

## 60. Über Steroide und Sexualhormone.

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

### Einführung einer Hydroxyl-Gruppe in Stellung 5 des Sterinskeletts durch Hydrierung von 5,6- bzw. 4,5-Oxido-Verbindungen

von Pl. A. Plattner, Th. Petrzilka und W. Lang.

(12. II. 44.)

In der vorhergehenden Abhandlung dieser Reihe<sup>1)</sup> wurde mitgeteilt, dass aus dem  $\alpha$ -Oxyd des trans-Dehydro-androsteron-acetats durch Hydrierung unter Aufspaltung des Oxyd-Ringes eine 5-Oxy-Verbindung erhalten werden konnte. Da eine ähnliche Beobachtung bereits früher von *E. Fernholz*<sup>2)</sup> an Stigmasterin-oxyd-acetat gemacht worden war, schien uns hier eine allgemeine Methode zur Einführung von Hydroxyl in Stellung 5 des Sterinskelettes vorzuliegen. Dieses Problem ist im Zusammenhang mit den Synthesen auf dem Aglucon-Gebiet von grossem Interesse, so dass wir die Hydrierung verschiedener 5,6- bzw. 4,5-Oxido-Verbindungen der Sterin-Reihe untersuchten.

Die eingehendsten Versuche führten wir mit den beiden Oxyden des Cholesterin-acetates durch. Die sogenannte  $\alpha$ -Form dieser Verbindung wird meist durch Oxydation des Cholesterins mit Persäuren und anschliessende Acetylierung des dabei entstehenden  $\alpha$ -Cholesterin-oxyds vom Smp. 142° erhalten<sup>3)</sup>. Das  $\alpha$ -Oxyd-acetat schmilzt bei 99° und zeigt nach unseren eigenen Messungen in Chloroform  $[\alpha]_D = -46^\circ$ . Während offenbar sowohl im  $\alpha$ -Oxyd selbst als auch in dessen Acetat einheitliche Verbindungen vorliegen, sind die von *Westphalen* und *Windaus*<sup>3)</sup> sowie von *Windaus* und *Lüders*<sup>4)</sup> auf verschiedenen Wegen hergestellten und als  $\beta$ -Oxyd und  $\beta$ -Oxyd-acetat beschriebenen Präparate offenbar Gemische. Auch in dem durch direkte Oxydation von Cholesterin-acetat mit Benzopersäure hergestellten  $\beta$ -Cholesterin-oxyd-acetat<sup>5)</sup> von recht einheitlichem Aussehen und scharfem Schmelzpunkt von 114° liegt nicht das wahre  $\beta$ -Isomere vor. Dieses Präparat ist vielmehr nach *Hattori*<sup>6)</sup> eine Molekel-verbindung von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Cholesterin-oxyd-acetat. Diese Auffassung können wir bestätigen. Das wahre  $\beta$ -Cholesterin-oxyd kann nach *Hattori* durch

<sup>1)</sup> 93. Mitt. Helv. **27**, 503 (1944).

<sup>2)</sup> *E. Fernholz*, A. **508**, 215 (1934).

<sup>3)</sup> *Th. Westphalen* und *A. Windaus*, B. **48**, 1064 (1915).

<sup>4)</sup> *A. Windaus* und *H. Lüders*, Z. physiol. Ch. **117**, 154 (1921).

<sup>5)</sup> *L. Ruzicka* und *W. Bosshard*, Helv. **20**, 244 (1937).

<sup>6)</sup> *Z. Hattori*, J. Pharm. Soc. Japan **60**, 125 (1940), zitiert nach Chem. Abstr. **34**, 7294 (1940); die Arbeit ist im Zentralblatt offenbar nicht referiert.

Behandlung des  $3\beta,6$ -Diacetoxy-5-chlor-cholestans mit Alkali erhalten werden. Es schmilzt nach den Angaben dieses Autors bei  $136^\circ$ , zeigt eine spez. Drehung  $[\alpha]_D = -10^\circ$  und liefert ein Acetat vom Smp.  $112-113^\circ$ .

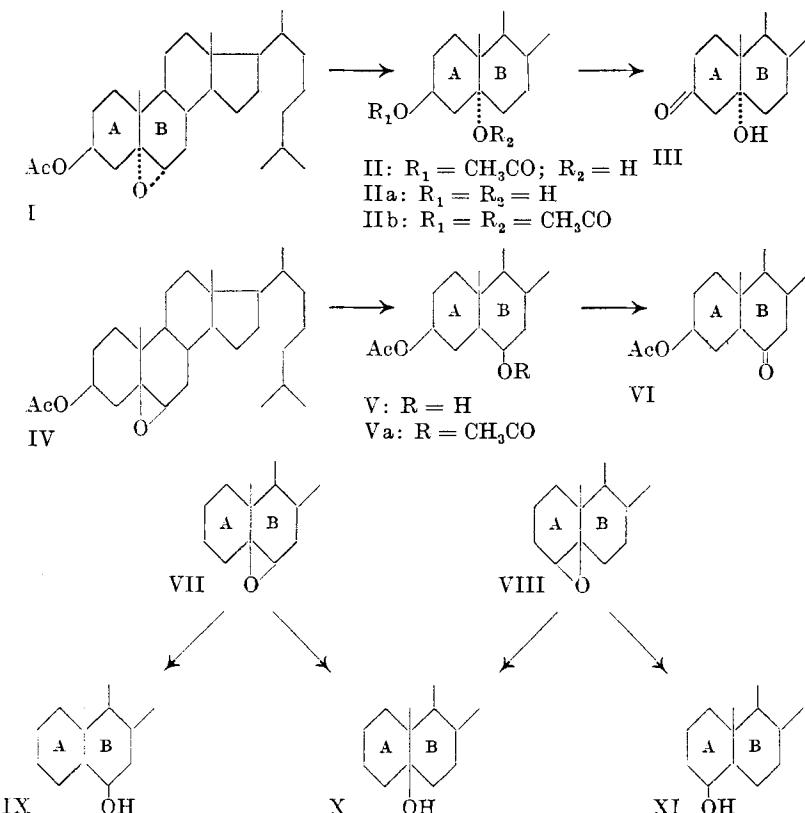
Ausser nach diesem Verfahren konnten wir das  $\beta$ -Oxyd sowie sein Acetat auch auf folgendem Wege herstellen. Die oben erwähnte, durch Oxydation von Cholesterin-acetat mit Benzopersäure erhaltene Molekelverbindung vom Smp.  $114^\circ$  liess sich im Durchlauf-Chromatogramm an Aluminiumoxyd zerlegen, wobei neben dem  $\alpha$ -Oxyd-acetat vom Smp.  $99^\circ$  das  $\beta$ -Oxyd-acetat vom Smp.  $112-113^\circ$  erhalten wurde. Die neue Verbindung gibt mit der fast gleich schmelzenden Molekelverbindung eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung und lässt sich auch auf Grund ihrer spez. Drehung ( $[\alpha]_D = -1^\circ$ ) von der Molekelverbindung unterscheiden. Diese letztere kann durch gemeinsame Krystallisation der beiden Komponenten wieder erhalten werden. Ihre spez. Drehung ( $[\alpha]_D = -23,5^\circ$ ) entspricht dem aus den Drehungen der Komponenten errechneten Mittel. Für das  $\beta$ -Cholesterin-oxyd, das wir einerseits durch Verseifung des Acetats ( $[\alpha]_D = -1^\circ$ ), anderseits direkt nach *Hattori* herstellten, fanden wir einen Schmelzpunkt von  $132^\circ$  und eine spez. Drehung  $[\alpha]_D = +10^{0,1}$ .

Die Hydrierung des  $\alpha$ -Cholesterin-oxyd-acetats (I) mit Platin in Eisessig führte unter Aufnahme von einer Molekel Wasserstoff in glatter Reaktion zu einem einheitlichen Reduktionsprodukt. Auf Grund seiner Eigenschaften ist dasselbe als  $3\beta$ -Acetoxy-5-oxy-cholestan (II) bzw.  $3\beta$ -Acetoxy-5-oxy-koprostan anzusprechen<sup>2)</sup>. Die Verbindung bildet mit Chromsäure einen recht beständigen Ester, und ihre freie Oxy-Gruppe lässt sich nur unter energischen Bedingungen acetylieren. Bei der Verseifung entsteht das  $3\beta,5$ -Dioxy-cholestan (IIa), welches leicht in  $3$ -Keto-5-oxy-cholestan (III) und schliesslich in das bekannte  $\Delta^4$ -Cholestenon-(3) übergeführt werden konnte. Ob unser Diol (IIa) vom Smp.  $224-225^\circ$  und sein Monoacetat (Smp.  $185^\circ$ ) mit den von *Tschinajewa* und *Uschakow*<sup>3)</sup> durch Einwirkung von Phenyl-Lithium auf  $\alpha$ -Cholesterin-oxyd erhaltenen Präparaten (Smp.  $200-201^\circ$  bzw.  $176-177^\circ$ ) identisch sind, muss vorerst offen bleiben.

<sup>1)</sup> Die Drehung stimmt dem absoluten Werte nach mit der Angabe ( $-10^\circ$ ) *Hattori's* überein; möglicherweise handelt es sich um einen Druckfehler im uns zugänglichen Referat.

<sup>2)</sup> Im weiteren werden alle in dieser Abhandlung beschriebenen 5-Oxy-Verbindungen als Cholestan-Derivate formuliert. Es sei hier aber noch darauf hingewiesen, dass diese Zuordnung nicht als feststehend betrachtet werden darf. Auch die in den Projektionsformeln ausgedrückte Konfiguration der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Oxyde ist vorläufig willkürliche und unsere Darstellung weicht beispielsweise von der von *Ehrenstein* [J. Org. Chem. **6**, 627 (1941)] gewählten ab; vgl. *Helv.* **27**, 503 (1944).

<sup>3)</sup> A. D. *Tschinajewa* und M. I. *Uschakow*, C. **1942**, I, 757.



In Übereinstimmung mit unseren Beobachtungen beim  $\beta$ -Oxyd des trans-Dehydro-androsterons<sup>1)</sup> verlief auch bei  $\beta$ -Cholesterin-acetat-oxyd (IV) die Hydrierung wenig einheitlich. Als Reaktionsprodukte liessen sich durch sorgfältige chromatographische Analyse isolieren: Cholestan, Cholestanol-(3 $\beta$ )-acetat und ein 3 $\beta$ -Acetoxy-6-oxycholestan (V). Letzteres bildete leicht ein Diacetat (Va) vom Smp. 138,5°, das mit einem von Marker<sup>2)</sup> beschriebenen 3 $\beta$ ,6-Diacetoxycholestan identisch sein dürfte. Das Monoacetat liess sich anderseits zu 3 $\beta$ -Acetoxy-6-keto-cholestan (VI) oxydieren, das durch Mischprobe identifiziert werden konnte. Die Konstitution dieses Hydrierungsproduktes und insbesondere seine Zugehörigkeit zur Cholestan-Reihe ist also gesichert<sup>3)</sup>.

Die oben beschriebene, leicht zugängliche Molekельverbindung der beiden Cholesterin-oxyd-acetate lieferte bei der Hydrierung mit Pla-

<sup>1)</sup> Helv. 27, 503 (1944).

<sup>2)</sup> R. E. Marker und J. Krueger, Am. Soc. 62, 79 (1940).

<sup>3)</sup> Dementsprechend wurde auch das in der vorstehenden Abhandlung [Helv. 27, 503 (1944)] beschriebene Hydrierungsprodukt des  $\beta$ -Oxyds von trans-Dehydro-androsteron-acetat als Androstan-Derivat formuliert.

tin in Eisessig erwartungsgemäss sowohl die Reduktionsprodukte des  $\alpha$ - als auch diejenigen des  $\beta$ -Cholesterin-oxyd-acetates. An der Molekельverbindung wurden auch verschiedene Hydrierungsversuche mit anderen Lösungsmitteln und anderen Katalysatoren gemacht. Eine Wasserstoff-Aufnahme erfolgte dabei entweder gar nicht oder nur äusserst langsam.

Neuerdings hat *Paige*<sup>1)</sup> die Hydrierung der Cholesterin-oxyde mit Natrium und Amylalkohol kurz beschrieben. Er isolierte dabei in geringer Ausbeute das Cholestan- $3\beta, 6$ -diol vom Smp. 218—219°, welches mit dem von uns erhaltenen Diol in Stellung 6 isomer ist. Es findet sich dort ferner die Bemerkung, dass die Hydrierung des Benzoats von  $\beta$ -Cholesterin-oxyd mit Platin (*Adams*) nicht gelang. Eine Angabe über das verwendete Lösungsmittel fehlt. In der gleichen Arbeit werden auch Versuche von *Stavely*<sup>2)</sup> über die katalytische Hydrierung von  $\alpha$ -Cholesterin-oxyd mit Palladium in Eisessig erwähnt. Diese letztere Arbeit ist uns leider gegenwärtig nicht zugänglich.

Im wesentlichen konnten also an den beiden Cholesterin-oxydacetaten die Beobachtungen bestätigt werden, die vorher an den Oxyden des trans-Dehydro-androsteron-acetats gemacht worden waren, d. h. die  $\alpha$ -Oxyde wurden glatt unter Bildung von 5-Oxy-Verbindungen aufgespalten; bei den  $\beta$ -Oxyden werden einerseits 6-Oxy-Verbindungen gebildet, während anderseits der Oxido-Sauerstoff und teilweise auch das an C 3 stehende Sauerstoff-Atom vollständig eliminiert werden. Diese Befunde, die übrigens mit anderen Umsetzungen der beiden Oxyde in gutem Einklang stehen, sprechen einerseits für die sterische Übereinstimmung der  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Verbindungen beider Reihen und dürften sich anderseits auch für eine Bestimmung der Konfiguration der Oxyde verwenden lassen, worüber wir später berichten werden.

Anschliessend wurde noch die Hydrierung des 5,6-Oxido-cholestans (VII) vom Smp. 80°<sup>3)</sup>, sowie des 4,5-Oxido-cholestans vom Smp. 96°<sup>4)</sup> (VIII) untersucht. Das 5,6-Oxyd lieferte Cholestan und ein schwer trennbares Gemisch, welches zur Hauptsache aus 5- und 6-Oxy-cholestananen (IX und X) bestehen dürfte. Nach Oxydation mit Chromsäure liess dieses sich in das bekannte 6-Keto-cholestan und ein 5-Oxy-cholestan vom Smp. 110° trennen. Die tertiäre Natur des Hydroxyls in letzterer Verbindung folgt aus der Bildung eines gegen Oxydation beständigen Chromsäure-esters.

Ganz ähnlich verhielt sich auch das 4,5-Oxido-cholestan (VIII) bei der Hydrierung. Es wurden dabei Gemische erhalten, aus welchen sich das oben erwähnte 5-Oxy-cholestan (X) und daneben 4-Oxy-cholestan (XI) vom Smp. 187,5° isolieren liess.

<sup>1)</sup> *M. F. C. Paige*, Soc. 1943, 439.

<sup>2)</sup> *H. E. Stavely*, Am. Soc. 64, 2723 (1942).

<sup>3)</sup> Von *L. Ruzicka*, *M. Furter* und *G. Thomann*, Helv. 26, 333 (1933), als  $\alpha$ -Oxyd bezeichnet.

<sup>4)</sup> *I. M. Heilbron*, *W. Shaw* und *F. S. Spring*, R. 57, 529 (1938).

In der Hydrierung von 4,5- bzw. 5,6-Oxyden der Steroid-Reihe liegt mithin ein Verfahren vor, welches erlaubt, in Stellung 5 des Sterinskelettes eine Oxy-Gruppe einzuführen. Der Verlauf dieser Hydrierungen scheint allerdings weitgehend einerseits von den angewandten Bedingungen, andererseits von der Konfiguration der Oxyde und der Anwesenheit von Substituenten an benachbarten C-Atomen, wie z. B. an C 3, abhängig zu sein.

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

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

#### $\alpha$ -Cholesterin-oxyd.

Dieses Oxyd wurde nach der Vorschrift von *Westphalen* und *Windaus*<sup>2)</sup> aus Cholesterin und Benzopersäure hergestellt. Das analysenreine Produkt schmolz bei 142,5°.

$$[\alpha]_D^{23} = -46,6; -45,4^\circ \quad (c = 1,104, 1,137 \text{ in Chloroform}) \\ -43,1^\circ \quad (c = 1,241 \text{ in Benzol})^3).$$

Acetat. Aus obigem durch Behandlung mit Acetanhydrid erhalten. Das analysenreine Präparat schmolz bei 97°

$$[\alpha]_D = -46,2^\circ \quad (c = 0,910; 0,853 \text{ in Chloroform}).$$

#### Hydrierung des $\alpha$ -Cholesterin-oxyd-acetats (I). $3\beta$ -Acetoxy-5-oxy-cholestan (II).

40 mg Platinoxyd wurden in 20 cm<sup>3</sup> Eisessig vorhydriert. Dann wurden 330 mg  $\alpha$ -Cholesterin-oxyd-acetat vom Smp. 97° hinzugefügt. Bei der Hydrierung wurde 1 Mol Wasserstoff in etwas weniger als 3 Stunden aufgenommen. Zur Aufarbeitung wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat etwas eingeeengt, worauf 100 mg  $3\beta$ -Acetoxy-5-oxy-cholestan in schönen Nadeln auskristallisierten. Durch weiteres Einengen wurden nochmals 70 mg etwas weniger reine Substanz erhalten. Die beiden Fraktionen wurden zusammen zweimal aus verdünntem Aceton umkristallisiert, wobei der Schmelzpunkt auf 185—185,5° stieg. Zur Analyse wurde über Nacht im Hochvakuum bei 120° getrocknet.

3,792; 3,800 mg Subst. gaben	10,825; 10,847 mg CO <sub>2</sub>	und 3,826; 3,835 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>28</sub> H <sub>50</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 77,97	H 11,28%
	Gef. „ 77,89; 77,90	„ 11,29; 11,29%

$$[\alpha]_D = +12,5; +10,7^\circ \quad (c = 0,83; 0,423 \text{ in Chloroform})$$

Die Mutterlauge wurden vereinigt und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Hexan gelöst und an Aluminiumoxyd chromatographiert. Neben etwa 10 mg Cholestanol-3-acetat wurden weitere 150 mg fast reines  $3\beta$ -Acetoxy-5-oxy-cholestan erhalten, sodass die Ausbeute an letzterem sehr gut ist.

#### Chromsäure-ester des $3\beta$ -Acetoxy-5-oxy-cholestans.

45 mg des Produktes vom Smp. 185—185,5° wurden in 5 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 6,5 mg Chromtrioxyd in 0,38 cm<sup>3</sup> 90-proz. Eisessig versetzt. Schon nach Zusatz der ersten Tropfen Chromsäure-Lösung bildete sich ein Chromsäure-ester, welcher in goldgelben Nadelchen ausfiel. Das Reaktionsgemisch blieb über Nacht stehen. Nach Zusatz von 1 cm<sup>3</sup> Methanol wurde dann das Lösungsmittel

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

<sup>2)</sup> Th. Westphalen und A. Windaus, B. **48**, 1064 (1915).

<sup>3)</sup> Westphalen gibt für eine Messung in Benzol den Wert  $[\alpha]_D^{20} = -37,4^\circ$  an.

im Vakuum bei einer Temperatur von 30° entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser und Äther aufgenommen. Dabei löste sich der Chromsäure-ester mit goldgelber Farbe im Äther, während die wässrige Schicht nur wenig Chrom(III)-Salze enthielt. Die ätherische Lösung wurde mit Kaliumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natrium-sulfat getrocknet und eingedampft. Auf eine weitere Untersuchung des nunmehr als braunes, amorphes Pulver vorliegenden Chromsäure-esters wurde verzichtet.

**Verseifung.** Der Chromsäure-ester wurde nach Zusatz eines Überschusses an 5-proz. alkoholischer Kalilauge während 2½ Stunden auf dem Wasserbad am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasser verdünnt, der Alkohol im Vakuum entfernt, die Lösung hierauf angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Schicht war jetzt durch Chrom(III)-Verbindungen stark grün gefärbt. Aus der ätherischen Lösung wurde ein farbloser Rückstand (40 mg) gewonnen, der in etwas Aceton gelöst, mit Tierkohle behandelt und aus Äther-Pentan umkristallisiert wurde. Das in Blättchen vom Smp. 224—225,5° ausfallende Produkt konnte durch Mischprobe mit einem durch Verseifung von  $3\beta$ -Acetoxy-5-oxy-cholestan erhaltenen Präparat als  $3\beta$ ,5-Dioxy-cholestan identifiziert werden.

$3\beta$ ,5-Dioxy-cholestan (IIa).

420 mg  $3\beta$ -Acetoxy-5-oxy-cholestan wurden mit 30 cm<sup>3</sup> 5-proz. methanolischer Kalilauge zwei Stunden auf dem Wasserbad am Rückfluss gekocht. Hierauf wurde mit Wasser verdünnt, die Hauptmenge des Methanols im Vakuum entfernt, die Lösung angesäuert und extrahiert. Beim Einengen der ätherischen Lösung schied sich  $3\beta$ ,5-Dioxy-cholestan in feinen Blättchen ab. Diese wurden abgenutscht und zeigten einen Schmelzpunkt von 215—219°, welcher sich durch dreimaliges Umkristallisieren aus Äther auf 224—225° erhöhte. Zur Analyse wurde 4 Stunden im Hochvakuum bei 90° und 4 Stunden bei 110° im Luftstrom getrocknet.

3,748 mg Subst. gaben 11,000 mg CO<sub>2</sub> und 4,03 mg H<sub>2</sub>O  
C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>O<sub>2</sub>      Ber. C 80,14    H 11,96%  
                      Gef. „ 80,09 „ 12,03%

$$[\alpha]_D = +20,6^\circ; +16,9^\circ \quad (c = 0,477; 0,860 \text{ in Chloroform})$$

**Reacetylierung zum  $3\beta$ -Mono-acetat (II).** 20 mg  $3\beta$ ,5-Dioxy-cholestandiol wurden mit 2 cm<sup>3</sup> Pyridin und 1 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid versetzt und über Nacht stehen gelassen. Es bildete sich in annähernd quantitativer Ausbeute das  $3\beta$ -Mono-acetat vom Smp. 185°.

**$3\beta$ ,5-Diacetat (IIb).** 200 mg Diol wurden in 40 cm<sup>3</sup> Chloroform gelöst und dazu 1,6 g Dimethylanilin und 1,5 g Acetylchlorid gegeben. Nach 4-stündigem Kochen wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand in Wasser und Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser und verdünnter Salzsäure gewaschen, wodurch die stark farbigen Verunreinigungen leicht entfernt werden konnten. Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt und gab neben Spuren von  $3\beta$ -Mono-acetat Smp. 185°, die als Nachlauf erschienen, 200 mg eines bei ca. 140° schmelzenden Präparates, das nach Umkristallisieren aus Petroläther scharf bei 140—141° schmolz. Zur Analyse wurde das  $3\beta$ ,5-Diacetoxy-cholestan 24 Stunden bei 60° im Vakuum getrocknet.

$[\alpha]_D = +31,3; +31,8^\circ \quad (c = 0,960; 1,220 \text{ in Chloroform})$   
3,778 mg Subst. gaben 10,555 mg CO<sub>2</sub> und 3,624 mg H<sub>2</sub>O  
C<sub>31</sub>H<sub>52</sub>O<sub>4</sub>      Ber. C 76,18    H 10,73%  
                      Gef. „ 76,24 „ 10,73%

Behandlung des Diols mit Dimethylanilin und Acetylchlorid in der Kälte (36 Stunden) gab ein Gemisch von etwa gleichen Teilen Diacetat und  $3\beta$ -Monoacetat. Beim Kochen des Diols mit Acetanhydrid waren nach 2 Stunden hauptsächlich  $3\beta$ -Monoacetat, nach 15 Stunden Diacetat und  $3\beta$ -Monoacetat neben wenig öligen, nicht untersuchten Produkten entstanden.

3-Keto-5-oxy-cholestan (III).

240 mg 3 $\beta$ ,5-Dioxy-cholestan wurden in 25 cm<sup>3</sup> Eisessig warm gelöst, mit einer Lösung von 74 mg Chromtrioxyd in 90-proz. Eisessig versetzt und über Nacht stehen gelassen. Nach Zusatz von 2 cm<sup>3</sup> Methanol wurde die Lösung im Vakuum bei 35° zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde in Wasser und Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit 10-proz. Kaliumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus verdünntem Aceton umkristallisiert (200 mg, Smp. 203—207°). Eine Probe wurde zur Analyse noch zweimal aus verdünntem Aceton umkristallisiert und über Nacht am Hochvakuum bei 120° getrocknet; Smp. 205—208°.

$$[\alpha]_D = +40,0^\circ \quad (c = 0,63 \text{ in Chloroform})$$

2,542 mg Subst. gaben 7,490 mg CO<sub>2</sub> und 2,579 mg H<sub>2</sub>O  
C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub>    Ber. C 80,54    H 11,52%  
                    Gef. „, 80,41 „, 11,35%

Überführung in  $\Delta^4$ -Cholestenon: 50 mg 3-Keto-5-oxy-cholestan wurden in 30 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid gelöst und am Rückfluss während 4 Stunden gekocht. Hierauf wurde das Acetanhydrid im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Petroläther gelöst und durch eine Säule von 3 g Aluminiumoxyd filtriert. Durch Animpfen mit Cholestenon gelang es, aus den Eluaten ca. 20 mg Krystalle vom Smp. 71—77° zu erhalten. Nach mehrmaligem Umlösen lag der Schmelzpunkt bei 79—80,5°. Die Analyse entsprach der Zusammensetzung C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>O und die Mischprobe mit einem authentischen Cholestenon-Präparat schmolz bei 79—81°.

Die Wasserabspaltung zu Cholestenon konnte auch durch Kochen mit Chlorwasserstoff in Chloroform erzielt werden.

Additionsverbindung von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Cholesterin-oxyd-acetat.

a) Durch Oxydation von Cholesterin-acetat mit Persäure. Die Reaktion wurde nach Angaben von Ruzicka und Bosshard<sup>1)</sup> mit Phthalmonopersäure durchgeführt. Das erhaltene Produkt wurde so lange aus Alkohol umkristallisiert, bis die aufeinanderfolgenden Fraktionen im Schmelzpunkt und in der spez. Drehung übereinstimmten. Die Additionsverbindung wurde in prächtigen Spiessen vom Smp. 114—115° erhalten. Eine Probe wurde über Nacht am Hochvakuum bei einer Temperatur von 80° getrocknet und zur Kontrolle analysiert.

$$[\alpha]_D = -24,1; -22,4^\circ \quad (c = 1,13; 1,071 \text{ in Chloroform})$$

b) Über 3,5,6-Cholestan-triol nach Windaus und Lüders<sup>2)</sup>. Das nach den Angaben dieser Autoren erhaltene Oxyd vom Smp. 98—108° stellt ein Gemisch von  $\alpha$ -Cholesterin-oxyd und  $\beta$ -Cholesterin-oxyd dar. Es wurde durch Kochen mit Acetanhydrid am Rückfluss acetyliert. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol wurde die Additionsverbindung in schönen Spiessen vom Smp. 114—115° erhalten, welche beim Zerreiben auf der Tonplatte stark schmierten. Diese Eigenschaft wurde auch bei dem unter a) erhaltenen Produkt, mit dem eine Mischprobe keine Schmelzpunkterniedrigung ergab, beobachtet

$$[\alpha]_D = -23,4^\circ \quad (c = 1,06 \text{ in Chloroform})$$

Somit stimmt die erhaltene Additionsverbindung in ihren Eigenschaften mit der durch Oxydation von Cholesterin-acetat mittels Persäure hergestellten Substanz überein.

Chromatographische Zerlegung der Additionsverbindung in  $\alpha$ - und  $\beta$ -Cholesterin-oxyd-acetat.

222 mg Additionsverbindung vom Smp. 114—115° wurden in 60 cm<sup>3</sup> Petroläther gelöst und durch eine Säule von 7 g Aluminiumoxyd chromatographiert.

<sup>1)</sup> L. Ruzicka und W. Bosshard, Helv. 20, 244 (1937).

<sup>2)</sup> A. Windaus und H. Lüders, Z. physiol. Ch. 117, 154 (1921).

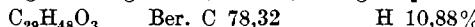
Fraktion Nr.	Lösungsmittel cm <sup>3</sup> Petroläther	Benzol	Eluat mg	Schmelzpunkt °C
1	60	—	10	111,5—112,5
2	60	0,6	60	113,0—113,5
3	60	1,2	20	112,5—113,5
4	55	15	60	111,5—113,0
5	55	15	30	91,0—93,0
6	—	160	50	98,0—99,0

Die Fraktionen 1—3 lieferten aus Methanol stäbchenförmige Krystalle vom Smp. 112—113°.

Diese drei Fraktionen gaben mit dem Ausgangsmaterial trotz des gleichen Schmelzpunktes bei der Mischprobe eine deutliche Erniedrigung des Schmelzpunktes. Im Gegensatz zur Additionsverbindung schmierten die erhaltenen Krystalle nicht beim Zerreissen. Eine Probe wurde dreimal aus verdünntem Aceton umkristallisiert, über Nacht am Hochvakuum bei 80° getrocknet und analysiert. Smp. 113—114°. Es handelt sich um reines  $\beta$ -Cholesterin-oxyd-acetat.

$$[\alpha]_D = -0,5; -1,0^\circ \quad (c = 0,97; 1,004 \text{ in Chloroform})$$

2,880; 3,708 mg Subst. gaben 8,242; 10,637 mg CO<sub>2</sub> und 2,855; 3,604 mg H<sub>2</sub>O



Gef. , 78,10; 78,29 , 11,09; 10,88%

Fraktion 4 wurde aus Methanol umkristallisiert. Sie lieferte lange, spießförmige Nadeln, die sich durch Mischprobe als unverändertes Ausgangsmaterial (Additionsverbindung) identifizieren liessen. Eine Mischprobe mit dem aus den ersten Fraktionen isolierten  $\beta$ -Oxyd-acetat ergab eine deutliche Erniedrigung des Schmelzpunktes auf 105—108°.

Aus den Fraktionen 5 und 6 wurden durch Umkristallisieren aus verdünntem Aceton Nadeln vom Smp. 98—99° erhalten, die sich durch Analyse, Mischprobe und spez. Drehung ( $[\alpha]_D = -44,4^\circ$ ) als  $\alpha$ -Cholesterin-oxyd-acetat charakterisieren liessen.

#### Herstellung der Additionsverbindung aus $\alpha$ -Cholesterin-oxyd-acetat und $\beta$ -Cholesterin-oxyd-acetat.

20 mg reines  $\alpha$ -Oxyd-acetat vom Smp. 98—99° und der spez. Drehung  $[\alpha]_D = -44,4^\circ$  und 20 mg reines  $\beta$ -Oxyd-acetat vom Smp. 113—114° ( $[\alpha]_D = -0,5^\circ$ ) wurden zusammen in etwas Methanol in der Wärme gelöst. Beim Abkühlen schieden sich centimeterlange, einheitliche Nadeln vom Smp. 112—113° und der spez. Drehung  $[\alpha]_D = -23,3^\circ$  ( $c = 0,95$  in Chloroform) ab, die mit der Additionsverbindung keine Erniedrigung des Schmelzpunktes zeigten. Dagegen ergab die erhaltene Substanz, welche beim Zerreisen stark schmiert wurde, sowohl mit reinem  $\alpha$ -Oxyd-acetat als auch mit reinem  $\beta$ -Oxyd-acetat bei der Mischprobe eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung.

#### Herstellung von $\beta$ -Cholesterin-oxyd-acetat (IV).

Neben der oben beschriebenen Darstellung von  $\beta$ -Oxyd-acetat durch chromatographische Trennung führt auch eine von Z. Hattori<sup>1)</sup> angegebene Methode zum Ziel. Das nach diesen Angaben über das 3,5,6-Cholestantriol hergestellte  $\beta$ -Oxyd-acetat kristallisiert aus Methanol in stäbchenförmigen Krystallen vom Smp. 112—113°, welche mit dem durch chromatographische Trennung erhaltenen  $\beta$ -Oxyd-acetat keine Schmelzpunktserniedrigung ergaben.

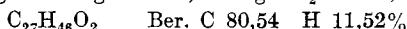
$$[\alpha]_D = -0,2^\circ \quad (c = 1,16 \text{ in Chloroform})$$

<sup>1)</sup> Z. Hattori, Chem. Abstr. 34, 7294 (1940).

Verseifung. 1 g  $\beta$ -Cholesterin-oxyd-acetat wurden mit 150 cm<sup>3</sup> Methanol und 20 cm<sup>3</sup> 0,5-n. NaOH 2 Stunden gekocht. Der grösste Teil des Methanols wurde abgedampft, der Rückstand mit Wasser verdünnt, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und dann aus Alkohol zweimal umkristallisiert. Zur Analyse wurde 45 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 132°.

$$[\alpha]_D = +10,3; 10,9^\circ \quad (c = 0,509; 0,676 \text{ in Chloroform})$$

3,690 mg Subst. gaben 10,882 mg CO<sub>2</sub> und 3,811 mg H<sub>2</sub>O



Gef. „, 80,48 „, 11,57%

#### Hydrierung von $\beta$ -Cholesterin-oxyd-acetat.

530 mg  $\beta$ -Oxyd-acetat vom Smp. 112—113° ( $[\alpha]_D = -0,2^\circ$ ) und 100 mg Platinoxyd nahmen in Eisessig nach Vorhydrierung des Katalysators in 6 Stunden 39,8 cm<sup>3</sup> Wasserstoff (760 mm, 0°) auf (ber. 29,2 cm<sup>3</sup>). Die Hydrierung wurde dann abgebrochen, da die Wasserstoffaufnahme nur mehr sehr langsam weiterging.

Das Reaktionsprodukt wurde wie üblich aufgearbeitet und der ölige Rückstand, der keine Neigung zum Krystallisieren zeigte, wurde an einer Säule von 10 g Aluminiumoxyd chromatographiert, wobei die folgenden Fraktionen erhalten wurden:

Fraktion Nr.	Lösungsmittel in cm <sup>3</sup>	Eluat mg	Schmelzpunkt
1	150 Petroläther . . . . .	90	80—81°
2	70 Petroläther/Benzol 10:1 .	20	109—110°
3	70 Petroläther/Benzol 1:1 . .	30	ölig
4	70 Benzol . . . . .	90	112—113°
5	70 Benzol . . . . .	20	112—113°
6	170 Äther. . . . .	240	129—135°

Fraktion 1 lieferte aus verdünntem Aceton Nadeln vom Smp. 80—81°, welche durch Mischprobe als Cholestan identifiziert wurden.

Aus Fraktion 2 wurden durch Umkristallisieren aus Methanol Nadeln vom Smp. 109—110° erhalten, welche in der Mischprobe mit Cholestanol-(3 $\beta$ )-acetat keine Erniedrigung des Schmelzpunktes ergaben.

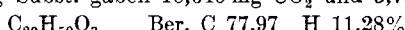
Fraktion 3 war ölig und nicht zur Krystallisation zu bringen.

Aus den Fraktionen 4 und 5 konnte durch Umkristallisieren unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden (Mischprobe).

3 $\beta$ -Acetoxy-6-oxy-cholestan (V). Fraktion 6 krystallisierte aus verdünntem Aceton in Blättchen vom Smp. 132—136°. Nach sechsmaligem Umlösen aus diesem Lösungsmittel erhöhte sich der Schmelzpunkt auf 143—144°. Zur Analyse wurde eine Probe der Substanz über Nacht im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = -6,6^\circ \quad (c = 0,83 \text{ in Chloroform})$$

3,713 mg Subst. gaben 10,640 mg CO<sub>2</sub> und 3,793 mg H<sub>2</sub>O



Gef. „, 78,20 „, 11,43%

3 $\beta$ ,6-Diacetoxy-cholestan (Va). 30 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-6-oxy-cholestan wurden in 3 cm<sup>3</sup> Pyridin und 2 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid gelöst und während 48 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde wie üblich aufgearbeitet, der krystallisierte Rückstand in Aceton gelöst, mit etwas Tierkohle gekocht und abfiltriert. Durch Zusatz von etwas Wasser zum eingeengten Filtrat wurden Blättchen vom Smp. 137—138° erhalten. Der Schmelzpunkt erhöhte sich beim weiteren Umkristallisieren aus demselben

Lösungsmittel nur leicht auf 137,5—138,5°. Das erhaltene 3β,6-Diacetoxy-cholestan gab mit dem Ausgangsmaterial bei der Mischprobe eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse wurde über Nacht im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

3,817 mg Subst. gaben 10,672 mg CO<sub>2</sub> und 3,654 mg H<sub>2</sub>O

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

Gef. „ 76,30 „ 10,71%

3β-Acetoxy-6-keto-cholestan (VI). 20 mg 3β-Acetoxy-6-oxy-cholestan wurden in 5 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, mit der Lösung von 4,92 mg Chromtrioxyd in 0,25 cm<sup>3</sup> 90-proz. Eisessig versetzt und 48 Stunden stehen gelassen. Es wurde wie üblich aufgearbeitet, der krystallisierte Rückstand in Aceton gelöst und durch wenig Tierkohle filtriert. Aus dem Filtrat krystallisierte nach Einengen und Zusatz von etwas Wasser 3β-Acetoxy-6-keto-cholestan in Blättchen aus. Die Substanz wurde noch einmal umkristallisiert und schmolz dann bei 128—129°. Die Mischprobe mit einem auf anderem Wege hergestellten Präparat zeigte einen Schmelzpunkt von 128—130°.

Hydrierung des Additionsproduktes von α- und β-Cholesterin-oxyd-acetat.

444 mg der Additionsverbindung und 80 mg Platinoxyd wurden in 20 cm<sup>3</sup> Eisessig hydriert. Dauer 3½ Stunden. Wasserstoffaufnahme: gef. 38,4 cm<sup>3</sup> (760 mm, 0°), ber. (1 Mol) 22,4 cm<sup>3</sup>.

Die Aufarbeitung wurde wie beschrieben durchgeführt. Zur Trennung der entstandenen Produkte bedienten wir uns des Durchlauf-Chromatogrammes. Es wurden isoliert: ungefähr 80 mg Cholestan (Smp. 80—81°), 90 mg β-Cholestanol-acetat (Smp. 109—110°), 140 mg 3β-Acetoxy-5-oxy-cholestan (Smp. 184,5—185,5°) und 90 mg eines Krystallisates vom Smp. 173—178,5°, das wahrscheinlich ein Gemisch von 3β-Acetoxy-5-oxy- und 3β-Acetoxy-6-oxy-cholestan darstellt.

Weitere Versuche zur Hydrierung der Additionsverbindung. Folgende Hydrierungsversuche zeigten keine Wasserstoff-Aufnahme:

1. 222 mg Subst. und 30 mg PtO<sub>2</sub> in 20 cm<sup>3</sup> Essigester
2. 222 mg Subst. und 20 mg PtO<sub>2</sub> in 40 cm<sup>3</sup> Feinsprit
3. 222 mg Subst. und 100 mg Raney-Nickel in 40 cm<sup>3</sup> Feinsprit
4. 222 mg Subst. und 100 mg Raney-Nickel in 40 cm<sup>3</sup> Feinsprit + 3 Tropfen konz. NaOH
5. 222 mg Subst. und 100 mg Pd-CaCO<sub>3</sub> in 20 cm<sup>3</sup> Essigester
6. 222 mg Subst. und 20 mg PtO<sub>2</sub> in 20 cm<sup>3</sup> Essigester + 3 Tropfen Eisessig.

Bei diesen Versuchen konnte das Ausgangsmaterial nach Entfernung des Katalysators in allen Fällen unverändert zurückhalten werden.

#### 5,6-Oxido-cholestan (VII).

Herstellung. 5,6-Oxido-cholestan wurde nach den Angaben von Ruzicka, Furter und Thomann<sup>1)</sup> hergestellt. Das Produkt wurde nach wiederholtem Umkristallisieren aus verdünntem Aceton in feinen Blättchen vom Smp. 79,5—80,5° erhalten. Zur Kontrolle der Einheitlichkeit der Substanz wurde eine Probe an Aluminiumoxyd chromatographisch in drei gleiche Fraktionen geteilt. Von diesen wurden die Schmelzpunkte und spez. Drehungen bestimmt.

Frakt. 1. Smp. 79,5—80,5°; [α]<sub>D</sub> = -55,7° (c = 1,13 in Chloroform)

2. Smp. 79,0—80,5°; [α]<sub>D</sub> = -55,6° (c = 0,98 in Chloroform)

3. Smp. 79,7—80,5°; [α]<sub>D</sub> = -55,9° (c = 1,02 in Chloroform)

Eine Probe der Fraktion 2 wurde über Nacht im Hochvakuum bei 50° getrocknet und zur Kontrolle analysiert.

3,680 mg Subst. gaben 11,327 mg CO<sub>2</sub> und 3,942 mg H<sub>2</sub>O

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

Gef. „ 84,00 „ 11,99%

<sup>1)</sup> L. Ruzicka, M. Furter und G. Thomann, Helv. 16, 327 (1933).

Hydrierung. 320 mg 5,6-Oxido-cholestan vom Smp. 79,5—80,5° ( $[\alpha]_D = -55,7^\circ$ ) wurden mit 50 mg Platinoxyd — nach Vorhydrierung des Katalysators — in 25 cm<sup>3</sup> reinem Eisessig hydriert. Dabei wurden in drei Stunden 20,5 cm<sup>3</sup> (760 mm, 0°) Wasserstoff (ber. 18,6 cm<sup>3</sup>) aufgenommen. Die Hydrierung wurde dann abgebrochen.

Das Reaktionsprodukt wurde wie üblich aufgearbeitet, der farblose, ölige Rückstand in trockenem Petroläther gelöst und an einer Säule von 8 g Aluminiumoxyd im Durchlauf chromatographiert.

Die erste Fraktion lieferte aus Aceton Nadeln vom Smp. 79—80°, die durch Mischprobe als Cholestan identifiziert wurden.

Aus den folgenden Fraktionen liessen sich vorerst keine krystallisierten Anteile gewinnen. Die Fraktionen wurden deshalb vereinigt (260 mg), in Eisessig gelöst, mit einer Lösung von 50 mg Chromtrioxyd in 90-proz. Eisessig versetzt und über Nacht stehen gelassen. Dann wurde wie üblich aufgearbeitet und der Rückstand erneut an Aluminiumoxyd chromatographiert.

Die ersten Eluate (Petroläther) enthielten nun in der Hauptsache 6-Keto-cholestan (90 mg), das aus verdünntem Aceton in Blättchen vom Smp. 98—99° krystallisierte und durch die Mischprobe identifiziert wurde. Die späteren Eluate (Petroläther-Benzol) lieferten beim Umkristallisieren aus verdünntem Aceton ein Produkt vom Smp. 109—110°, in welchem das 5-Oxy-cholestan vorliegen muss.

5-Oxy-cholestan (X). Die analysenreine Substanz schmilzt bei 109—110°. Zur Analyse wurde 12 Stunden im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

$$[\alpha]_D = +11,2; +9,3^\circ \quad (c = 0,89; 0,92 \text{ in Chloroform})$$

3,763 mg Subst. gaben 11,527 mg CO<sub>2</sub> und 4,155 mg H<sub>2</sub>O

9,236 mg Subst. gaben 0,346 cm<sup>3</sup> CH<sub>4</sub> (760 mm, 0°)

C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>O      Ber. C 83,43    H 12,45    akt. H. 0,26%

Gef. „, 83,60    „, 12,36    „, 0,17%

In einem etwas grösseren Ansatz wurden zur Isolierung von 5-Oxy-cholestan die Versuchsbedingungen folgendermassen abgeändert:

Durch Verwendung einer grösseren Menge Platinoxyd (620 mg für 2,3 g Substanz) wurde erreicht, dass die Wasserstoff-Aufnahme schon nach 30 Minuten beendet war. Hierauf wurde der Katalysator abfiltriert, das Filtrat sofort mit einer Lösung von 748 mg Chromtrioxyd in 90-proz. Eisessig tropfenweise versetzt und 16 Stunden lang stehen gelassen. Die Lösung trübe sich bereits bei Zugabe der ersten Tropfen Chromsäure-Lösung. Nach dem Stehenlassen hatte sich der Chromsäure-ester von Cholestanol-(5) in Form eines gelben Niederschlages abgeschieden. Dieser wurde abgenutscht, mit etwas reinem Eisessig gewaschen und über Nacht im Vakuum-Exsikkator über Kalilauge getrocknet. Es wurden 1250 mg Cholestanol-(5)-chromsäure-ester in Form eines orangegelben krystallisierten Pulvers erhalten. Das Produkt war in Äther und Petroläther leicht löslich, schwer dagegen in Eisessig, aus dem es sich gut umkrystallisieren liess und dann in schönen goldgelben Nadeln erhalten wurde. Der Chromsäure-ester ist gegen Verseifung recht beständig, indem er in ätherischer Lösung weder durch Schütteln mit Wasser noch mit kalter 10-proz. Kalilauge zerlegt werden konnte. Die Verseifung gelang aber durch Kochen mit 10-proz. alkoholischer Kalilauge. Dabei lieferten die 1250 mg Chromsäure-ester einen krystallisierten farblosen Rückstand, aus dem durch Umlösen aus verdünntem Aceton 900 mg nicht ganz reines 5-Oxy-cholestan vom Smp. 104—107° gewonnen wurden.

#### 4, 5-Oxido-cholestan (VIII).

Herstellung. „Koprosten-oxyd“ wurde nach Angaben von Heilbron, Shaw und Spring<sup>1)</sup> hergestellt. Das so erhaltene Produkt schmolz nach dreimaligem Umkristallisieren aus Essigester bei 95—96°, also etwas tiefer als in der Literatur angegeben. Die

<sup>1)</sup> I. M. Heilbron, W. Shaw und F. S. Spring, R. 57, 533 (1938).

Drehung war in guter Übereinstimmung mit dem von den obigen Autoren angegebenen Wert:  $[\alpha]_D = +80,3^\circ$  ( $c = 1,11$  in Chloroform).

Hydrierung. 500 mg Koprosten-oxyd vom Smp. 95—96° ( $[\alpha]_D = +80,3^\circ$ ), gelöst in 50 cm<sup>3</sup> Eisessig wurden mit Platin aus 50 mg Platinoxyd hydriert. Nach 4 Stunden hatte die Lösung 41,8 cm<sup>3</sup> (ber. 29,2 cm<sup>3</sup> (760 mm, 0°)) Wasserstoff aufgenommen. Die Hydrierung wurde hier abgebrochen. Hierauf wurde wie üblich aufgearbeitet und der Rückstand an Aluminiumoxyd im Durchlauf chromatographiert. Dabei wurden mit Petroläther zuerst 320 mg nicht krystallisierende Anteile eluiert.

Elution mit Petroläther-Benzol-Gemischen ergab 100 mg Krystalle, die durch Mischprobe und spez. Drehung als Cholestanol-(5) (X) charakterisiert wurden ( $[\alpha]_D = +10,7^\circ$ ;  $c = 0,89$  in Chloroform).

Durch Eluieren mit Äther wurden schliesslich noch 100 mg einer Verbindung erhalten, die aus Methanol in Nadeln vom Smp. 187—187,5° krystallisierte. Die Drehung zeigte einen Wert von  $[\alpha]_D = +2,8^\circ$  ( $c = 1,17$  in Chloroform). Durch diese beiden Daten ist die erhaltene Verbindung als 4-Oxy-cholestan (XI) charakterisiert.

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

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

---

## 61. Über Steroide und Sexualhormone.

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

### Herstellung von 2-Keto-, 2 $\alpha$ -Oxy- und 2 $\beta$ -Oxy-cholestan

von L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und M. Furrer.

(11. II. 44.)

Die vier bis heute bekannten Cholestanone enthalten die Carbonyl-Gruppe in einer der Stellungen 3, 4, 6 oder 7 des Sterin-Gerüstes. Das 2-Keto-cholestan (VII) und die beiden epimeren 2-Oxy-cholestane (X und XI), welche aus verschiedenen Gründen ein gewisses Interesse beanspruchen, sind noch nicht hergestellt worden.

Es war naheliegend, für die Herstellung dieser Verbindungen von 4 $\alpha$ -Cholesten oder von geeigneten, leicht zugänglichen 2,3-disubstituierten Derivaten des Cholestans auszugehen. Nach langwierigen und präparativ sehr unergiebigen Versuchen<sup>2)</sup> mit dem von Ruzicka, Plattner und Aeschbacher<sup>3)</sup> beschriebenen 2-Acetoxy-3-keto-cholestan wurde in der „Enolform A“ des 2,3-Diketo-cholestans<sup>4)</sup> (III) ein geeignetes Ausgangsmaterial für die geplanten Umsetzungen gefunden.

<sup>1)</sup> 94. Mitt. Helv. **27**, 513 (1944).

<sup>2)</sup> Vgl. eine spätere Mitteilung.

<sup>3)</sup> Helv. **21**, 866 (1938).

<sup>4)</sup> E. T. Stiller und O. Rosenheim, Soc. **1938**, 353; vgl. H. Dannenberg, Abh. Preuss. Akad. Wiss. math.-naturw. Kl. **1939**, 17.