

## 223. Über Steroide und Sexualhormone.

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

### Über die Konfiguration der beiden Cholesterin-oxyde und des „trans“-Cholestanetriols-(3 $\beta$ ,5,6)

von Pl. A. Plattner und W. Lang.

(27. X. 44.)

Die beiden stereoisomeren Cholesterin-oxyd-acetate (V bzw. VI) verhalten sich bei der Hydrierung mit Platin in Eisessig vollständig verschieden<sup>2)</sup>. Das sog.  $\alpha$ -Oxyd-acetat (V) gibt dabei in fast quantitativer Ausbeute das 3 $\beta$ -Acetoxy-5-oxy-cholestan (III), während aus dem  $\beta$ -Oxyd-acetat (VI) neben Cholestan und Cholestanyl-acetat ein 3 $\beta$ -Acetoxy-6-oxy-cholestan erhalten wurde<sup>3)</sup>. Da anzunehmen ist, dass die an C 5 bzw. C 6 stehenden Oxy-Gruppen dieser Hydrierungsprodukte noch die gleichen Haftstellen besetzen, welche sie in den ursprünglichen Oxyden inne hatten, also sterisch mit denselben übereinstimmen, so haben wir versucht, unsere Beobachtungen für eine Bestimmung der Konfiguration der Cholesterin-oxyde zu verwerten<sup>4)</sup>.

Vorerst galt es, die Konfiguration des aus dem  $\beta$ -Oxyd-acetat (VI) erhaltenen 3 $\beta$ ,6-Diols festzulegen. Betrachtungen an den *Stuart*-schen Kalotten-Modellen<sup>5)</sup> zeigen, dass eine an C 6 in cis-Stellung zum Methyl (C 18) stehende Oxy-Gruppe sterisch bedeutend stärker gehindert erscheint als eine entsprechende Gruppe in trans-Stellung. Die Konfiguration 6-ständiger Hydroxyl-Gruppen sollte sich demnach aus der Verseifungsgeschwindigkeit der entsprechenden Acetate ableiten lassen. Die beiden an 6 stereoisomeren 6-Oxy-cholestanole-(3 $\beta$ ) wurden zu diesem Zwecke nach den Angaben der Literatur aus 6-Keto-cholestanyl-acetat hergestellt.

Das durch Reduktion mit Natrium und Alkohol erhältliche Diol<sup>6)</sup> (*Windaus*) bzw. sein Diacetat (II) besitzt zwei recht leicht und mit ähnlicher Geschwindigkeit verseifbare Acetyl-Gruppen. Partielle Verseifung zu einem Mono-acetat gelang in diesem Falle nicht.

<sup>1)</sup> 105. Mitt. Helv. **27**, 1867 (1944).

<sup>2)</sup> Pl. A. Plattner, Th. Petrzilka und W. Lang, Helv. **27**, 513 (1944).

<sup>3)</sup> Für die erwähnten Hydrierungsversuche wurde das von *Hattori* beschriebene stereochemisch reine  $\beta$ -Oxyd-acetat (Smp. 112—113°,  $[\alpha]_D = -1^0$ ) verwendet. In Bezug auf Herstellung und Eigenschaften dieser Verbindung konnten wir die von *Z. Hattori* [Chem. Abstr. **34**, 7294 (1940)] erhobenen Befunde im wesentlichen bestätigen. Inzwischen ist eine Arbeit von *R. A. Baxter* und *F. S. Spring* (Soc. **1943**, 613) zu unserer Kenntnis gelangt, welche sich ebenfalls mit dem  $\beta$ -Cholesterin-oxyd befasst. Die exp. Resultate stehen mit den von uns erhaltenen in bestem Einklang.

<sup>4)</sup> Vgl. Helv. **27**, 516 (1944).

<sup>5)</sup> *H. A. Stuart*, Z. physikal. Ch. [B] **27**, 350 (1934). Vgl. dazu auch *L. Ruzicka*, *M. Furter* und *M. W. Goldberg*, Helv. **21**, 498 (1938).

<sup>6)</sup> *A. Windaus*, B. **50**, 133 (1917).

Umgekehrt ist im Diacetat (IVc) des stereoisomeren  $3\beta,6$ -Diols (*Marker*)<sup>1)</sup> die in 6-Stellung befindliche Acetyl-Gruppe relativ schwer verseifbar. Die partielle Verseifung zum 6-Mono-acetat (IVa) liess sich präparativ leicht erreichen. Analoge Ergebnisse wurden auch durch Messung des Lauge-Verbrauchs bei Verseifungsversuchen unter identischen äusseren Bedingungen erzielt. Dem Diol vom Smp. 217° (*Windaus*) kommt demnach die Konfiguration eines  $3\beta,6\alpha$ -Dioxycholestans (vgl. II) zu, während das Diol vom Smp. 190° (*Marker*) das  $3\beta,6\beta$ -Dioxycholestan (IV) darstellt<sup>2)</sup>. Da das 3-Monoacetat (IVb) des letzteren Diols sich mit dem bei der Hydrierung des  $\beta$ -Cholesterin-oxyd-acetats erhaltenen Produkt als identisch erwies<sup>3)</sup>, so liegt also im  $\beta$ -Cholesterin-oxyd das  $3\beta$ -Oxy- $5,6\beta$ -oxido-koprostan<sup>4)</sup> (vgl. VI) vor.

Interessant ist, dass demnach bei der katalytischen Hydrierung eine „*Walden*“-sche Umkehrung am C-Atom 5 eintritt. Entsprechende Beobachtungen an anderen tertiären Oxyden scheinen nicht bekannt zu sein.

Dem  $\alpha$ -Cholesterin-oxyd kommt auf Grund obiger Überlegungen die Konstitution eines  $3\beta$ -Oxy- $5,6\alpha$ -oxido-cholestans (vgl. V) zu. Für das Hydrierungsprodukt seines Acetats ist damit die früher<sup>5)</sup> gewählte Bezeichnung als  $3\beta$ -Acetoxy- $5$ -oxy-cholestan (III) gesichert.

Diese Konfigurationszuteilung lässt sich unter Verwendung der sehr typischen spez. Drehungen auch auf die übrigen bekannten Oxyde vom gleichen Typus, d. h. auf die  $5,6$ -Oxyde des trans-Dehydroandrosterons<sup>6)</sup>, des Pregnenolons<sup>7)</sup>, des 21-Oxy-pregnenolons<sup>8)</sup> u. a. ausdehnen.

Für die Zugehörigkeit des  $3,5$ -Diols zur Cholestan-Reihe lassen sich auch noch andere Gründe anführen. So ist die  $5$ -Oxy-Gruppe dieser Verbindung relativ leicht acetylierbar, während für ein  $5$ -Oxy-koprostan-Derivat eine starke sterische Hinderung durch die Methyl-Gruppe (C 18) zu erwarten wäre. Im angeführten Sinne lässt sich auch die Beobachtung deuten, dass die  $3\beta$ -Oxy- $5$ -acetoxy-Verbindung (IIIa) bei der Behandlung mit Tosyl-chlorid in recht guter Ausbeute direkt in Epi-cholesteryl-acetat (I) übergeht. Die

<sup>1)</sup> R. E. Marker und J. Krueger, Am. Soc. **62**, 79 (1940). Vgl. auch V. Prelog und E. Tagmann, Helv. **27**, 1880 (1944).

<sup>2)</sup> Die Indizes  $\alpha$  bzw.  $\beta$  drücken hier die tatsächliche sterische Konfiguration aus, indem die mit  $\alpha$  indizierten Gruppen unter, die mit  $\beta$  indizierten über der Projektionsebene stehen. Vgl. dazu Helv. **27**, 187, 753 (1944).

<sup>3)</sup> Vgl. Helv. **27**, 515 (1944). Die Identität wurde inzwischen durch Mischschmelzpunkt und Drehungsbestimmung sichergestellt.

<sup>4)</sup> Die Indizierung  $\beta$  in Stellung 5 fällt weg, da die sterische Konfiguration am C-Atom 5 bereits durch die Bezeichnung als Koprostan ausgedrückt ist.

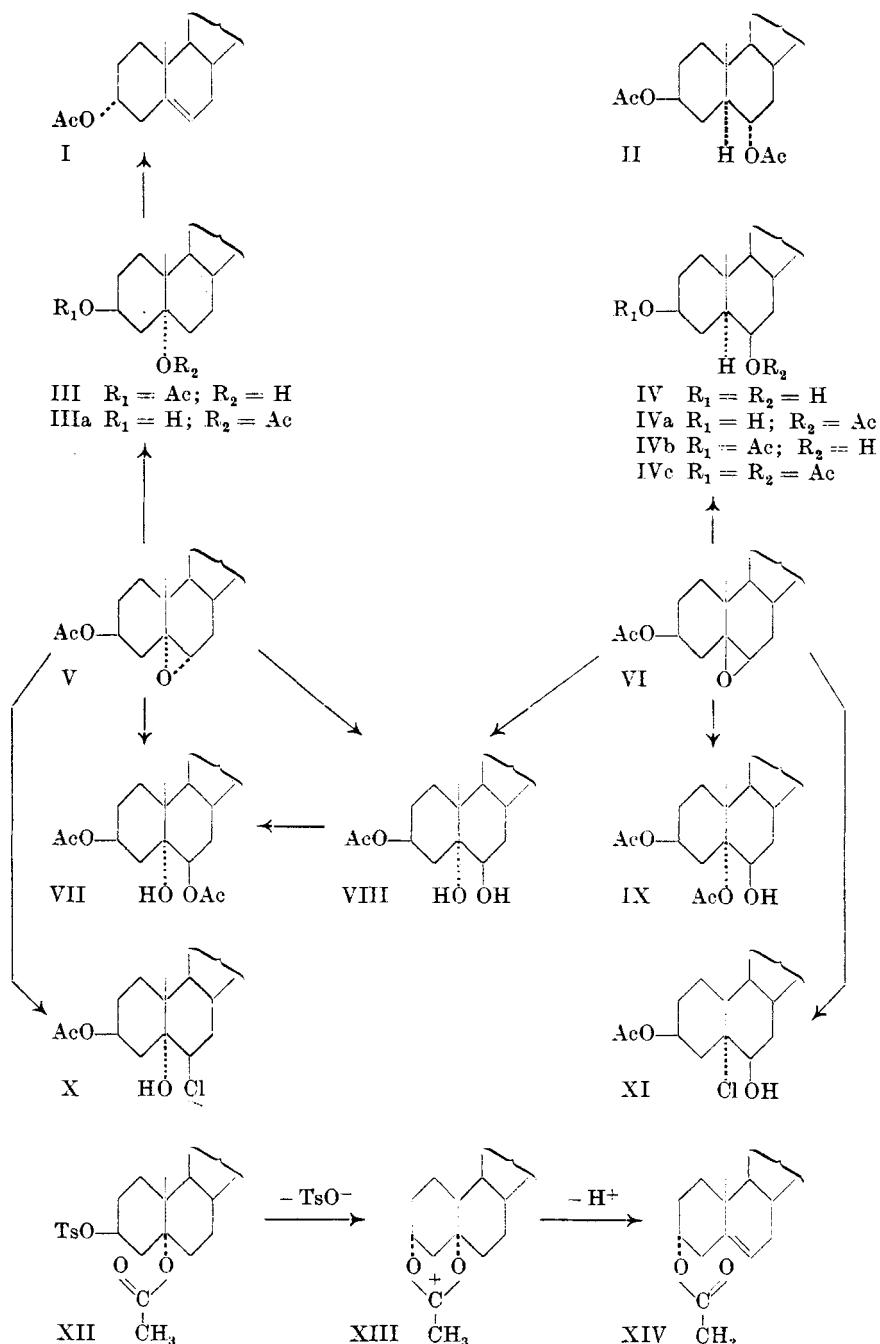
<sup>5)</sup> Helv. **27**, 514 (1944), Anm. 2.

<sup>6)</sup> Vgl. dazu L. Ruzicka und A. C. Muhr, Helv. **27**, 503 (1944).

<sup>7)</sup> M. Ehrenstein, J. Org. Chem. **6**, 908 (1941).

<sup>8)</sup> M. Ehrenstein, J. Org. Chem. **6**, 626 (1941).

— Substituenten über der Projektionsebene.  
 ..... Substituenten unter der Projektionsebene.



Reaktion erfolgt wohl im Sinne der Formulierung XII—XIV, die in Anlehnung an die bei 1,2-Glykolen bekannten Umsetzungen<sup>1)</sup> gewählt wurde. Die Wanderung der unterhalb der Projektionsebene liegenden Acetoxy-Gruppe zur Epi-Stellung an C 3 wird so verständlich.

Die im vorstehenden abgeleitete Konfiguration der beiden Cholesterin-oxyde steht in bester Übereinstimmung mit den bekannten Umsetzungen, insbesondere den Aufspaltungsreaktionen, dieser Verbindungen. *Z. Hattori*<sup>2)</sup> und später *R. A. Baxter* und *F. S. Spring*<sup>3)</sup> haben gezeigt, dass der Oxyd-Ring der  $\alpha$ -Verbindung durch Essigsäure bzw. Salzsäure in praktisch vollständig einheitlicher Weise zwischen dem C-Atom 6 und dem Brückensauerstoff aufgespalten wird. Es ist zu erwarten, dass dabei am C-Atom 6 *Walden*'sche Umkehrung eintritt, so dass den entstehenden Verbindungen Konfigurationen gemäss (VII bzw. X) zukommen müssen. Reine  $\beta$ -Cholesterin-oxyd-Derivate geben unter analogen Verhältnissen Verbindungen vom Typus (IX bzw. XI), die unter Aufspaltung des Oxyd-Ringes zwischen dem Oxyd-Sauerstoff und dem C-Atom 5 unter *Walden*'scher Umkehrung an C 5 entstehen. Es bilden sich demnach bei diesen Aufspaltungsreaktionen ausschliesslich in  $3\beta$ , 5 und  $6\beta$  substituierte Cholestan-Derivate. Der Nachweis, dass die aus  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Cholesterin-oxyd-acetat (V bzw. VI) durch Behandlung mit Essigsäure erhaltenen Diacetate (VII bzw. IX) Derivate ein und desselben Cholestantriols-( $3\beta, 5, 6\beta$ ) sind, scheint bis jetzt nicht mit voller Schärfe, insbesondere nicht unter Verwendung von reinem  $\beta$ -Oxyd, geführt worden zu sein. Wir haben deshalb die beiden Oxyd-acetate (V bzw. VI) durch Erhitzen mit Dioxan-Wasser aufgespalten und dabei erwartungsgemäss in beiden Fällen das gleiche 3-Mono-acetat (VIII) erhalten, welches in das schon öfters beschriebene 3,6-Diacetat (VII) vom Smp. 168,5° übergeführt werden konnte. Es ist erwähnenswert, dass letzteres sich leicht partiell zum 6-Mono-acetat verseifen lässt<sup>4)</sup>. Auch hier findet man also, analog zum  $3\beta, 6\beta$ -Diol-diacetat (IV c), eine geringere Verseifbarkeit der  $6\beta$ -Acetoxy-Gruppierung.

Unabhängig von der von *B. Ellis* und *V. A. Petrow*<sup>4)</sup> gegebenen Beweisführung gelangt man demnach auch von der gut begründeten Konfiguration der beiden Cholesterin-oxyde aus dazu, dem sog.  $\alpha$ -Cholestantriol<sup>5)</sup> oder Cholestantriol I<sup>4)</sup> die Konstitution eines  $3\beta, 5, 6\beta$ -Trioxy-cholestans zuzuweisen.

Wir danken der *Rockefeller Foundation* in New York und der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit.

<sup>1)</sup> Annual Reports, **39**, 122 (1942).

<sup>2)</sup> *Z. Hattori*, Chem. Abstr. **34**, 7294 (1940).

<sup>3)</sup> *R. A. Baxter* und *F. S. Spring*, Soc. **1943**, 613.

<sup>4)</sup> Vgl. *B. Ellis* und *V. A. Petrow*, Soc. **1939**, 1078. Vgl. die 105. Mitt. dieser Reihe.

<sup>5)</sup> Vgl. *H. Sobotka*, The Chemistry of the Steroids, London 1938, p. 282.

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

6-Keto-cholestanol wurde nach den Angaben von *Heilbron*<sup>2)</sup> aus Cholesterin durch Nitrierung mit Salpetersäure, anschliessende Reduktion und Verseifung hergestellt. Smp. 148—149°.

Acetat: Das analysenreine Produkt schmolz bei 126—127°.

$$[\alpha]_D = -15,2^\circ; -13,8^\circ \text{ (c} = 1,231; 0,724 \text{ in Chloroform)}$$

3,790 mg Subst. gaben 10,861 mg CO<sub>2</sub> und 3,597 mg H<sub>2</sub>O



Gef. „, 78,20 „, 10,62%

### 3β, 6α-Diacetoxy-cholestan (II).

Die Hydrierung von 6-Keto-cholestanol mit Natrium und Alkohol wurde nach der Vorschrift von *Windaus*<sup>3)</sup> ausgeführt.

1,0 g 6-Keto-cholestanol vom Smp. 148—149° wurden in 300 cm<sup>3</sup> heissem, abs. Alkohol gelöst. Dann wurden unter gleichzeitigem Kochen auf dem Wasserbad in einer Stunde ca. 20 g metallisches Natrium, in Portionen von 1 g, zugefügt. Nach dem Erkalten wurde mit viel Wasser verdünnt und in Äther aufgenommen. Durch Waschen mit verd. Salzsäure und Wasser, Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde ein farbloser, gallertiger Rückstand erhalten. Dieser wurde mit 10 cm<sup>3</sup> Pyridin und 20 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid über Nacht in der Kälte acetyliert. Dann wurde im Vakuum bei 40° zur Trockne verdampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Zur Reinigung wurde an 30 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Alle mit Benzol und Äther erhaltenen Eluate krystallisierten aus Alkohol in Nadeln vom Smp. 103—107°. Ausbeute 950 mg. Zur Analyse wurde zweimal aus Alkohol umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt lag dann bei 107—108°. Dann wurde 60 Stunden bei 50° über Phosphorpentooxyd im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = +39,4^\circ; +39,5^\circ \text{ (c} = 0,986; 0,463 \text{ in Chloroform)}$$

3,671 mg Subst. gaben 10,236 mg CO<sub>2</sub> und 3,514 mg H<sub>2</sub>O



Gef. „, 76,09 „, 10,71%

### 3β, 6α-Dioxy-cholestan.

950 mg 3β, 6α-Diacetoxy-cholestan (Smp. 103—107°) wurden mit 20 cm<sup>3</sup> 5-proz. methanolischer Kalilauge 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Dann wurde mit Wasser verdünnt, in Äther aufgenommen und wie üblich gewaschen, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der krystallisierte Rückstand wog 760 mg. Durch Umkrystallisieren aus Alkohol wurden daraus 480 mg 3β, 6α-Dioxy-cholestan vom Smp. 216—217° und durch weiteres Einengen noch 210 mg Substanz vom Smp. 213—215° erhalten.

Die partielle Verseifung, d. h. Verseifung nur einer der beiden Acetyl-Gruppen, gelang nicht. Schon durch 48-stündiges Stehen mit der für ein Mol Essigsäure berechneten Menge methanolischer 0,1-n. Kalilauge trat, teilweise wohl unter Umesterung, vollständige Verseifung zum Diol ein.

Ein Teil der reinsten Fraktion wurde noch zweimal aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt wurde dadurch nicht erhöht. Zur Analyse wurde 20 Stunden im Hochvakuum bei 120° getrocknet und anschliessend im Hochvakuum bei 210° sublimiert.

$$[\alpha]_D = +38,0^\circ; +38,0^\circ \text{ (c} = 0,605; 0,316 \text{ in Chloroform)}$$

3,828 mg Subst. gaben 11,283 mg CO<sub>2</sub> und 4,179 mg H<sub>2</sub>O



Gef. „, 80,44 „, 12,22%

<sup>1)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

<sup>2)</sup> I. M. Heilbron, H. Jackson, E. R. H. Jones und F. S. Spring, Soc. 1938, 104.

<sup>3)</sup> A. Windaus, B. 50, 136 (1917).

$3\beta$ -Acetoxy- $6\beta$ -oxy-cholestan (IVb).

Die Substanz wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von Marker<sup>1)</sup> hergestellt. 900 mg 6-Keto-cholestanyl-acetat wurden in 90 cm<sup>3</sup> Feinsprit gelöst und mit 200 mg vorreduziertem Platinoxyd hydriert. Die Hydrierung wurde nach Aufnahme von 50,9 cm<sup>3</sup> Wasserstoff (Ber. 51,1 cm<sup>3</sup>, 721 mm, 17,5°) abgebrochen. Das ausgefallene  $3\beta$ -Acetoxy- $6\beta$ -oxy-cholestan wurde durch Erwärmen gelöst und dann vom Katalysator abfiltriert. Der Rückstand war krystallin und wog 900 mg. Durch Umkrystallisieren aus Alkohol konnten 640 mg Diol-monoacetat vom Smp. 141—142° erhalten werden.

Ein Teil wurde noch einmal aus Alkohol umkrystallisiert, wodurch sich der Schmelzpunkt nicht erhöhte. Zur Analyse wurde 48 Stunden bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = -6,2^\circ; -6,4^\circ \quad (c = 1,290; 0,863 \text{ in Chloroform})$$

$$\begin{array}{ll} 3,724 \text{ mg Subst. gaben } 10,609 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 3,774 \text{ mg H}_2\text{O} \\ C_{29}H_{50}O_3 \quad \text{Ber. C } 77,97 \quad H \ 11,28\% \\ \quad \quad \quad \text{Gef. }, 77,74 \quad , \ 11,34\% \end{array}$$

Durch Acetylieren der Mutterlauge konnten noch 160 mg  $3\beta$ , $6\beta$ -Diacetoxy-cholestan vom Smp. 136—137° erhalten werden.

$3\beta$ , $6\beta$ -Diacetoxy-cholestan (IVc).

440 mg  $3\beta$ -Acetoxy- $6\beta$ -oxy-cholestan (Smp. 141—142°) wurden, zusammen mit 1 cm<sup>3</sup> Pyridin und 10 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Das Lösungsmittel wurde daraufhin am Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus Aceton umkrystallisiert. Es wurden 350 mg  $3\beta$ , $6\beta$ -Diacetoxy-cholestan vom Smp. 136—137° erhalten. Die reinste Fraktion wurde noch einmal aus Alkohol und einmal aus Aceton umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt stieg dabei auf 138—139°. Zur Analyse wurde 24 Stunden bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = -23,1^\circ; -23,5^\circ \quad (c = 1,102; 0,762 \text{ in Chloroform})$$

$$\begin{array}{ll} 3,766 \text{ mg Subst. gaben } 10,512 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 3,627 \text{ mg H}_2\text{O} \\ C_{31}H_{52}O_4 \quad \text{Ber. C } 76,18 \quad H \ 10,73\% \\ \quad \quad \quad \text{Gef. }, 76,17 \quad , \ 10,78\% \end{array}$$

$3\beta$ , $6\beta$ -Dioxy-cholestan (IV).

Die Substanz wurde am besten durch Hydrierung von 6-Keto-cholestanol mit Wasserstoff in Gegenwart von Platin in Alkohol hergestellt<sup>1)</sup>. Aus 260 mg 6-Keto-cholestanol vom Smp. 148—149° wurden 220 mg Diol vom Smp. 186—187° erhalten.

Ein Teil des Präparates wurde noch einmal aus Alkohol umkrystallisiert, wodurch der Schmelzpunkt auf 189—190° stieg. Zur Analyse wurde 24 Stunden bei 110° im Hochvakuum getrocknet (a) und anschliessend im Hochvakuum bei 185° sublimiert (b).

$$[\alpha]_D = +12,7^\circ; +13,8^\circ \quad (c = 0,730; 0,580 \text{ in Chloroform})$$

$$\begin{array}{ll} a) 3,700 \text{ mg Subst. gaben } 10,818 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 4,026 \text{ mg H}_2\text{O} \\ C_{27}H_{48}O_2 \quad \text{Ber. C } 80,14 \quad H \ 11,96\% \\ \quad \quad \quad \text{Gef. }, 79,79 \quad , \ 12,18\% \end{array}$$

$$\begin{array}{ll} b) 3,711 \text{ mg Subst. gaben } 10,884 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 3,980 \text{ mg H}_2\text{O} \\ \quad \quad \quad \text{Gef. C } 80,04 \quad H \ 12,00\% \end{array}$$

$3\beta$ -Oxy- $6\beta$ -acetoxy-cholestan (IVa).

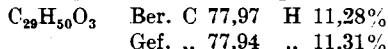
100 mg  $3\beta$ , $6\beta$ -Diacetoxy-cholestan wurden in einer Lösung von 250 mg Kalilauge in 50 cm<sup>3</sup> Methanol 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Dann wurde mit Wasser verdünnt und in Äther aufgenommen. Nach der üblichen Aufarbeitung blieben 90 mg eines farblosen Öls zurück, das aus Methanol in Nadeln krystallisierte. Durch einmaliges Umkrystallisieren aus Methanol wurden 70 mg rohes  $3\beta$ -Oxy- $6\beta$ -acetoxy-cholestan erhalten (Smp. 100—120°). Das Präparat wurde noch zweimal umkrystallisiert, wodurch der Schmelz-

<sup>1)</sup> R. E. Marker und J. Krueger, Am. Soc. **62**, 79 (1940).

punkt auf den konstanten Wert von 124—125° stieg. Zur Analyse wurde 20 Stunden bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = +1,2^\circ \text{ (c} = 0,404 \text{ in Chloroform)}$$

3,486 mg Subst. gaben 9,956 mg CO<sub>2</sub> und 3,521 mg H<sub>2</sub>O



Dass das 3β,6β-Diacetoxy-cholestan weitaus schwerer verseifbar ist als das 3β,6α-Diacetoxy-cholestan zeigen auch folgende Versuche.

3β,6α-Diacetoxy-cholestan, Smp. 107—108°

22,800 mg Subst. wurden mit 11 cm<sup>3</sup> 0,02-n. alkohol. KOH 1 Stunde gekocht, Verbrauch 0,938 cm<sup>3</sup> 0,1-n. KOH

Ber. Äq.-Gew. 244 Gef. Äq.-Gew. 243

3β,6β-Diacetoxy-cholestan, Smp. 138—139°

24,600 mg Subst. wurden mit 11 cm<sup>3</sup> 0,02-n. alkohol. KOH 1 Stunde gekocht, Verbrauch 0,560 cm<sup>3</sup> 0,1-n. KOH

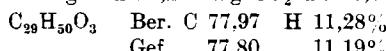
Gef. Äq.-Gew. 439

### 3β-Oxy-5-acetoxy-cholestan (IIIa).

400 mg 3β,5-Diacetoxy-cholestan<sup>1)</sup> vom Smp. 139—140° wurden mit 1,4 g Kalilauge und 50 cm<sup>3</sup> Methanol durch Stehen bei Zimmertemperatur verseift. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch mit verdünnter Salzsäure angesäuert, in Äther und Wasser aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Der krystallisierte Rückstand wog 360 mg und schmolz nach Umkrystallisieren aus Aceton-Wasser unscharf zwischen 130 und 160°. Durch chromatographische Trennung konnten ca. 40 mg unverändertes 3β,5-Diacetoxy-cholestan zurückgewonnen werden. Die mit Äther-Chloroform 1:1 eluierten Fraktionen wogen zusammen 290 mg und schmolzen bei 156—158°. Das Präparat wurde zweimal aus wässrigem Alkohol umkrystallisiert, wodurch der Schmelzpunkt auf den konstanten Wert von 158—159° stieg. Zur Analyse wurde 48 Stunden bei 100° über Phosphorpentoxid im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = +30,8^\circ; +29,9^\circ \text{ (c} = 0,682; 1,378 \text{ in Chloroform)}$$

3,603 mg Subst. gaben 10,271 mg CO<sub>2</sub> und 3,602 mg H<sub>2</sub>O



### Umwandlung von 3β-Oxy-5-acetoxy-cholestan in Epi-cholesteryl-acetat (I) mit p-Toluolsulfosäure-chlorid.

500 mg 3β-Oxy-5-acetoxy-cholestan wurden in 20 cm<sup>3</sup> abs. Pyridin gelöst. Dazu wurden 500 mg frisch destilliertes p-Toluolsulfosäure-chlorid gegeben und die Lösung 1—2 Stunden am Rückfluss gekocht. Bei der Aufarbeitung des Ansatzes durch Aufnehmen in Wasser und Äther und anschliessende Chromatographie konnte Epi-cholesteryl-acetat vom Smp. 84—85° isoliert werden. Da die Anwesenheit von unverändertem Tosylchlorid die Reinigung des Produktes jedoch empfindlich stört, so wurde in späteren Versuchen folgende Variante der Aufarbeitung gewählt, wobei bis 70% an Epi-cholesterin erhalten werden konnten.

Der Ansatz wurde am Vakuum zur Trockne verdampft und der braun gefärbte Rückstand mit 50 cm<sup>3</sup> 5-proz. methanolischer Kalilauge zur Verseifung 2 Stunden auf dem Wasserbad gekocht. Nach dem Eindampfen auf ca. 25 cm<sup>3</sup> wurde mit Wasser verdünnt und in Äther aufgenommen. Das durch die übliche Aufarbeitung erhaltene stark gefärbte, aber krystallisierte Rohprodukt (450 mg) wurde in Benzol gelöst und an 20 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die mit Äther-Chloroform 5:1 eluierte Fraktion (360 mg) wurde zweimal aus Alkohol umkrystallisiert, worauf ihr Schmelzpunkt bei

<sup>1)</sup> Pl. A. Plattner, Th. Petrzilka und W. Lang, Helv. **27**, 518 (1944).

140,5—141° lag. Die Substanz zeigte mit Cholesterin eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung, wogegen der Mischschmelzpunkt mit einem Epi-cholesterin-Präparat keine Erniedrigung ergab. Mit Tetranitromethan war eine positive Reaktion feststellbar. Mit Digitonin gab die Substanz keine Fällung. Zur Analyse wurde 18 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$[\alpha]_D = -43,0^\circ; -44,5^\circ$  ( $c = 0,500$ ; 1,527 in Chloroform)  
3,604 mg Subst. gaben 11,045 mg CO<sub>2</sub> und 3,898 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{27}H_{46}O$  Ber. C 83,87 H 11,99%  
Gef. „ 83,64 „ 12,10%

Epi-cholesteryl-acetat. Das so hergestellte Epi-cholesterin (Smp. 139—141°) wurde mit Pyridin-Acetanhydrid (1:1) in der Kälte acetyliert. Der Schmelzpunkt des Acetats lag bei 84—85°. Mit einem authentischen Epi-cholesteryl-acetat-Präparat gab die Substanz keine Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse wurde aus Aceton umkrystallisiert und über Nacht bei 50° im Hochvakuum getrocknet.

$[\alpha]_D = -12,8^\circ; -12,3^\circ$  ( $c = 0,351$ ; 0,284 in Chloroform)  
3,748 mg Subst. gaben 11,145 mg CO<sub>2</sub> und 3,788 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{29}H_{48}O_2$  Ber. C 81,25 H 11,29%  
Gef. „ 81,15 „ 11,31%

#### Hydrierung zu Epi-cholestanol.

Versuche zur Hydrierung des Epi-cholesteryl-acetats gaben keine einheitlichen Produkte, dagegen konnte das Epi-cholesterin selbst nach Marker<sup>1)</sup> katalytisch zu Epi-cholestanol hydriert werden.

200 mg Epi-cholesterin (Smp. 140—141°) wurden in 50 cm<sup>3</sup> Äther gelöst und mit 200 mg vorreduziertem Platinoxyd über Nacht hydriert. Das Hydrierungsprodukt gab mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung mehr und erwies sich auch bei der chromatographischen Prüfung als einheitliches Epi-cholestanol (Smp. 184—185°). Mit einem Epi-cholestanol-Präparat andern Ursprungs ergab die Substanz keine Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse wurde zweimal aus Alkohol umkrystallisiert und 12 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

$[\alpha]_D = +22,8^\circ$  ( $c = 0,395$  in Chloroform)  
3,570 mg Subst. gaben 10,888 mg CO<sub>2</sub> und 4,005 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{27}H_{48}O$  Ber. C 83,43 H 12,45%  
Gef. „ 83,23 „ 12,54%

#### Aufspaltung von $\alpha$ -Cholesterin-oxyd-acetat mit Dioxan-Wasser.

300 mg  $\alpha$ -Cholesterin-oxyd-acetat vom Smp. 96—97° wurde in einer Mischung von 8 cm<sup>3</sup> Dioxan und 2,5 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst. Die Lösung wurde im Einschlusrohr nach Zugabe einiger Siedesteinchen<sup>2)</sup> 6 Tage auf 150—160° erhitzt. Hierauf wurde am Vakuum zur Trockne eingedampft und der krystallisierte Rückstand chromatographiert. Die mit Äther-Chloroform 1:1 erhaltenen Eluate schmolzen roh bei 204—206°. Durch zweimaliges Umkrystallisieren aus Methanol erhöhte sich der Schmelzpunkt auf 207—208°.

Die gleiche Verbindung (Smp. 209—209,5°) konnte auch bei der chromatographischen Trennung des Oxyd-Gemisches, das durch Oxydation von Cholesteryl-acetat mit Benzopersäure erhalten wird, isoliert werden. Es liegt das 3 $\beta$ -Acetoxy-5,6 $\beta$ -dioxy-cholestano vor. Zur Analyse wurde 12 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

$[\alpha]_D = -17,5^\circ$  ( $c = 0,942$  in Chloroform)  
3,712; 3,566 mg Subst. gaben 10,214; 9,810 mg CO<sub>2</sub> und 3,639; 3,498 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{29}H_{50}O_4$  Ber. C 75,28 H 10,89%  
Gef. „ 75,09; 75,07 „ 10,97; 10,98%

<sup>1)</sup> R. E. Marker, Th. S. Oakwood und H. M. Crooks, Am. Soc. **58**, 482 (1936).

<sup>2)</sup> In Abwesenheit der Siedesteinchen (Tonteller) konnte unter den angegebenen Bedingungen keine Aufspaltung erzielt werden.

Die durch Aufspaltung des  $\alpha$ -Cholesterin-oxyd-acetats mit wässrigem Dioxan erhaltene Verbindung ist damit identisch. Durch Mischung resultierte keine Schmelzpunktserniedrigung. Die Drehungen sind ebenfalls identisch.

$$[\alpha]_D = -19,1^\circ \text{ (c} = 1,177 \text{ in Chloroform)}$$

Aufspaltung von  $\beta$ -Cholesterin-oxyd-acetat mit Dioxan-Wasser.

350 mg  $\beta$ -Cholesterin-oxyd-acetat vom Smp. 112—113° wurden in 8 cm<sup>3</sup> Dioxan und 2,5 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst. Die Lösung wurde während 6 Tagen, unter Zugabe einiger Siedesteinchen, im Einschlusssrohr auf 150—160° erhitzt. Dann wurde im Vakuum zur Trockne verdampft und der Rückstand chromatographiert.

Die mit Äther-Chloroform 1:1 erhaltenen Eluate schmolzen roh bei 205—206°. Durch Umkristallisieren aus Methanol stieg der Schmelzpunkt auf 207—208°.

$$[\alpha]_D = -19,7^\circ \text{ (c} = 1,601 \text{ in Chloroform)}$$

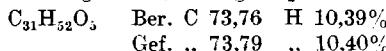
Der Mischschmelzpunkt mit dem durch Aufspaltung des  $\alpha$ -Cholesterin-oxyd-acetates erhaltenen Cholestan-triol-(3 $\beta$ , 5, 6 $\beta$ )-3-monoacetat zeigte keine Erniedrigung.

3 $\beta$ , 6 $\beta$ -Diacetoxy-5-oxy-cholestan.

500 mg 3 $\beta$ , 5, 6 $\beta$ -Cholestan-triol-3-monoacetat wurden zusammen mit 5 cm<sup>3</sup> Pyridin und 10 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid über Nacht stehen gelassen. Dann wurde am Vakuum zur Trockne eingedampft. Aus dem Rückstand (550 mg) konnten durch Umkristallisieren aus Methanol 450 mg Substanz vom Smp. 164—165° erhalten werden. Zur Analyse wurde nochmals aus Methanol umkristallisiert und 24 Stunden im Hochvakuum bei 90° getrocknet. Smp. 166°.

$$[\alpha]_D = -44,9^\circ; -47,5^\circ \text{ (c} = 0,724; 1,013 \text{ in Chloroform)}$$

3,650 mg Subst. gaben 9,869 mg CO<sub>2</sub> und 3,392 mg H<sub>2</sub>O



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

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

---

224. Steroide und Sexualhormone.

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

Über Koprostan-diol-(3 $\beta$ , 6 $\beta$ ) und Koprostan-dion-(3, 6)

von V. Prelog und E. Tagmann.

(27. X. 44.)

Während die Hydrierung von  $\Delta^4$ -Cholesten-diol-(3 $\beta$ , 6 $\beta$ )-diacetat mit Platinoxyd-Katalysator in Eisessig uneinheitlich unter Bildung von Cholestan, Cholestan-ol-(3) und Cholestan-diol-(3 $\beta$ , 6 $\beta$ ) verläuft<sup>2</sup>), erhielten wir durch Hydrierung von freiem  $\Delta^4$ -Cholesten-diol-(3 $\beta$ , 6 $\beta$ ) in alkoholischer Suspension in guter Ausbeute ein gesättigtes Diol.

<sup>1</sup>) 106. Mitt. Helv. 27, 1872 (1944).

<sup>2</sup>) O. Rosenheim und W. W. Starling, Soc. 1937, 383; V. A. Petrow, O. Rosenheim und W. W. Starling, Soc. 1938, 679.