 27 (1939); R. E. Marker und E. L. Withle, ibid. **61**, 855 (1939).

Produkt, bei Anwendung gelinderer Bedingungen<sup>1)</sup> nur unverändertes Ausgangsmaterial.

Der wiederholte negative Ausgang der *Clemmensen*-Reduktionen hatte uns die Frage nahegelegt, ob das inerte Sauerstoffatom statt als Ketogruppe nicht eher in Form eines Oxydringes vorliege. Nun waren aber bereits Umwandlungsprodukte des Cafesterols beschrieben, in denen dieser Sauerstoff anscheinend in eine reaktionsfähige Hydroxylgruppe übergeführt war. *R. O. Bengis* und *R. J. Anderson*<sup>2)</sup> hatten durch katalytische Hydrierung ihres „Kahweols“ unter Aufnahme von 3 Mol Wasserstoff ein uneinheitliches Reduktionsprodukt vom Smp. 174° erhalten, das ein nicht krystallisierendes Diacetat lieferte. Danach war von *K. H. Slotta* und *K. Neisser*<sup>3)</sup> durch Hydrierung von rohem Cafesterol-acetat mit Platinoxyd in Eisessig ein „Hexahydro-cafesterol-acetat“ vom Smp. 101—105° dargestellt worden, in dem *H. Hauptmann* und *J. França*<sup>4)</sup> später zwei aktive Wasserstoffatome gegenüber nur einem solchen im Ausgangsmaterial nachweisen konnten.

Vorgängig von systematischen Aufspaltungsversuchen des gegebenenfalls vorhandenen Oxydrings untersuchten wir deshalb die katalytische Hydrierung mit Platin(IV)-oxyd in Eisessig. Überraschenderweise zeigte sich dabei, dass die bereits tetrahydrierte Verbindung, das ox-Cafestan-diol-monoacetat (IV), einer weiteren Hydrierung Schwierigkeiten bereitete, indem auch in der Wärme höchstens noch 0,6—0,7 Mol Wasserstoff aufgenommen wurde. Aus den Reduktionsprodukten konnten durch Chromatographie neben unverändertem Ausgangsmaterial nur uneinheitliche Präparate gewonnen werden. Etwas besser waren die Ergebnisse, als direkt Cafesterol-acetat auf diese Weise hydriert wurde: Es fand Aufnahme von annähernd 3 Mol Wasserstoff statt, gegen das Ende allerdings recht langsam. Aus dem Reduktionsgemisch liess sich durch Chromatographie eine Verbindung vom Smp. 189—190° isolieren, die nach Analyse, gesättigtem Charakter und Gehalt von zwei aktiven Wasserstoffatomen als eine bisher unbekannte Hexahydroverbindung oder ein Cafestan-triol-monoacetat (X) angesprochen werden muss.

Wegen der durch die Entstehung mehrerer Isomerer erklärlichen schlechten Ausbeute an dieser Verbindung wurde sie für den weiteren Abbau nicht mehr isoliert, sondern jeweils das rohe Hydrierungsgemisch nach alkalischer Verseifung mit Perjodsäure oxydiert. Im Oxydationsgemisch konnten, teils durch direkte Krystallisation, besser aber durch Chromatographie verschiedene Abbauprodukte auf-

<sup>1)</sup> *T. Reichstein*, Helv. **19**, 983 (1936); hier modifiziert durch Zugabe von n-Propylalkohol und nachträgliche Verseifung.

<sup>2)</sup> *R. O. Bengis* und *R. J. Anderson*, J. Biol. Ch. **97**, 99 (1932).

<sup>3)</sup> *K. H. Slotta* und *K. Neisser*, B. **71**, 2342 (1938).

<sup>4)</sup> *H. Hauptmann* und *J. França*, Z. physiol. Ch. **259**, 245 (1939).

gefunden werden: So wurde auch jetzt wieder das früher bei der Reduktion mit Palladium mit anschliessendem Abbau durch Perjodsäure fast ausschliesslich entstandene nur tetrahydrierte ox-Nor-cafestan-on A (VI) isoliert. In überwiegender Menge fand sich hier jedoch ein anderes tetrahydriertes Produkt der gleichen Bruttoformel  $C_{19}H_{28}O_2$ , aber vom Smp. 167—168,5°. Nach seinem gesättigten Charakter, dem mangelnden Reduktionsvermögen, Abwesenheit eines aktiven Wasserstoffatoms und Bildung eines Monosemicarbazons muss es als Stereoisomeres von VI aufgefasst werden und wird deshalb als ox-Nor-cafestan-on B (XI) bezeichnet. Auch aus XI war durch Clemmensen-Reduktion<sup>1)</sup> kein krystallisierter Kohlenwasserstoff zu erhalten. Im Hahnenkamm-Test erwies sich das Keton XI, wie schon VI, mit täglichen Dosen von 2 mg als unwirksam.

Schliesslich isolierten wir aus den späteren Eluaten Verbindungen der gesuchten höheren Hydrierungsstufe. Eine davon schmolz bei 180—181°, zeigte auf die Formel  $C_{19}H_{30}O_2$  stimmende Analysenwerte, reduzierte nicht und lieferte ein Monosemicarazon, hingegen keine schwerlösliche Digitoninverbindung. Die Bezeichnung als Nor-cafestan-ol-on A (XII)<sup>2)</sup> stützt sich aber besonders auf die Tatsache, dass sie ein aktives Wasserstoffatom enthält und in ein gesättigtes Monoacetat übergeführt werden konnte. Wir hatten also damit zum ersten Male ein Abbauprodukt in Händen, das statt des inerten Sauerstoffatoms eine offenbar nicht-tertiäre Hydroxylgruppe aufwies und zweifelsfrei ein Oxyketon darstellte. Ob es konstitutionell und namentlich sterisch dem Cafestan-triol-monoacetat (X) entspricht, ist noch ungewiss, da bisher ein direkter Übergang nicht ausgeführt wurde.

Dass die Hydroxylgruppe im neuen Oxyketon XII sekundärer Natur<sup>3)</sup> ist, liess sich durch gelinde Oxydation mit Chromsäure zeigen. Dabei entstand in guter Ausbeute ein Diketon  $C_{19}H_{28}O_2$  vom Smp. 141 bis 142°. Diese ebenfalls gesättigte und nicht reduzierende Verbindung wies kein aktives Wasserstoffatom mehr auf und ergab ein Disemicarazon. Deshalb ist sie als Nor-cafestan-dion (XIII) zu bezeichnen. Aus der reaktionsfähigen sekundären Hydroxylgruppe anstelle des inerten Sauerstoffs ist also eine reaktionsfähige Ketogruppe entstanden. Mindestens durch die letztere unterscheidet sich XIII von den oben beschriebenen Verbindungen VI und XI, die noch das ursprüngliche reaktionsträge Sauerstoffatom enthalten.

<sup>1)</sup> Unter gelindem Reaktionsbedingungen nach T. Reichstein, Helv. 19, 983 (1936), die uns beim Androstan-3,17-dion ein ausgezeichnetes Resultat lieferten.

<sup>2)</sup> In seinen Mutterlaugen findet sich noch mindestens ein weiteres Oxyketon vom Smp. 188—189° (Acetat Smp. 173—174°). Auch dieses zweite Oxyketon gibt keine schwerlösliche Digitoninverbindung und ist mit *c*-Androsteron, mit dem es noch am ehesten vergleichbar ist, nicht identisch.

<sup>3)</sup> Dies deutet darauf hin, dass der im Cafesterol gegebenenfalls enthaltene Oxydring wohl sekundär-sekundärer oder sekundär-primärer Natur ist.

Das neue Diketon ist ferner isomer mit Androstan-3,17-dion und mit Ätio-cholan-3,17-dion. Mit beiden ergab es aber im Gemisch sehr starke Schmelzpunktserniedrigungen<sup>1)</sup>. Durch diese Befunde ist zugleich auch die Nicht-Identität des Nor-cafestan-ol-ons A (XII) mit einem 3,17- oder 17,3-Oxyketon der Androstan- bzw. ätio-Cholan-Reihe<sup>2)</sup> bewiesen. Auch das Diketon XIII zeigte in Tagesdosen von 2 mg im Kapaunen-Test kein Kammwachstum, also keine androgene Wirkung.

Die Verbindungen XII und XIII, die nur noch reaktionsfähige Substituenten enthalten, schienen nun besonders geeignet für einen Übergang zum entsprechenden Grundkohlenwasserstoff. Wir wählten dazu die Reduktion des Disemicarbazons von Norcafestan-dion (XIII) nach Wolff-Kishner und zwar die Modifikation nach Wieland-Wintersteiner<sup>3)</sup>. In einem Vorversuch mit Androstan-3,17-dion überzeugten wir uns, dass diese Methodik tatsächlich auch die bei der üblichen Durchführung nur partiell reduzierbaren 3-Keto-androstane beinahe quantitativ in Androstan überführt. Bei Anwendung auf das Disemicarbazon von XIII erhielten wir denn in sehr guter Ausbeute und in Form prächtiger Nadeln einen Kohlenwasserstoff  $C_{19}H_{32}$  vom Smp. 81,5—83° und der Drehung  $[\alpha]_D^{20} = -48^\circ$  (in Hexan). Trotzdem er nach Aussehen und Schmelzpunkt mit Ätio-cholan<sup>4)</sup> zu wechseln war, zeigte er bemerkenswerterweise im Gemisch mit diesem eine sehr starke Schmelzpunkts-Erniedrigung. Wir nennen den neuen Kohlenwasserstoff Nor-cafestan (XIV).

Die Tatsache, dass als Grundkohlenwasserstoff keiner der beiden bisher bekannten Steroid-Kohlenwasserstoffe mit 19 Kohlenstoffatomen, weder Androstan noch Ätio-cholan, sondern eine neue Verbindung erhalten wurde, ist natürlich weder ein Beweis für noch gegen die Steroid-Natur unseres Kohlenwasserstoffs oder des Cafestols. Ist doch bei der Hydrierung der Kohlenstoff-Doppelbindungen, insbesondere wenn eine derselben noch diteriären Charakter aufweisen sollte, auch beim Vorliegen eines Steroid-Gerüstes die Ent-

<sup>1)</sup> Ebenso wie zu erwarten im Gemisch mit dem ähnlich schmelzenden ox-Norcafestan-on A (VI).

<sup>2)</sup> Die 7 bekannten von den 8 möglichen Verbindungen dieser Reihen scheiden übrigens schon wegen ihrem Schmelzpunkt oder demjenigen ihres Acetates aus. XII kann außerdem nach dem Smp. des Diketons XIII sowie des Grundkohlenwasserstoffes XIV nicht identisch sein mit dem von R. D. H. Heard und A. F. McKay, J. Biol. Chem. **131**, 371 (1939), aus Stutenharn isolierten Androstan-olon, dessen Substituenten in unbekannter Stellung stehen. Ein schlüssiger Vergleich von XII mit dem von R. Oppenauer, Z. physiol. Ch. **270**, 97 (1941), ebenfalls aus Stutenharn gewonnenen „Oxyketon C“ ist nach den vorliegenden Daten noch nicht möglich.

<sup>3)</sup> H. Wieland und W. Kapitel, Z. physiol. Ch. **212**, 269 (1932); J. D. Dutcher und O. Wintersteiner, Am. Soc. **61**, 1992 (1939).

<sup>4)</sup> A. Buitendijk und H. Dannenbaum, Z. physiol. Ch. **229**, 208 (1934); die Überlassung einer Schmelzpunktsprobe verdanken wir Herrn Prof. Reichstein, Basel, aufs beste.

stehung von bis 8 Isomeren möglich. Über die Art des Grundgerüstes, die genaue Lage der Doppelbindungen, sowie die Art und Anordnung des inerten Sauerstoffatoms wird in folgenden Arbeiten zu erörtern sein.

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

#### Gewinnung von Roh-Cafesterol aus Kaffee.

Es wurde hauptsächlich brasiliensischer Roh-Kaffee „Santos Bourbon“ verwendet, der gute Ausbeuten an Cafesterol lieferte; andere Kaffeesorten waren weniger günstig. Entsprechend den Angaben von *Slotta* und *Neisser*<sup>2)</sup>, nach denen im wesentlichen verfahren wurde, bewährten sich Ansätze von je 8 kg Kaffee:

Nachdem der Kaffee nach 48-stündigem Trocknen (Vakuum, <sup>o</sup>) ca. 15 % seines Gewichtes verloren hatte, wurde er in einer rogenmühle fein gemahlen und mit peroxydfreiem Äther 15 Stunden extrahiert, wobei der Äther nach je 5 Stunden gewechselt wurde. Der 900—1000 g wiegende Gesamtätherextrakt wurde genau nach den Angaben von *Slotta* vom Coffein befreit und versieft. Aus der alkalischen Lösung wurde das Unverseifbare 3 × 6 Stunden mit je 1—1,5 Liter peroxydfreiem Äther extrahiert. Die Ätherlösungen wurden dreimal mit 200 cm<sup>3</sup> Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Meist krystallisierte das Roh-Cafesterol aus, bevor aller Äther verdampft war. Durch Zusatz von 500 cm<sup>3</sup> Petroläther, worin Cafesterol wenig löslich ist, wird die Krystallisation vervollständigt bzw. eingeleitet.

Das Roh-Cafesterol, schöne lange, etwas gelbe Nadeln, wurde abgesaugt, in 500 cm<sup>3</sup> Hexan aufgeschlämmt, 2 Minuten auf 70<sup>o</sup> erwärmt, wieder abgesaugt und diese Behandlung fortgesetzt, bis das Filtrat farblos ablief. Die Ausbeute betrug ca. 50 g, der Smp. 152 bis 155<sup>o</sup>.

Nach Umkrystallisieren aus Benzol-Petroläther war das Rohprodukt farblos und schmolz bei 153—155<sup>o</sup>. Zur Analyse wurde 6 Stunden bei 100<sup>o</sup> im Hochvakuum getrocknet.

4,517; 4,525 mg Subst. gaben 12,58; 12,60 mg CO<sub>2</sub> und 3,53; 3,54 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 75,91 (316,42)	H 8,92% Gef., „ 75,94; 75,99 „, 8,74; 8,75%
[α] <sub>D</sub> <sup>19</sup>	= -195 <sup>o</sup> ± 2 <sup>o</sup>	(c = 1,000 in Chloroform)

Beim Versetzen einer Lösung des rohen Cafesterols in Methanol mit 1 Tropfen konz. Salz- oder Schwefelsäure färbte sie sich über Dunkelgrün nach Blaugrün.

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

<sup>2)</sup> K. H. *Slotta* und K. *Neisser*, B. **71**, 1991 (1938).

### Roh-Cafesterol-acetat.

Das gewonnene Roh-Cafesterol wurde jeweils sofort in 300 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst und mit 100 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 24 Stunden bei Zimmertemperatur belassen. Nach Eingessen in 1,5 Liter Eiswasser wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen bis zum Verschwinden des Pyridingeruches. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol erhielt man 40—50 g Roh-Cafesterol-acetat in Nadeln vom Smp. ca. 155—160°, [α]<sub>D</sub> = ca. —165°.

Eine Probe wurde aus Hexan-Benzol umkristallisiert und schmolz dann bei 157°. Zur Analyse wurde 6 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

4,896; 4,991 mg Subst. gaben 13,23; 13,51 mg CO<sub>2</sub> und 3,60; 3,70 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{22}H_{30}O_4$  Ber. C 73,71 H 8,43%  
 (358,46) Gef. „ 73,74; 73,87 .. 8,23; 8,29%  
 $[\alpha]_D^{20} = -165^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,295 in Chloroform)

Farbreaktion: Dunkelgrün mit Übergang zu Blaugrün.

### Reines Cafesterol-acetat.

Roh-Cafesterol-acetat aus verschiedenen Ansätzen vom durchschnittlichen Smp. 155—160° und [α]<sub>D</sub> ca. —165° wurde systematisch aus Methanol umkristallisiert. Nach 6-maligem Umkristallisieren wurden als Spitzenfraktion schöne lange Nadeln vom Smp. 168—170° erhalten. Nach 2-maligem Umkristallisieren aus Hexan schmolz die Substanz bei 169—171° unter Zersetzung. Sie wurde 16 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

4,051; 3,839 mg Subst. gaben 10,97; 10,39 mg CO<sub>2</sub> und 3,10; 2,86 mg H<sub>2</sub>O  
 333,590; 348,828 mg Subst. verbrauchten 9,423; 9,818 cm<sup>3</sup> 0,1-n. KOH  
 $C_{22}H_{30}O_4$  Ber. C 73,71 H 8,43% Äq.-Gew. 358,5  
 (358,46) Gef. „ 73,90; 73,86 „ 8,57; 8,34% „ „ 1) 354,0; 355,3 ± 5  
 $[\alpha]_D^{18} = -100^\circ \pm 2^\circ$  (c = 0,835 in Chloroform)

Farbreaktion mit Mineralsäure: In Methanol Blaugrün mit Übergang zu Dunkelblau; in verdünnter Eisessiglösung Grün über Violett nach Dunkelblau mit roter Fluoreszenz. Über U.V.-Absorption und Zeisel-Bestimmung siehe theoretischen Teil.

Durch fortgesetztes Umkristallisieren der Methanolmutterlaugen oder durch Chromatographie an Aluminiumoxyd wurde eine weitere Menge Cafesterol-acetat vom Smp. 169—171° erhalten, das nach Analyse, Drehung und Farbreaktion mit der Spitzenfraktion identisch war.

### Reines Cafesterol.

0,5 g reinstes Cafesterol-acetat wurde mit 3 g Kaliumcarbonat in 20 cm<sup>3</sup> Methanol und 10 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst und die Lösung drei

<sup>1)</sup> Diese Bestimmung verdanken wir dem Mikrolaboratorium der E.T.H., Zürich, Leitung: Herr Gubser.

Stunden gekocht. Dann wurde mit Äther versetzt, die Ätherlösung mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt, mit wasserfreier Pottasche getrocknet und eingedampft. Den völlig krystallinen farblosen Rückstand (0,45 g) krystallisierte man mehrmals aus Äther-Pentan um. Die gereinigte Substanz schmolz unter Zersetzung (Gelbfärbung) bei 160—162° nach Sintern ab 158°. Eine Probe wurde 16 Stunden bei 40° im Hochvakuum getrocknet.

4,892 mg Subst. gaben 13,59 mg CO<sub>2</sub> und 3,79 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{20}H_{28}O_3$  Ber. C 75,91 H 8,92%  
(316,42) Gef. „, 75,81 „, 8,67%  
 $[\alpha]_D^{20} = -107^\circ \pm 2^\circ$  (c = 0,965 in Chloroform)

**Farbreaktion:** Identisch mit derjenigen von reinem Cafesterol-acetat.

#### Anlagerungsprodukt aus Cafesterol-acetat und Maleinsäure-anhydrid.

1,0 g Roh-Cafesterol-acetat (Smp. ca. 155—160°) wurden in 20 cm<sup>3</sup> Benzol gelöst und mit der Lösung von 0,7 g Maleinsäure-anhydrid in 20 cm<sup>3</sup> Benzol vereinigt, wobei leichte Gelbfärbung eintrat. Nach 4-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur begannen sich Krystalle abzuscheiden, die nach 4 Tagen abfiltriert wurden. Aus der Mutterlauge wurden beim Eindampfen weitere Krystallisationen erhalten. Der Rest bestand aus gelbem Öl. Die Krystalle schmolzen zwischen 175 und 180° und wurden durch Umkristallisation aus Aceton auf den Smp. 181—183°, durch weitere Umkristallisation aus Essigester auf den Smp. 187—189° unter Zersetzung gebracht. Die Substanz bildet farblose derbe Körner. Ausbeute 60—70 %. Zur Analyse wurde 3 Stunden bei 50° im Hochvakuum getrocknet.

4,660; 4,958 mg Subst. gaben 11,71; 12,44 mg CO<sub>2</sub> und 2,88; 3,07 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{26}H_{32}O_7$  Ber. C 68,40 H 7,06%  
(456,51) Gef. „, 68,57; 68,47 „, 6,92; 6,93%  
 $[\alpha]_D^{17} = -35^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,012 in Chloroform)

**Farbreaktion:** Keine.

**U.V.-Absorption** siehe theoretischen Teil.

#### Cafesterol-acetat (durch Spaltung des Addukts).

10 g aus Roh-acetat gewonnenes Maleinsäure-anhydrid-Addukt wurden bei etwa 0,01 mm und 170° sublimiert. Nach einigen Stunden war praktisch alles sublimiert, das Cafesterol-acetat an die gekühlte Fläche, das leichter flüchtige Maleinsäure-anhydrid hauptsächlich in die Vakuumleitung. Das Sublimat wurde in viel siedendem Hexan aufgenommen, wobei etwas bräunliche, amorphe Substanz ungelöst blieb. Nach Behandeln mit Alkohol und 2-maligem

Umkristallisieren aus Hexan wurden 5,8 g Cafesterol-acetat vom Smp. 169—171° gewonnen. Die Analysenprobe trocknete man zwei Stunden bei 100° im Hochvakuum.

4,673; 4,202 mg Subst. gaben 12,64; 11,35 mg CO<sub>2</sub> und 3,51; 3,12 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{22}H_{30}O_4$  Ber. C 73,71 H 8,43%  
 (358,46) Gef. „ 73,81; 73,71 „ 8,41; 8,31%

**Farbreaktion und Drehung:** Wie reines Cafesterol-acetat. Das Produkt zeigte im Gemisch mit dem durch fraktionierte Krystallisation gereinigten Cafesterol-acetat keine Schmelzpunktserniedrigung.

Auch aus reinem, durch Umkristallisieren bzw. durch vorherige Reinigung über das Maleinsäure-anhydrid-Addukt gewonnenem Cafesterol-acetat liess sich in gleicher Weise ein Addukt mit denselben Konstanten und nach Spaltung ein mit obigem identisches Cafesterol-acetat gewinnen. Die Addukt-Bildung war in diesem Falle quantitativ. Die Spaltung hingegen lieferte auch hier, insbesonders infolge Sublimierens von unzersetztem Addukt, Ausbeuten um 70%.

### Spaltung von Cafesterol mit Bleitetraacetat zu ox-Nor-cafestadien-on (II) und Formaldehyd.

193 mg Cafesterol, das durch Verseifung von reinem Acetat bereitet worden war, wurden in 40 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol gelöst, mit 280 mg Blei(IV)-acetat (1 Mol) auf 45° erwärmt und 15 Minuten geschüttelt. Dabei traten Gelbfärbung und Formaldehydgeruch auf. Als die Lösung Kaliumjodidstärkepapier nicht mehr bläute, wurde vom Blei(II)-acetat abfiltriert, die Lösung durch eine Säule aus Aluminiumoxyd gegossen und letzteres mit Äther nachgewaschen. Die eingedampften Filtrate krystallisierte man aus Hexan um. Es wurden 114 mg (66 % der Theorie) derbe Plättchen vom Smp. 176 bis 178° erhalten. Prüfungen auf Reduktionsvermögen mit Silberdiamminlösung und auf Enolbindungen mit alkoholischer Eisen(III)-chloridlösung waren negativ. Tetranitromethan gab starke Gelbfärbung.

Zur Analyse wurde 16 Stunden bei 100° getrocknet.

4,111 mg Subst. gaben 12,11 mg CO<sub>2</sub> und 3,13 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{19}H_{24}O_2$  Ber. C 80,24 H 8,51%  
 (284,38) Gef. „ 80,39 „ 8,52%  
 $[\alpha]_D^{17} = -99^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1,005 in Chloroform)

**Farbreaktion:** wie reines Cafesterol-acetat.

**U.V.-Absorption:** siehe theoretischen Teil.

**Semicarbazone:**

150 mg ox-Nor-cafestadien-on (II) wurden mit 180 mg Semicarbazid-acetat 2 Stunden in methanolischer Lösung gekocht. Beim Einengen schied sich ein krystalliner Niederschlag ab. Er wurde

mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Das bei 245—246° unter Zersetzung schmelzende Semicarbazone wurde 6 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

4,982 mg Subst. gaben	12,84 mg CO <sub>2</sub>	und 3,45 mg H <sub>2</sub> O
1,380 mg Subst. gaben	0,148 cm <sup>3</sup>	N <sub>2</sub> (23°, 753 mm)
C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	Ber. C 70,35	H 7,97 N 12,31%

(341,44) Gef. „ 70,33 „ 7,75 „ 12,26%

Anlagerungsprodukt mit Maleinsäure-anhydrid: Die Herstellung gelingt analog der entsprechenden Umsetzung von Cafestrol-acetat. Die Reaktionslösung wurde eingedampft und der Rückstand aus Aceton-Äther-Gemisch umkristallisiert. Smp. 190° unter Zersetzung.

#### Nachweis des Formaldehyds:

Bei der oben beschriebenen Oxydation leitete man durch die Oxydationslösung einen Stickstoffstrom und tauchte das Abflussrohr in eine wässrige Dimedon-Lösung. Nach kurzer Zeit fiel in der Vorlage die Additionsverbindung als weisser Niederschlag aus. Er wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus wässrigem Alkohol umkristallisiert. Die feinen Nadeln schmolzen bei 189—190,5°. Aus authentischem Formaldehyd bereitetes Produkt schmolz genau gleich, ebenso die Mischprobe.

#### Reduktion von ox-Nor-cafestadien-on (II) zu ox-Nor-cafestadien-ol (III).

0,5 g ox-Nor-cafestadien-on (II) wurden in 3,5 cm<sup>3</sup> absolutem Isopropylalkohol gelöst und die Lösung nach Zugabe von 1,6 g Aluminium-isopropylat zu schwachem Sieden erhitzt. Die abdestillierende Flüssigkeit (2 Tropfen pro Minute) wurde durch Zutropfen frischen Isopropylalkohols ersetzt.

Nach 8 Stunden war im Destillat kein Aceton mehr nachweisbar. Nach Abdampfen der Hauptmenge des Isopropylalkohols wurde das Reaktionsgemisch mit n. Salzsäure zersetzt und ausgeäthert. Die Ätherlösungen wurden mit Hydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der getrocknete Rückstand bestand aus 0,48 g einer gelben halbfesten Masse, dem rohen ox-Nor-cafestadien-ol (III). Dieses wurde in 10 cm<sup>3</sup> Pyridin und 4 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid gelöst und 12 Stunden stehen gelassen. Nach Versetzen mit Eiswasser wurde der entstandene Niederschlag abgenutscht, mit Wasser gewaschen, getrocknet, in Benzol-Hexan-Gemisch 1:1 aufgenommen und durch eine Säule aus 10 g Aluminiumoxyd filtriert. Mit Hexan-Benzol liessen sich 242 mg einer krystallinen Substanz auswaschen, die sich gut in Hexan löste. Durch Umkristallisieren aus Hexan gewann man daraus ein ox-Nor-cafestadien-ol-acetat vom Smp. 165—167,5°.

Zur Analyse wurde 8 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,450 mg Subst. gaben 9,73 mg CO<sub>2</sub> und 2,65 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{21}H_{28}O_3$  Ber. C 76,80 H 8,59%  
 (328,43) Gef. „ 76,95 „ 8,60%

### Hydrierung von Cafesterol-acetat zum ox-Cafestan-diol-monoacetat (IV).

1 g eines 10-proz. Palladium-Kohle-Katalysators wurden in 50 cm<sup>3</sup> Alkohol vorhydriert, dann eine Lösung von 1,77 g reinem Cafesterol-acetat in 20 cm<sup>3</sup> Alkohol zugegeben und bei Zimmer-temperatur unter Wasserstoff geschüttelt. Als sich die Wasserstoff-aufnahme verlangsamte, erwärmte man etwas, bis gut 2 Mol Wasserstoff aufgenommen waren. Dann wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der krystalline Rückstand konnte direkt aus Hexan-Aceton-Gemisch umkrystallisiert werden. Bei einigen Ansätzen liess man ihn auch in Benzollösung durch eine Säule von Aluminiumoxyd laufen, dampfte die benzolischen Eluate sowie diejenigen mit Benzol-Äther-Gemisch 1:1 ein und krystallisierte den Rückstand wie angegeben um. In einer Ausbeute von über 70 % gewann man so reines ox-Cafestan-diol-monoacetat (IV) vom Smp. 153—154°. Die Verbindung ist gegen alkoholische Perman-ganat- und Tetranitromethan-Lösung sowie gegen Brom in Eisessig gesättigt. Nach Kochen mit Semicarbazid-acetat in alkoholischer Lösung oder nach Stehen mit Acetanhydrid und Pyridin bei Zimmer-temperatur wurde unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewonnen.

Zur Analyse wurde 16 Stunden bei 90° und 0,002 mm getrocknet.

3,765 mg Subst. gaben 10,036 mg CO<sub>2</sub> und 3,153 mg H<sub>2</sub>O  
 4,200 mg Subst. gaben 0,198 cm<sup>3</sup> CH<sub>4</sub> (0°, 760 mm)  
 $C_{22}H_{34}O_4$  Ber. C 72,89 H 9,46 1 akt. H 0,28%  
 (362,49) Gef. „ 72,74 „ 9,37 akt. „ 0,21%

### ox-Cafestan-diol (V) durch alkalische Verseifung seines Monoacetats.

1,06 g ox-Cafestan-diol-monoacetat (IV) wurden mit 1,25 g Kaliumcarbonat in 5 cm<sup>3</sup> Wasser und 20 cm<sup>3</sup> Methanol 1½ Stunden gekocht. Dann goss man in Wasser, schüttelte mit Chloroform aus, wusch die Chloroform-Lösung mit Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Der krystalline Rückstand wurde aus verdünntem Aceton um-krystallisiert und dabei ein Präparat vom Smp. 160—163° erhalten.

Da bei blossem Trocknen etwas zu tiefe Kohlenstoffwerte erhalten wurden, sublimierte man zur Analyse bei 150° und 0,004 mm.

1,337 mg Subst. gaben 3,66 mg CO<sub>2</sub> und 1,21 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{20}H_{32}O_3$  Ber. C 74,96 H 10,07%  
 (320,46) Gef. „ 74,70 „ 10,13%

**Abbau von ox-Cafestan-diol (V) zu ox-Nor-cafestan-on A (VI).**

10,46 g ox-Cafestan-diol (V) wurden in 400 cm<sup>3</sup> mit Perjodsäure vorbehandeltem Methanol gelöst und diese Lösung mit einer solchen von 10 g Perjodsäure in 150 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt. Nach Stehen bei Zimmertemperatur während 20 Stunden engte man im Vakuum bei 40° auf ca. 200 cm<sup>3</sup> ein, ätherte aus, wusch die Ätherlösung mit n. Sodalösung und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Der krystalline Rückstand wurde aus einem Aceton-Hexan-Gemisch umkrystallisiert und so 7,5 g reines ox-Nor-cafestan-on A (VI) vom Smp. 133—134,5° erhalten. Die Verbindung erwies sich als gesättigt und gab keine Aldehyd-Reaktionen. Sie wurde zur Analyse 13 Stunden bei 80° und 0,005 mm getrocknet.

3,464 mg Subst. gaben 10,025 mg CO<sub>2</sub> und 2,970 mg H<sub>2</sub>O  
3,898 mg Subst. gaben 0 cm<sup>3</sup> CH<sub>4</sub>

C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>      Ber. C 79,12    H 9,79    Akt. H 0%  
(288,42)      Gef. „ 78,98 „, 9,60 „, „ 0%

**Semicarbazone:** Man erhitzte 50 mg ox-Nor-cafestan-on A (VI) 2 Stunden in einer alkoholischen Lösung von Semicarbazid-acetat zum Sieden. Danach wurde bis zur Trübung mit Wasser versetzt und das in der Kälte gewonnene Krystallisat aus verdünntem Methanol umkrystallisiert. Smp. 219—221°.

Nach 16-stündigem Trocknen bei 100° und 0,003 mm gaben 1,097 mg Subst. 0,119 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°; 744 mm).

C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (345,47)      Ber. N 12,16    Gef. N 12,33%

**Aufspaltung von ox-Nor-cafestan-on A (VI) mit Hypojodit zur Dicarbonsäure VII bzw. ihrem Dimethylester VIII.**

6,8 g ox-Nor-cafestan-on A (VI) wurden in 300 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und zu dieser Lösung gleichzeitig unter Röhren die Lösungen von a) 27,2 g Jod in 300 cm<sup>3</sup> Methanol und von b) 20,4 g Kaliumhydroxyd in 330 cm<sup>3</sup> 90-proz. Methylalkohol

zutropfen gelassen. Man sorgte dafür, dass das Jod anfänglich immer im Überschuss war. Nach 2 Stunden war alles eingetropft, worauf man noch weitere 1 1/4 Stunden bei Zimmertemperatur weiter-rührte. Dann goss man die nur schwach gefärbte Lösung in 7 Liter Wasser, säuerte mit verdünnter Schwefelsäure an und ätherte aus. Die Ätherlösung wurde mit viel Wasser, dann 3 mal mit je 300 cm<sup>3</sup> 5-n. Natronlauge und wieder mit Wasser geschüttelt, getrocknet und eingedampft. Aufarbeitung der 1,3 g schmieriger Rückstand, die den Neutralteil darstellen, siehe hinten!

Die Laugen-Auszüge säuerte man mit Schwefelsäure an, ätherte aus, wusch die ätherischen Extrakte mit Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Aus dem Rückstand wurden durch Umkrystalli-

sieren aus schwach verdünntem Aceton 4,0 g der Dicarbonsäure VII vom Smp. 224—227° unter Zersetzung gewonnen.

Zur Analyse trocknete man 17 Stunden bei 100° und 0,005 mm.

3,583 mg Subst. gaben	8,92 mg CO <sub>2</sub>	und 2,72 mg H <sub>2</sub> O
6,873 mg Subst. verbrauchten	4,206 cm <sup>3</sup>	0,01-n. KOH
C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> O <sub>5</sub> Ber. C	67,83	H 8,39% Äqu.-Gew. 168,2 (336,42) Gef. „ 67,94 „ 8,50% „ 163,5

### Dimethylester VIII.

#### a) Aus der Neutralfraktion.

Die Neutralfraktion wurde in Petroläther-Lösung an eine Säule von Aluminiumoxyd nach dem Durchlaufverfahren chromatographiert. Aus den mit Benzol und Benzol-Äther-Gemischen erhaltenen Eluaten konnten durch Umkristallisation mit Hexan-Aceton-Gemischen oder wässrigem Aceton schöne Platten vom Smp. 78—80° erhalten werden, die nach Analyse, Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit dem unter b) zu beschreibenden Dimethylester VIII identisch waren. Nach Trocknen bei 50° und 0,005 mm gaben

4,625 mg Subst. gaben	11,73 mg CO <sub>2</sub>	und 3,61 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> O <sub>5</sub> Ber. C	69,20	H 8,85% (364,47) Gef. „ 69,21 „ 8,74%

#### b) Aus der Dicarbonsäure VII.

500 mg der Dicarbonsäure VII wurden mit 50 cm<sup>3</sup> einer ätherischen Diazomethan-Lösung übergossen und nach Abklingen der heftigen Reaktion noch 3 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann filtrierte man, dampfte das Filtrat ein und kristallisierte den ölichen Rückstand durch langsames Eindunstenlassen seiner Lösung in verdünntem Aceton bei —10°. Man erhielt so prächtige rhombische Platten vom Smp. 78,5—80°.

Zur Analyse wurde bei 0,01 mm und 150° Badtemperatur destilliert.

2,091 mg Subst. gaben	5,30 mg CO <sub>2</sub>	und 1,66 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> O <sub>5</sub> Ber. C	69,20	H 8,85% (364,47) Gef. „ 69,17 „ 8,88%

Nachdem dieser Dimethylester mit alkoholischer Semicarbazid-acetat-Lösung gekocht und die Lösung mit Wasser versetzt worden war, fielen beim Aufbewahren bei —10° schöne Krystalle aus, die sich aber nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als unverändertes Ausgangsmaterial erwiesen.

### Überführung der Dicarbonsäure VII in ihr Anhydrid IX.

150 mg der Dicarbonsäure VII wurden 4 Stunden in 3 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin und 1 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Danach goss man in Wasser, säuerte mit Schwefelsäure an und ätherte aus. Die Ätherlösung wurde mit verdünnter Hydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und

eingedampft. Nach dem Umkrystallisieren aus Hexan-Aceton-Gemisch schmolz das Anhydrid bei 204—206°. Es liess sich auch leicht bei 150° und 0,008 mm sublimieren.

Zur Analyse wurde 13 Stunden bei 95°; 0,01 mm getrocknet.

2,570 mg Subst. gaben 6,76 mg CO<sub>2</sub> und 1,89 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>      Ber. C 71,67    H 8,23%  
(318,40)      Gef. „ 71,78    „ 8,23%

### Versuch der Umwandlung des Anhydrids IX in ein Keton.

30 mg Anhydrid IX wurden in einem einseitig zugeschmolzenen Röhrchen bei ca. 205° geschmolzen, dann das Röhrchen mit der Wasserstrahlpumpe verbunden und das Ende mit der Substanz während 7 Stunden bei 200—210° und 12 mm gehalten. Der Grossteil der Substanz sublimierte dabei in schöner Krystallform an das kalte Ende des Röhrchens und es blieb nur ein kleiner gelber, harziger Rückstand. Das umkrystallisierte Sublimat erwies sich nach Analyse, Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als identisch mit dem Ausgangsmaterial.

2,898 mg Subst. gaben 7,59 mg CO<sub>2</sub> und 2,14 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>      Ber. C 71,67    H 8,23%  
(318,40)      Gef. „ 71,47    „ 8,26%

### Aufspaltung von *t*-Dehydro-androsteron-acetat mit Hypojodit.

500 mg *t*-Dehydro-androsteron-acetat wurden in 40 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und zu dieser Lösung gleichzeitig unter Röhren die Lösungen von a) 1,75 g Jod in 40 cm<sup>3</sup> Methanol und  
von b) 1,27 g Kaliumhydroxyd in 40 cm<sup>3</sup> 50-proz. Methanol

bei Zimmertemperatur zutropfen gelassen. Man sorgte dafür, dass das Jod anfänglich immer im Überschuss war. Nach 1 3/4 Stunden war alles eingetropft, worauf man noch eine weitere 1/2 Stunde bei Zimmertemperatur rührte. Die gelbliche Lösung wurde jetzt mit 200 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt, mit 2-n. Schwefelsäure angesäuert und ausgeäthert. Die Ätherlösung schüttelte man mit viel Wasser und 5 mal mit je 50 cm<sup>3</sup> 5-n. NaOH aus. Die alkalischen Auszüge wurden mit Schwefelsäure angesäuert, die ausgeflockte Säure abgenutscht, mit heissem Wasser nachgewaschen und im Vakuum-Exsikkator getrocknet. Dann wurde sie durch 4-stündiges Stehen mit 3 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin und 1 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid bei Zimmertemperatur nachacetyliert und zugleich anhydriert. Nach üblicher Aufarbeitung der Acetylierungslösung und Umkrystallisation des Produktes aus verdünntem Aceton erhielt man eine neutrale Verbindung vom Smp. 190,5—191,5°, die nach Schmelzpunkt und Analyse offen-

sichtlich identisch mit  $\Delta^5$ -3-t-Acetoxy-ägio-biliensäure-anhydrid<sup>1)</sup> war.

Zur Analyse wurde 18 Stunden bei 100°/0,01 mm getrocknet.

3,311 mg Subst. gaben 8,50 mg CO<sub>2</sub> und 2,38 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> O <sub>5</sub>	Ber. C 69,97	H 7,83%
(360,44)	Gef. „	70,06 „ 8,04%

Die mit Natronlauge gewaschene Ätherlösung der Neutralfraktion wurde weiter mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mit Acetanhydrid in Pyridin bei Zimmertemperatur nachacetyliert und dann durch eine Aluminiumoxyd-Säule chromatographiert. Die Eluate mit Hexan und Benzol lieferten, aus Hexan umkristallisiert, Nadeln vom Smp. 156—157°, die sich als  $\Delta^5$ -3-t-Acetoxy-ägio-biliensäure-dimethylester erwiesen. Man trocknete 16 Stunden bei 90° und 0,01 mm.

2,410 mg Subst. gaben 6,01 mg CO<sub>2</sub> und 1,80 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> O <sub>6</sub>	Ber. C 67,95	H 8,43%
(406,50)	Gef. „	68,05 „ 8,36%

Das Präparat war nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identisch mit einem Produkt, das gewonnen wurde, wenn man die bei der Aufspaltung mit Hypojodit erhaltene rohe Säure zuerst mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan, dann erst mit Acetanhydrid in Pyridin bei Zimmertemperatur umsetzte.

#### Hydrierung von Cafesterol-acetat mit Platinoxyd in Eisessig.

0,75 g Platin(IV)-oxyd, nach Adams dargestellt, wurden in 20 cm<sup>3</sup> Eisessig vorhydriert. Dann gab man 1,84 g reines Cafesterol-acetat zu und schüttelte weiter bei Zimmertemperatur unter Wasserstoff. Gegen das Ende der Hydrierung, als die Wasserstoffaufnahme sich sehr verlangsamte, wurde noch etwas erwärmt. Nach Aufnahme von 3 Mol Wasserstoff wurde filtriert, das Filtrat in Wasser gegossen, ausgeäthert, die Ätherlösung mit viel Wasser, verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die erhaltenen 1,8 g schmieriges Krystallisat nahm man in Benzol auf und chromatographierte an einer Säule von 50 g Aluminiumoxyd nach dem Durchlaufverfahren. Die Benzol-, Benzol-Äther- und Äther-Eluate gaben beim Umkristallisieren noch uneinheitliche Präparate. Aus dem Äther-Aceton- und den Aceton-Eluaten hingegen erhielt man beim Umkristallisieren aus Aceton-Hexan-Gemisch in etwa 10-proz. Ausbeute eine einheitliche Hexahydroverbindung vom Smp. 189 bis 190°. Dieses gesättigte Cafestan-triol-monoacetat (X) wurde zur Analyse 7 Stunden bei 100° und 0,003 mm getrocknet.

<sup>1)</sup> Vgl. A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé und Th. Weiss, B. 72, 422 (1939).

3,778 mg Subst. gaben 9,991 mg CO<sub>2</sub> und 3,358 mg H<sub>2</sub>O

4,900 mg Subst. gaben 0,593 cm<sup>3</sup> CH<sub>4</sub> (0°, 760 mm)

C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 72,47 H 9,96 2 akt. H 0,55%

(364,51) Gef. „ 72,17 „ 9,95 „ „ 0,54%

### Verseifung und Abbau eines rohen Hydrierungsgemisches von Cafesterol-acetat mit Perjodsäure.

Für den Abbau mit Perjodsäure wurde ein rohes Gemisch, wie es bei der vorstehend beschriebenen Hydrierung von Cafesterol-acetat mit Platinoxyd in Eisessig erhalten wird, verwendet. Zur Verseifung wurde das Rohprodukt mit der gleichen Menge Kaliumcarbonat, der 4-fachen Menge Wasser und der 12-fachen Menge Methanol 1 Stunde auf dem Wasserbade erhitzt, dann goss man in Wasser, zog mit Chloroform aus, wusch die Chloroform-Lösung mit viel Wasser, verdünnter Schwefelsäure und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein.

Das so gewonnene Verseifungsprodukt wurde in der 50-fachen Menge mit Perjodsäure vorbehandelten Methylalkohols gelöst, zu dieser Lösung eine solche der einfachen Gewichtsmenge Perjodsäure in der 18-fachen Menge Wasser zugegeben und das Ganze 13 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann dampfte man im Vakuum bei 40° Badtemperatur den Grossteil des Methanols ab, ätherte den Rückstand aus, wusch die Ätherlösung mit Wasser, n. Sodalösung und Wasser, trocknete sie und dampfte sie im Vakuum ein. Der schmierige Rückstand wurde aus Petroläther nach der Durchlaufmethode an einer Säule von Aluminiumoxyd chromatographiert. Als Eluate verwendete man Petroläther-Benzolgemische mit je um 10 % steigendem Benzolgehalt, dann reines Benzol, Benzol-Äther-gemische und schliesslich reinen Äther.

Aus den Eluaten mit Petroläther-Benzolgemischen bis zum Verhältnis 7 : 3 konnte durch Umkristallisation aus Hexan eine kleine Menge einer Verbindung vom Smp. 133,5—134,5° isoliert werden, die auch nach Ausfall des Misch-Schmelzpunktes mit dem vorne beschriebenen ox-Nor-cafestan-on A (VI) identisch war.

Aus den Eluaten bis zum Mischungsverhältnis 1 : 3 wurden so dann in etwas grösserer Menge durch Umkristallisieren aus Hexan Nadelchen vom Smp. 167—168,5° gewonnen, die ebenfalls gesättigt waren und kein Reduktionsvermögen besasssen.

Zur Analyse trocknete man 13 Stunden bei 100° und 0,003 mm.

3,703 mg Subst. gaben 10,724 mg CO<sub>2</sub> und 3,272 mg H<sub>2</sub>O

8,879 mg Subst. gaben 0 cm<sup>3</sup> CH<sub>4</sub>

C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 79,12 H 9,79 Akt. H 0%

(288,42) Gef. „ 79,03 „ 9,89 „ „ 0%

Es handelt sich also um ein Stereoisomeres von VI, das ox-Nor-cafestan-on B (XI).

**Monosemicarbazone:** Das ox-Nor-cafestan-on B ergab nach 2-stündigem Kochen mit einer alkoholischen Lösung von Semicarbazid-acetat auf dem Wasserbade und nach Verdünnen mit Wasser beim Stehen bei  $-10^{\circ}$  ein Krystallisat, das nach Umkristallisation aus Methanol bei  $257-259^{\circ}$  unter Zersetzung schmolz; 14-stündiges Trocknen bei  $100^{\circ}$  und 0,005 mm.

3,623 mg Subst. gaben 9,31 mg  $\text{CO}_2$  und 2,94 mg  $\text{H}_2\text{O}$

1,721 mg Subst. gaben 0,194  $\text{cm}^3 \text{N}_2$  ( $25^{\circ}$ , 728 mm)

$\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{N}_3$  Ber. C 69,53 H 9,05 N 12,16%

(345,47) Gef. „ 70,12 „ 9,08 „ 12,37%

Aus den Benzol- und Benzol-Äther-Eluaten schliesslich erhielt man eine Verbindung, die nach Umkristallisation aus Hexan-Aceton bei  $180-181^{\circ}$  schmolz, gesättigt war, nicht reduzierte und keine in 90-proz. Alkohol schwerlösliche Digitonin-Verbindung ergab.

Zur Analyse wurde sie 16 Stunden bei  $100^{\circ}/0,003$  mm getrocknet.

3,548 mg Subst. gaben 10,233 mg  $\text{CO}_2$  und 3,220 mg  $\text{H}_2\text{O}$

9,284 mg Subst. gaben 0,835  $\text{cm}^3 \text{CH}_4$  ( $0^{\circ}$ , 760 mm)

$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_2$  Ber. C 78,57 H 10,41 1 akt. H 0,34%

(290,43) Gef. „ 78,71 „ 10,16 „ „ 0,40%

Die Verbindung ist demnach ein Oxyketon, das Nor-cafestanol-on A (XII)<sup>1)</sup>.

**Monosemicarbazone:** Man erhitzte Nor-cafestanol-on A  $2\frac{1}{2}$  Stunden mit einer alkoholischen Lösung von Semicarbazid-acetat auf dem Wasserbade, versetzte in der Hitze mit Wasser bis zur Trübung und liess offen bei  $-10^{\circ}$  stehen. Das erhaltene Krystallisat wurde aus verdünntem Methanol umkristallisiert. Smp.  $225^{\circ}$  unter Zersetzung. Nach dem Resultat der Analyse ist es noch nicht völlig rein, hingegen zweifelsfrei ein Monosemicarbazone.

Man trocknete 16 Stunden bei  $100^{\circ}$  und 0,003 mm.

0,841 mg Subst. gaben 0,083  $\text{cm}^3 \text{N}_2$  ( $21^{\circ}$ , 733 mm)

$\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{N}_3$  (347,49) Ber. N 12,09 Gef. N 11,05%

**Monoacetat:** 40 mg Nor-cafestanol-on A wurden mit 0,5  $\text{cm}^3$  Acetanhydrid und 2,5  $\text{cm}^3$  Pyridin  $4\frac{1}{2}$  Stunden unter Feuchtigkeitsabschluss im Ölbad gekocht. Dann verdünnte man langsam mit Wasser, saugte das ausgeflockte Produkt ab, wusch es mit Wasser und trocknete es im Vakuum-Exsikkator. Nach Umkristallisation aus Hexan schmolz es bei  $200-201^{\circ}$  und erwies sich als gesättigt.

Zur Analyse wurde 16 Stunden bei  $100^{\circ}/0,01$  mm getrocknet.

3,863 mg Subst. gaben 10,74 mg  $\text{CO}_2$  und 3,33 mg  $\text{H}_2\text{O}$

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3$  Ber. C 75,86 H 9,70%

(332,47) Gef. „ 75,87 „ 9,65%

<sup>1)</sup> Über ein Oxyketon aus seiner Mutterlauge siehe Theoretischer Teil!

## Oxydation von Nor-cafestan-ol-on A (XII) zu Nor-cafestan-dion (XIII).

Man löste 1,1 g Nor-cafestan-ol-on A in 50 cm<sup>3</sup> gegen Chromsäure resistentem Eisessig und gab hiezu unter Kühlen eine Lösung von 0,67 g Chromtrioxyd in 20 cm<sup>3</sup> 90-proz. Essigsäure. Nach Stehen über Nacht bei Zimmertemperatur wurde der Überschuss an Chromsäure mit Methylalkohol zerstört und die Reaktionslösung in Wasser gegossen. Man ätherte aus, wusch die Ätherlösung mit viel Wasser, n. Sodalösung und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Der Rückstand wurde in Benzol aufgenommen und diese Lösung durch eine Säule von Aluminiumoxyd laufen gelassen. Nach dem Nachspülen mit viel Benzol dampfte man alle Eluate zusammen ein und krystallisierte den Rückstand aus Hexan um. Das reine Nor-cafestan-dion (XIII) schmolz bei 141—142°, erwies sich als gesättigt und zeigte kein Reduktionsvermögen. Sein Gemisch mit dem ähnlich schmelzenden ox-Nor-cafestan-on A (VI) schmolz schon unter 90°.

Zur Analyse wurde 16 Stunden bei 90° und 0,003 mm getrocknet.

3,235 mg Subst. gaben 9,39 mg CO<sub>2</sub> und 2,85 mg H<sub>2</sub>O

5,883 mg Subst. gaben 0 cm<sup>3</sup> CH<sub>4</sub>

C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 79,12 H 9,79 akt. H 0%

(288,42) Gef. „ 79,21 „ 9,86 „ „ 0%

**Disemicarbazone:** Man hielt 575 mg Nor-cafestan-dion mit einer vom Kochsalz abfiltrierten Lösung aus 975 mg Semicarbazidhydrochlorid und 1200 mg kryst. Natriumacetat in 30 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol während 2 1/2 Stunden unter Calciumchlorid-Verschluss auf dem siedenden Wasserbade. Sehr rasch schied sich dabei ein Krystallisat von Disemicarbazone ab. Das sehr schwerlösliche Produkt wurde, nach dem Absaugen bei —10°, mit heissem Wasser, Methanol und schliesslich Äther ausgezogen. Es schmolz dann bei 378° unter Zersetzung. Ausbeute 770 mg.

Zur Analyse wurde 17 Stunden bei 100°/0,003 mm getrocknet.

1,249 mg Subst. gaben 0,233 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 737 mm)

C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>N<sub>6</sub> (402,53) Ber. N 20,88 Gef. N 20,93%

## Reduktion von Androstandion-disemicarbazone mit Natriumäthylat zu Androstan.

510 mg Androstan-3,17-dion-disemicarbazone, die analog dem beschriebenen Disemicarbazone dargestellt worden waren, wurden mit einer Natriumäthylat-Lösung, erhalten aus 750 mg Natrium und 15 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol, sowie 0,75 cm<sup>3</sup> Hydrazinhydrat<sup>1)</sup> 8 Stunden auf 200° erhitzt. Dann goss man in 200 cm<sup>3</sup> Wasser und ätherte aus. Eine ganz kleine Menge flockiger Substanz blieb

<sup>1)</sup> H. Wieland und W. Kapitel, Z. physiol. Ch. **212**, 269 (1932); J. D. Dutcher und O. Wintersteiner, Am. Soc. **61**, 1992 (1939).

dabei ungelöst. Die ätherische Lösung wurde mit viel Wasser, ganz verdünnter Säure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Den bereits krystallinen Rückstand krystallisierte man 1mal aus Methanol unter Zusatz von wenig Aceton um. Die entstehenden Blättchen schmolzen dann bei 51,5—52,5° und ergaben im Gemisch mit authentischem Androstan keine Schmelzpunktserniedrigung. Ausbeute über 80 %.

#### Reduktion von Nor-cafestan-dion-disemicarbazone mit Natriumäthylat zu Nor-cafestan (XIV).

370 mg Nor-cafestan-dion-disemicarbazone wurden mit einer Natriumäthylat-Lösung, erhalten aus 550 mg Natrium und 11 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol, sowie 0,55 cm<sup>3</sup> Hydrazinhydrat 8½ Stunden auf 200—210° erhitzt. Dann goss man in 200 cm<sup>3</sup> Wasser und schüttelte mit Äther aus, der die gesamte organische Substanz löste. Die ätherische Lösung wurde mit viel Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Den bereits krystallinen Rückstand krystallisierte man 2 mal aus Methanol um und erhielt dabei 190 mg prächtige Nadeln vom Smp. 81,5—83°.

$$[\alpha]_D^{20} = -48^\circ \text{ (c = 0,888% in Hexan)}$$

Dieses Nor-cafestan (XIV) schmolz im Gemisch mit Ätiolcholan schon unter 55°.

Zur Analyse trocknete man 20 Stunden bei 50° und 0,007 mm.

3,781 mg Subst. gaben 12,14 mg CO<sub>2</sub> und 4,18 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{19}H_{32}$  Ber. C 87,62 H 12,38%  
 (260,45) Gef. „ 87,62 „ 12,37%

Die Analysen wurden teils in unserer analytischen Abteilung unter der Leitung von Hrn. Dr. Gysel, teils im Mikrolaboratorium der E.T.H. Zürich, unter der Leitung von Hrn. Gubser ausgeführt.

Wissenschaftliche Laboratorien der Gesellschaft  
für Chemische Industrie in Basel,  
Pharmazeutische Abteilung.