

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. $95-96^\circ$ ($[\alpha]_D = +80,3^\circ$), gelöst in 50 cm^3 Eisessig wurden mit Platin aus 50 mg Platinoxid hydriert. Nach 4 Stunden hatte die Lösung $41,8\text{ cm}^3$ (ber. $29,2\text{ cm}^3$ (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. $187-187,5^\circ$ 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 ¹⁾).

Herstellung von 2-Keto-, 2 α -Oxy- und 2 β -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-Gerüsts. 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 Δ^2 -Cholesten oder von geeigneten, leicht zugänglichen 2,3-disubstituierten Derivaten des Cholestans auszugehen. Nach langwierigen und präparativ sehr unergiebigem Versuchen²⁾ mit dem von Ruzicka, Plattner und Aeschbacher³⁾ beschriebenen 2-Acetoxy-3-keto-cholestan wurde in der „Enolform A“ des 2,3-Diketo-cholestans⁴⁾ (III) ein geeignetes Ausgangsmaterial für die geplanten Umsetzungen gefunden.

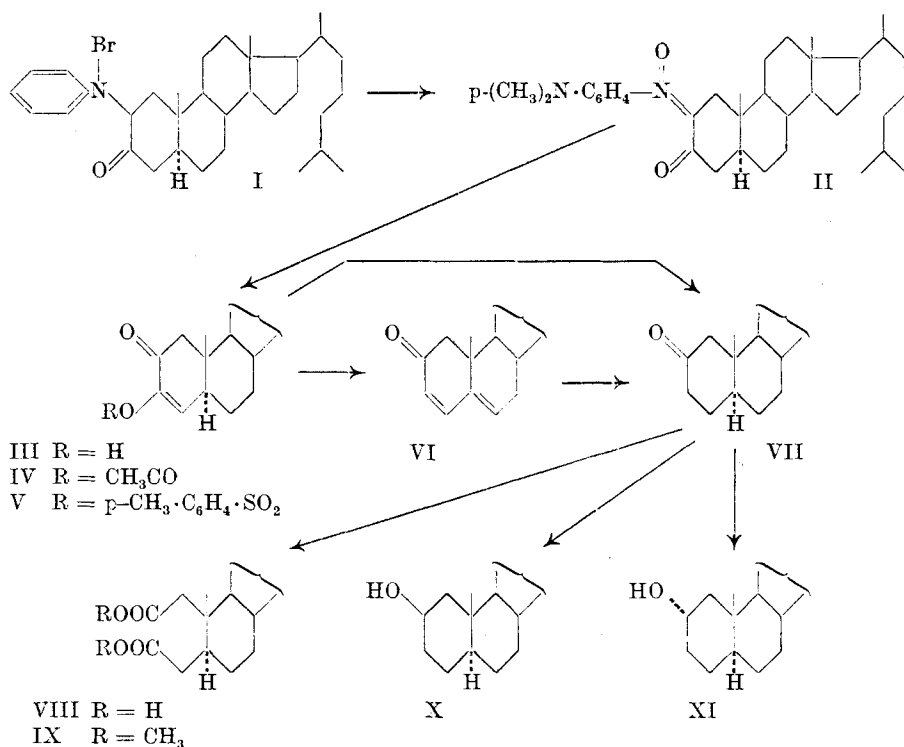
¹⁾ 94. Mitt. Helv. 27, 513 (1944).

²⁾ Vgl. eine spätere Mitteilung.

³⁾ Helv. 21, 866 (1938).

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

Das 2,3-Diketo-cholestan ist von *Stiller* und *Rosenheim*¹⁾ aus Cholestanon-(3) durch Oxydation mit Selendioxyd in etwa 30-proz. Ausbeute erhalten worden. Geeigneter für die präparative Herstellung des Diketons schien uns die Methode von *F. Kröhnke*²⁾ zu sein, welche in der Steroidchemie schon verschiedentlich zur Bereitung von α,β -Dicarbonyl-Verbindungen benutzt wurde³⁾. Obschon dieses Verfahren, das ausgehend von Cholestanon-(3) über das 2-Brom-cholestanon-(3)⁴⁾, die Pyridinium-Verbindung (I)⁵⁾ und das Nitron (II) zum Keto-enol (III) führt, drei Zwischenstufen durchläuft, so betragen doch die Ausbeuten an (III) gut das Doppelte im Vergleich zu dem Resultat der Oxydation mit Selendioxyd. Die mit starker Kalilauge aus dem Spaltungsprodukt des Nitrons (II) erhaltene Enolform A des 2,3-Diketo-cholestans (III) gab mit Pyridin und Acetanhydrid das schon von *Stiller* und *Rosenheim* beschriebene Keto-enol-acetat (IV) und analog mit Tosylchlorid den entsprechenden Tosylester (V).



¹⁾ L. c., vgl. auch *H. H. Inhoffen*, B. **70**, 1695 (1937).

²⁾ B. **69**, 2006 (1936); **71**, 2583 (1938); **72**, 440 (1939).

³⁾ *H. Reich* und *T. Reichstein*, Helv. **22**, 1124 (1939); *H. Reich*, Helv. **23**, 219 (1940); *L. Ruzicka*, *V. Prelog* und *P. Wieland*, Helv. **26**, 2050 (1943).

⁴⁾ *A. Butenandt* und *A. Wolff*, B. **68**, 2091 (1935).

⁵⁾ *L. Ruzicka*, *Pl. A. Plattner* und *R. Aeschbacher*, Helv. **21**, 866 (1938).

Wurde der in Alkohol gelöste Tosylester (V) bei etwa 70° in Gegenwart von *Raney*-Nickel hydriert, so liess sich nach der Oxydation der rohen Reduktionsprodukte mit Chromsäure in guter Ausbeute ein gesättigtes Keton der Bruttoformel $C_{27}H_{46}O$ isolieren. Nach Schmelzpunkt (131°) und spez. Drehung ($[\alpha]_D = +49^\circ$) wies das Produkt grosse Ähnlichkeit mit Cholestanon-(3) auf. Die Mischprobe mit letzterer Substanz zeigte jedoch eine starke Schmelzpunktserniedrigung, sodass an der Verschiedenheit der beiden Ketone kein Zweifel besteht.

Die Konstitution des neuen Ketons als 2-Keto-cholestan (VII) ergibt sich eindeutig aus dessen oxydativem Abbau mit Chromsäure. Die erhaltene Dicarbonsäure (VIII) und der daraus hergestellte Dimethylester (IX) erwiesen sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe als identisch mit den nach *Windaus* und *Uibrig*¹⁾ durch Oxydation von Cholestanol mit Chromsäure erhaltenen Präparaten.

Bei der katalytischen Hydrierung mit Platinoxid in Eisessig erhielten wir aus dem Cholestanon-(2) (VII) ein Cholestanol vom Schmelzpunkt 155° und $[\alpha]_D = +33^\circ$, während die Reduktion mit Natrium und Alkohol zu einem isomeren bei 173–180° schmelzenden Cholestanol mit $[\alpha]_D = +36^\circ$ führte. Die beiden Präparate unterscheiden sich durch die verschiedene räumliche Lage der Hydroxyl-Gruppe am Kohlenstoffatom 2. Sie zeigen in der Mischprobe unter sich und mit den beiden epimeren Cholestanolen-(3 α) und -(3 β), von denen sie im Schmelzpunkt und in der spez. Drehung nur wenig abweichen, eine bedeutende Erniedrigung der Schmelzpunkte.

Bemerkenswert ist das unterschiedliche Verhalten der beiden epimeren Cholestan-2-ole gegenüber Digitonin. Das durch katalytische Hydrierung erhaltene Cholestanol-(2) ist mit Digitonin fällbar. Wir bezeichnen es daher vorläufig auf Grund der Fällbarkeit in Analogie zum Cholestanol-(3 β) als 2 β -Oxy-cholestan (X). Das epimere 2 α -Oxy-cholestan (XI) gibt unter den gleichen Versuchsbedingungen wie das epi-Cholestanol kein schwerlösliches Digitonid. Vergleichsweise sei erwähnt, dass keines der beiden epimeren 4-Oxy-cholestane mit Digitonin gefällt wird²⁾.

Wir versuchten, aus dem Tosylester (V) durch Umsetzung mit Natriumjodid in Aceton³⁾ und nachfolgende Reduktion des zu erwartenden Jodids mit Zinkstaub in Alkohol⁴⁾ das Δ^3 -2-Keto-cholestan herzustellen. Die Reaktion nahm jedoch einen anderen Verlauf. An Stelle des Δ^3 -2-Keto-cholestens entstand ein zweifach ungesättigtes Keton, bei dem auf Grund des U.V.-Absorptionsspektrums (λ_{\max} 290 m μ , $\log \epsilon = 4,1$) eine $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{C}-$ Gruppierung vorliegen

¹⁾ B. 47, 2384 (1914).

²⁾ R. Tschesche und A. Hagedorn, B. 68, 2251 (1935).

³⁾ Vgl. B. Helferich, B. 72, 338 (1939).

⁴⁾ Vgl. dazu H. H. Inhoffen und G. Zühlsdorff, B. 76, 233 (1943).

dürfte. Wir nehmen deshalb an, dass der erhaltenen Verbindung die Formel (VI) des $\Delta^{3,5}$ -2-Keto-cholestadiens zukommt. Diese Vermutung wird gestützt durch katalytische Hydrierung des Dien-ons (VI) mit Platin in Eisessig und milde Oxydation des Reduktionsproduktes mit Chromsäure zum 2-Keto-cholestan (VII).

Stiller und *Rosenheim* zogen für das Keto-enol A ausser der Formel (III) auch die des tautomereren $\Delta^{1,3}$ -Keto-cholesten-2-ols in Betracht. Die oben beschriebenen Umsetzungen des Keto-enol-tosylesters zu den beiden Ketonen (VI und VII) sind aber nur dann einfach zu erklären, wenn dem Tosylester die Formel (V) zugeschrieben wird. Aus Analogiegründen ist auch für das Keto-enol-acetat (Form A) und wahrscheinlich auch für das freie Keto-enol (Form A) die in den Formeln (IV und III) angegebene Struktur anzunehmen.

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

Experimenteller Teil¹⁾.

Nitron (II) aus 3-Keto-cholestanyl-(2)-pyridinium-bromid (I).

Zur Lösung von 10 g der Pyridinium-Verbindung (I)²⁾ in 200 cm³ Chloroform-Alkohol (1:1) wurden bei 0° 2,77 g p-Nitroso-dimethylanilin und 18,4 cm³ wässrige 1-n. Natronlauge zugegeben. Der Ansatz wurde 3½ Stunden bei 20° geschüttelt und dann im Vakuum weitgehend eingeeengt. Das Nitron (II) krystallisierte dabei in glänzenden Schuppen von dunkelorange Farbe aus. Die Krystallisation wurde durch Zusatz von 20 cm³ Wasser und Abkühlen auf 0° vervollständigt. Die mit Wasser gründlich gewaschenen Krystalle schmolzen bei 173—175° (u. Zers.). Zur Analyse wurde eine Probe dreimal aus Aceton umkrystallisiert und 3 Stunden bei 90° im Hochvakuum getrocknet. Das Präparat schmolz dann bei 178—179° (u. Zers.).

3,688 mg Subst. gaben 10,659 mg CO₂ und 3,252 mg H₂O

4,892 mg Subst. gaben 0,236 cm³ N₂ (15°, 726 mm)

C₃₅H₅₄O₂N₂ Ber. C 78,60 H 10,18 N 5,22%

Gef. „ 78,87 „ 9,87 „ 5,44%

Δ^3 -2-Keto-cholestenol-(3) (III) (Form A³⁾ des 2,3-Diketo-cholestans).

Das noch feuchte Nitron (II) wurde in 400 cm³ Äther suspendiert und durch kräftiges Schütteln mit 200 cm³ 2-n. Salzsäure rasch zersetzt. Nun wurde mehrmals mit verdünnter Salzsäure und mit gesättigter Kaliumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die auf 0° gekühlte ätherische Lösung wurde während 3 Minuten mit 200 cm³ kalter 20-proz. Kalilauge geschüttelt, wobei das weisse Kaliumsalz des Keto-enols (III) ausfiel. Das abfiltrierte und zweimal mit Äther gewaschene Kaliumsalz wurde durch Schütteln mit verdünnter Salzsäure zersetzt und das freie Keto-enol in Äther aufgenommen. Die mit Kaliumhydrogencarbonat und Wasser gewaschene und mit Natriumsulfat getrocknete ätherische Lösung wurde bei höchstens 40° zur Trockene eingedampft. Der weisse, krystallisierte Rückstand wog 5,8 g. Er schmolz unscharf bei 130—133° (klare Schmelze erst bei 145°) und bestand zur Hauptsache aus der Form A des 2,3-Diketo-cholestans.

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert. Für sämtliche Bestimmungen der optischen Drehungen wurde Chloroform als Lösungsmittel verwendet.

²⁾ Helv. 21, 866 (1938).

³⁾ Soc. 1938, 353.

Das Präparat ist für weitere Umsetzungen genügend rein. Eine Probe wurde zur Analyse dreimal aus Methanol umkrystallisiert (Smp. 135—137°) und eine Stunde bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = +75^{01}) \quad (c = 1,01 \text{ in Chloroform})$$

3,680 mg Subst. gaben 10,892 mg CO₂ und 3,680 mg H₂O

C₂₇H₄₄O₂ Ber. C 80,94 H 11,07%

Gef. „ 80,77 „ 11,19%

Enol-acetat A des 2,3-Diketo-cholestans (IV). 5 g Keto-enol (III) vom Smp. 130—133° wurden in 25 cm³ absolutem Pyridin gelöst und nach Zusatz von 10 cm³ Acetanhydrid 10 Minuten auf 100° erwärmt. Am folgenden Tag wurde wie üblich gearbeitet und das Rohprodukt einmal aus wässrigem Methanol umkrystallisiert. Man erhielt 4,5 g fast reines Keto-enol-acetat (IV), das nach Umkrystallisieren aus Eisessig bei 138—139° schmolz. Zur Analyse wurde erneut aus Methanol umkrystallisiert und 20 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = +96^0 \quad (c = 1,025 \text{ in Chloroform})$$

3,832 mg Subst. gaben 11,077 mg CO₂ und 3,611 mg H₂O

C₂₉H₄₆O₃ Ber. C 78,68 H 10,47%

Gef. „ 78,89 „ 10,54%

Die Verseifung des Keto-enol-acetats (IV) nach E. T. Stiller und O. Rosenheim (l. c.) gab das reine Keto-enol (III) vom Smp. 144—145°.

Δ³-2-Keto-cholesten-3-ol-tosylester (V).

2,4 g Keto-enol (III) wurden in 14 cm³ absolutem Pyridin gelöst, mit 1,8 g Tosylchlorid versetzt und 15 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurde mit Eis und Wasser das überschüssige Tosylchlorid zersetzt, der Tosylester in viel Äther aufgenommen und mit verdünnter Salzsäure, eiskalter Sodalösung und Wasser gewaschen. Der nach dem Eindampfen der ätherischen Lösung erhaltene Rückstand wog 2,9 g. Er wurde einmal aus Essigester-Methanol umkrystallisiert. Die Krystalle (2,5 g) schmolzen bei 160—162°. Eine Probe wurde durch Umkrystallisieren noch weiter gereinigt (Smp. 161—162°). Zur Analyse wurde 2 Stunden bei 65° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = +83^0 \quad (c = 1,02 \text{ in Chloroform})$$

3,601 mg Subst. gaben 9,707 mg CO₂ und 2,948 mg H₂O

C₃₄H₅₀O₄S Ber. C 73,60 H 9,08%

Gef. „ 73,55 „ 9,16%

Δ^{3,5}-Cholestadien-2-on (VI) aus (V).

500 mg Tosylester (V), 1 g wasserfreies Natriumjodid und 10 cm³ trockenes Aceton wurden im Einschlußrohr 17 Stunden auf 160° erhitzt. Als neutrales Reaktionsprodukt wurden 420 mg eines dunkelbraunen Öls isoliert. Dieses wurde mit 25 cm³ Alkohol und 4 g Zinkstaub versetzt und 4 Stunden gekocht. Die filtrierte Lösung wurde zur Trockne verdampft, der ölige Rückstand (320 mg) in 35 cm³ Petroläther gelöst und an 10 g Aluminiumoxyd adsorbiert. Benzol und Benzol mit Zusatz von 2% Äther eluierten 170 mg teilweise krystallisierte Produkte. Diese wurden durch Sublimation im Hochvakuum bei 180° von den öligen Begleitsubstanzen getrennt. Aus verdünntem Methanol krystallisierte das Sublimat (30 mg) in Nadeln vom Smp. 121,5—122,5°. Zur Analyse wurde 22 Stunden bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

¹⁾ Nach E. T. Stiller und O. Rosenheim, Soc. 1938, 353, zeigt das reine Keto-enol (III) eine spez. Drehung von +79,1°.

$$[\alpha]_D = -62^\circ \quad (c = 0,535 \text{ in Chloroform})$$

3,810 mg Subst. gaben 11,857 mg CO₂ und 3,804 mg H₂O

C ₂₇ H ₄₂ O	Ber. C 84,75	H 11,07%
Gef. „	84,93	„ 11,17%

Katalytische Hydrierung. 10 mg $\Delta^{3,5}$ -Cholestadienon-(2) wurden in 3 cm³ Eisessig gelöst und unter Zusatz von 10 mg Platinoxid hydriert. Nach 2 Stunden wurde vom Katalysator abfiltriert und mit 5 mg Chromtrioxyd in wenig Wasser versetzt. Das Oxydationsprodukt schmolz nach Umkrystallisieren und Sublimieren bei 127—128,5°. In der Mischprobe mit Cholestanon-(2) (VII) vom Smp. 130—131° wurde keine Schmelzpunktserniedrigung beobachtet.

Cholestanon-(2) (VII) aus Tosylester (V).

2,24 g Enol-tosylat (V) wurden in 200 cm³ Feinsprit suspendiert und in Gegenwart von 2 g Raney-Nickel während 20 Stunden bei ca. 70° hydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug 2,3 Mol. Die schwach grüne Lösung wurde durch wenig Aluminiumoxyd filtriert. Das Filtrat wurde in Äther aufgenommen, mit Soda und Wasser gewaschen und eingedampft. Der Rückstand (1,5 g) wurde in Chloroform-Eisessig gelöst und mit einer konzentrierten wässrigen Lösung von 400 mg Chromtrioxyd versetzt. Nach dem Stehen über Nacht wurde in viel Äther aufgenommen und die ätherische Lösung neutral gewaschen. Nach chromatographischer Reinigung wurden 1,3 g Krystalle vom Smp. 130,5—131,5° erhalten. Zur Analyse wurde aus Methanol umkrystallisiert und 4 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = +49^\circ \quad (c = 1,015 \text{ in Chloroform})$$

3,764 mg Subst. gaben 11,590 mg CO₂ und 4,084 mg H₂O

C ₂₇ H ₄₆ O	Ber. C 83,87	H 11,99%
Gef. „	84,01	„ 12,14%

Cholestanon-(2) zeigt in der Mischprobe mit Cholestanon-(3) eine starke Schmelzpunktserniedrigung.

Oxydation von Cholestanon-(2) (VII) zur Dicarbonsäure (VIII).

200 mg Cholestanon-(2) wurden in 15 cm³ 90-proz. Essigsäure warm gelöst, mit 130 mg Chromtrioxyd in 2,5 cm³ 90-proz. Essigsäure versetzt und die Mischung 2 Stunden auf 60° erhitzt. Zur Zerstörung der überschüssigen Chromsäure wurden 4 cm³ Methanol zugegeben und nochmals 15 Minuten erwärmt. Dann wurde mit verdünnter Schwefelsäure und Wasser versetzt und die ausgefallene Säure (VIII) in Äther aufgenommen. Sie wurde durch Behandlung mit Soda von neutralen Anteilen abgetrennt, dann dreimal aus verdünntem Eisessig umkrystallisiert und zur Analyse 20 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet. (Smp. 194—196°.)

3,790 mg Subst. gaben 10,334 mg CO₂ und 3,655 mg H₂O

C ₂₇ H ₄₈ O ₄	Ber. C 74,61	H 10,67%
Gef. „	74,41	„ 10,77%

Das Präparat erwies sich in der Mischprobe identisch mit der Dicarbonsäure von Windaus und Ubrig¹⁾. Auch der mit Diazomethan bereitete Dimethylester (IX) gab bei der Mischprobe mit einem Vergleichspräparat vom Smp. 59—60° keine Schmelzpunktserniedrigung.

2 β (?)-Oxy-cholestan (X) aus (VII).

100 mg Cholestanon-(2) (VII) wurden in 20 cm³ Eisessig gelöst und in Gegenwart von 20 mg Platinoxid hydriert. Nach 1 Stunde kam die Hydrierung zum Stillstand.

¹⁾ B. 47, 2384 (1914); vgl. A. 532, 66 (1937).

Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator wurde der Eisessig abgesaugt und der Rückstand bei 0,01 mm Hg sublimiert. Das einheitliche Sublimat schmolz bei 154—155°.

$$[\alpha]_D = +33^\circ \quad (c = 1,015 \text{ in Chloroform})$$

3,605 mg Subst. gaben 11,016 mg CO₂ und 4,012 mg H₂O

C₂₇H₄₈O Ber. C 83,43 H 12,45%

Gef. „ 83,39 „ 12,45%

Das 2β(?) -Oxy-cholestan ist mit Digitonin fällbar. Die Mischprobe mit 3β-Oxy-cholestan zeigt eine starke Erniedrigung des Schmelzpunktes.

Oxydation. 20 mg Oxy-cholestanol (X) wurden in üblicher Weise mit Chromsäure zu Cholestanon-(2) vom Smp. 129,5—130° oxydiert.

2α(?) -Oxy-cholestan (XI) aus (VII).

150 mg Cholestanon-(2) (VII) wurden in 40 cm³ Alkohol gelöst und portionenweise 2 g Natrium zugegeben. Nach beendeter Reaktion wurde das Alkali mit Säure abgestumpft, die Lösung mit Äther ausgeschüttelt und die gewaschene ätherische Lösung eingedampft. Das durch mehrmaliges Sublimieren und Umkrystallisieren gereinigte 2α(?) -Oxy-cholestan schmolz bei 178 bis 180°. Zur Analyse wurde bei 170° im Hochvakuum sublimiert.

$$[\alpha]_D = +36^\circ \quad (c = 0,21 \text{ in Chloroform})$$

3,658 mg Subst. gaben 11,199 mg CO₂ und 4,088 mg H₂O

C₂₇H₄₈O Ber. C 83,43 H 12,45%

Gef. „ 83,54 „ 12,51%

Mit Digitonin entstand unter den gleichen Bedingungen wie beim 2β(?) -Oxy-cholestan keine Fällung. Bei der Mischprobe mit 3α-Oxy-cholestan wurde eine starke Erniedrigung des Schmelzpunktes beobachtet.

Oxydation. 50 mg 2α(?) -Oxy-cholestan wurden mit Chromsäure bei Zimmertemperatur oxydiert, wobei man sofort reines Cholestanon-(2) vom Smp. 130—131° erhielt.

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

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