

86. Über Steroide und Sexualhormone.

(96. Mitteilung¹))

Über Umwandlungsprodukte des 2-Acetoxy-cholestanons-(3)

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

(29. III. 44.)

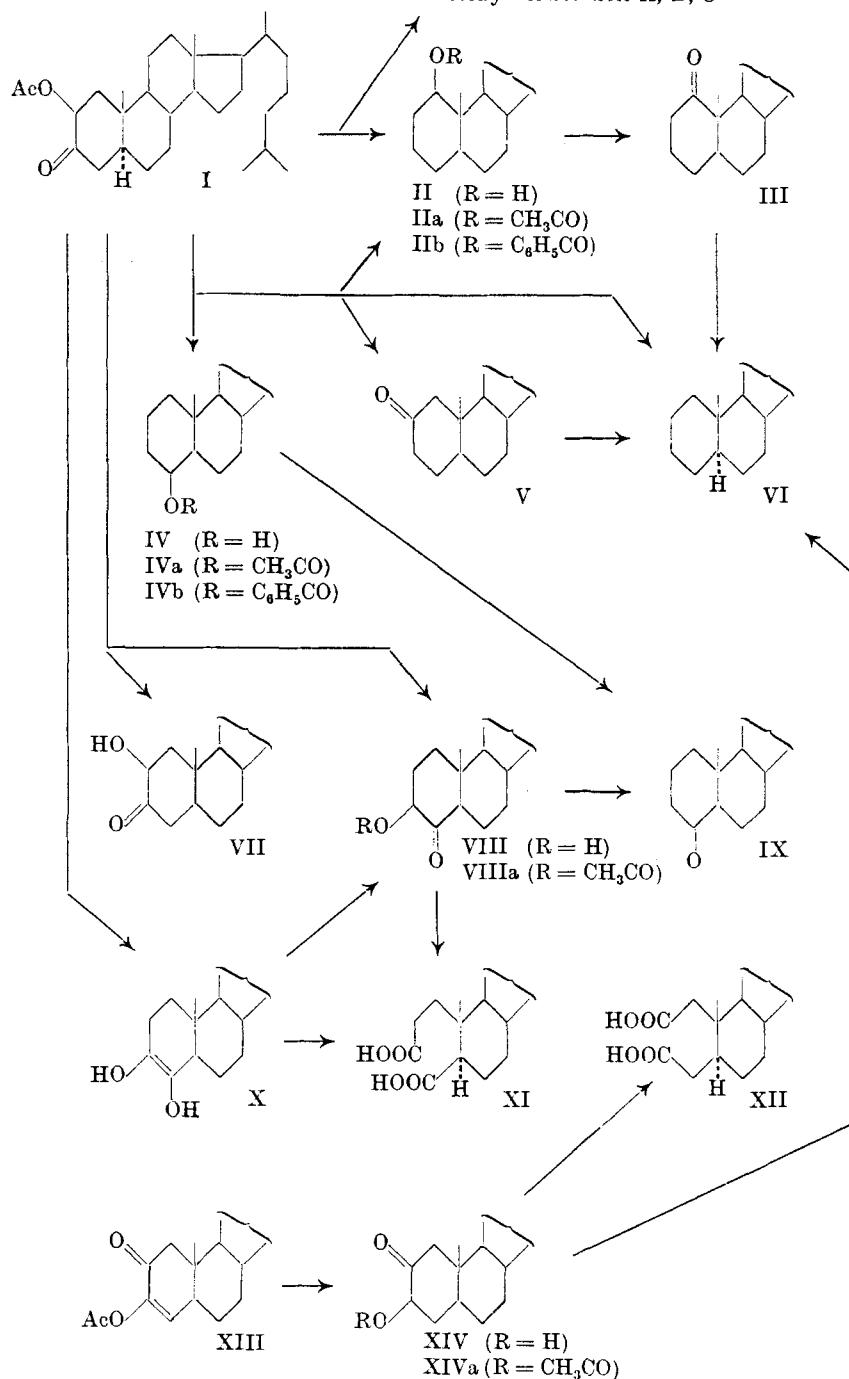
Im Zusammenhang mit der vor kurzem¹) beschriebenen Herstellung des Cholestanons-(2) und der beiden 2-Oxy-cholestane wurden verschiedene Umsetzungen am 2-Acetoxy-cholestanon-(3) (I)²) durchgeführt. Dabei wurde die Beobachtung gemacht, dass dieses α -Acetoxy-keton, sowie das entsprechende α -Oxy-keton außerordentlich labile Verbindungen sind, die offenbar eine Anzahl recht unerwarteter Umlagerungen eingehen können. So entstehen schon bei der katalytischen Hydrierung von 2-Acetoxy-cholestanon-(3) (I) mit Platin und zwar sowohl in saurer wie auch in neutraler Lösung kompliziert zusammengesetzte Gemische zahlreicher Hydrierungsprodukte. Wir isolierten daraus durch mehrfache Anwendung der chromatographischen Reinigungsmethode in geringer Ausbeute ein Acetat der Bruttoformel $C_{29}H_{50}O_2$. Der aus dem Acetat durch alkalische Verseifung hergestellte Alkohol gab bei der Oxydation mit Chromsäure ein bei $120-120,5^\circ$ schmelzendes Keton ($[\alpha]_D = +41^\circ$), welches sich durch Reduktion nach *Wolff-Kishner* leicht in Cholestan (VI) überführen liess. Das neue Keton ist mit keinem der bekannten Cholestanone identisch. Da es sich demnach nicht um 2-, 3-, 4-, 6- oder 7-Keto-cholestan handeln kann, dürfte demselben die Konstitution des noch unbekannten Cholestanons-(1) (III) zukommen. Das aus den Hydrierungsprodukten isolierte Acetat und der zugrunde liegende Alkohol sind demnach als Cholestanol-(1)-acetat (IIa), bzw. Cholestanol-(1) (II) zu bezeichnen. Das Vorkommen von Cholestanol-(1)-acetat in den Hydrierungsprodukten von 2-Acetoxy-cholestanon-(3) (I) ist überraschend, da eine Umwandlung von 2,3-disubstituierten Steroiden unter Wanderung des einen Substituenten in die Stellung 1 bisher noch nicht beobachtet wurde.

Aus den Hydrierungsprodukten isolierten wir ferner 3 krystallisierte Verbindungen, die alle dieselbe Bruttoformel $C_{29}H_{48}O_3$ aufwiesen und als Monoacetate von Diolen $C_{27}H_{46}O_2$ anzusprechen sind. Wir beschreiben sie vorläufig als Acetoxy-cholestanole A, B und C, obwohl ihre Zugehörigkeit zur Cholestan-Reihe noch nicht bewiesen ist. Vom Acetoxy-cholestanol A, welches bis zu 20 % der Hydrierungsprodukte ausmacht, wurden noch das Di-acetat, Acetat-benzoat und

¹) 95. Mitt. Helv. **27**, 524 (1944).

²) L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und R. Aeschbacher, Helv. **21**, 866 (1938).

Acetoxy-cholestanole A, B, C



Acetat-tosylat hergestellt. Bei der Oxydation mit Chromsäure gab das Acetoxy-cholestanol A das um 2 Wasserstoffatome ärmere Acetoxy-cholestanon A, welches nicht mit dem als Ausgangsmaterial verwendeten 2-Acetoxy-cholestanon-(3) (Smp. 148–149°) identisch ist. Wir haben diese Verbindungen, ebenso wie die beiden Acetoxy-cholestanole B und C, nicht weiter untersucht.

Schliesslich konnten wir aus den Hydrierungsprodukten in etwa 20-proz. Ausbeute eine bei 196°—197° schmelzende Dioxy-Verbindung isolieren, die möglicherweise mit dem von *Marker* und *Plambeck*¹⁾ beschriebenen Cholestandiol-(2,3) (Smp. 195–197°) identisch ist. Daneben wurden auch höherschmelzende Diol-Gemische erhalten.

Ebenfalls uneinheitlich verlief die Reduktion von 2-Acetoxy-cholestanon-(3) (I) nach *Wolff-Kishner*. Die Reduktionsprodukte bestanden hier etwa zu 50 % aus Cholestan (VI). Daneben wurde wenig Cholestanol-(1) (II) und Cholestanol-(4) (IV) gefunden. Die Anwesenheit eines Cholestanols-(2) ist ebenfalls gesichert, da aus unscharf bei 172–176° schmelzenden Krystallisaten nach der Oxydation mit Chromsäure Cholestanon-(2) (V) erhalten wurde. Cholestanol-(2) ist die bei normalem Verlauf der Reduktion erwartete Verbindung. Eine der Entstehung von Cholestanol-(4) (IV) ähnliche Umlagerung ist bei der Pyridinium-Verbindung von 2-Brom-cholestanon-(3)²⁾ und beim 2,2-Dibrom-cholestanon-(3)³⁾ nachgewiesen worden. Es erscheint in diesem Zusammenhange nicht ausgeschlossen, dass auch unter den oben erwähnten drei Acetoxy-cholestanolen A, B und C sich in Stellung 4 substituierte Derivate der Cholestanol-Reihe befinden.

Umlagerungen treten auch bei der alkalischen Verseifung des 2-Acetoxy-cholestanons-(3) sehr leicht ein, was aus früheren Arbeiten²⁾⁴⁾ nicht ersichtlich ist. Bei der Behandlung des Acetoxyketons (I) mit Kaliumcarbonat entstand das bereits beschriebene²⁾⁴⁾ 2-Oxy-cholestanon-(3) (VII) nur in mässiger Ausbeute. Daneben bildeten sich grössere Mengen eines damit isomeren Oxy-ketons (Smp. 173–175°), dem auf Grund seiner Überführung in die Dihydro-Dielsäure (XI)⁵⁾ die Struktur eines 3-Oxy-cholestanons-(4) (VIII) bzw. 4-Oxy-cholestanons-(3) zukommen muss. Die dem isomeren Oxy-keton vorläufig zugewiesene Formel (VIII) ist inbezug auf die gegenseitige Anordnung von Oxy- und Keto-Gruppe nicht gesichert. Für die angenommene Struktur (VIII) spricht die Umwandlung des Oxy-ketons in Cholestanon-(4) (IX), welche beim Behandeln von (VIII) mit Bromwasserstoff-Eisessig und nachfolgenden Entbromen mit Zink in Eisessig stattfindet.

¹⁾ Am. Soc. **61**, 1332 (1939).

²⁾ L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und R. Aeschbacher, Helv. **21**, 866 (1938).

³⁾ Vgl. H. H. Inhoffen und G. Zühlendorff, B. **76**, 233 (1943) und frühere Mitt.

⁴⁾ H. H. Inhoffen und Huang-Minlon, B. **71**, 1720 (1938); vgl. dazu H. H. Inhoffen, B. **70**, 1695 (1937).

⁵⁾ A. Windaus, B. **52**, 170 (1919); O. Diels und E. Abderhalden, B. **37**, 3092 (1904).

Bei der Verseifung des Acetoxy-ketons (I) (Smp. 148,5—149,5°) mit Kalilauge fanden wir als einziges fassbares Produkt ein Isomeres (Smp. 125,5—127°) des Oxy-ketons (VIII). Mit Tetranitromethan zeigt diese Verbindung (X) im Gegensatz zum Oxy-keton (VIII) eine Gelbfärbung. Aus beiden Isomeren entstand mit Acetanhydrid in Pyridin das gleiche, gegen Tetranitromethan gesättigte Monoacetat (VIIIa)¹⁾. Auch werden beide durch alkalisches Perhydrol unter Öffnung des Ringes A zur Dihydro-Diels-säure²⁾ (XI) oxydiert. Im Isomeren vom Smp. 125,5—127° liegt also vermutlich das Endiol (X) oder das Δ^2 - bzw. Δ^4 -Cholestandiol-(3,4) vor.

Aus dem Δ^3 -3-Acetoxy-cholestenon-(2) (XIII)³⁾ wurde durch katalytische Hydrierung mit *Raney*-Nickel in Alkohol ein weiteres α -Acetoxy-keton, das 3-Acetoxy-cholestanon-(2) (XIVa) erhalten. Dieses ergab bei der Behandlung mit Alkali und Wasserstoffperoxyd wie erwartet die von *Windaus* und *Ubrig*⁴⁾ beschriebene Dicarbon-säure (XII). Bei der Reduktion nach *Wolff-Kishner* entstand aus dem Acetoxy-keton (XIVa) in guter Ausbeute ausschliesslich Cholestan. Das aus dem Acetoxy-keton (XIVa) durch alkalische Verseifung erhaltenen Oxy-keton (XIV) wird mit Vorteil über das schwerlösliche Digitonid gereinigt. Auf Grund der Fällbarkeit mit Digitonin dürfte das 3-Oxy-cholestanon-(2) (XIV) der 3 β -Oxy-Reihe angehören.

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

Experimenteller Teil⁵⁾.

A. Katalytische Hydrierungen von 2-Acetoxy-cholestanon-(3) (I).

1. Ansatz. 4,4 g 2-Acetoxy-cholestanon-(3)⁶⁾ wurden in 350 cm³ Eisessig gelöst und nach Zugabe von 700 mg Platinoxyd unter Wasserstoff geschüttelt. Nach 1 Stunde waren 420 cm³ Wasserstoff aufgenommen⁷⁾ (Ber. 400 cm³ für 1 Mol H₂). Zur Aufarbeitung wurde vom Platin abfiltriert, das Filtrat mit viel Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit 2-n. Soda und Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers blieben 4,12 g einer teilweise krystallisierten Substanz zurück. Durch mehrfache chromatographische Reinigung an Aluminiumoxyd (Aktivität I) wurden daraus 170 mg⁸⁾ Cholestanol-(1)-acetat

¹⁾ Die Formel (VIIIa) ist mit denselben Unsicherheiten behaftet, wie Formel (VIII). Aus dem Endiol entstand das Acetat unter den gewählten Bedingungen nur in schlechter Ausbeute.

²⁾ *A. Windaus*, B. **52**, 170 (1919); *O. Diels* und *E. Abderhalden*, B. **37**, 3092 (1904).

³⁾ Vgl. *Helv.* **27**, 524 (1944); *E. T. Stiller* und *O. Rosenheim*, *Soc.* **1938**, 353.

⁴⁾ B. **47**, 2384 (1914).

⁵⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert. Für sämtliche Bestimmungen der optischen Drehungen wurde Chloroform als Lösungsmittel verwendet.

⁶⁾ *Helv.* **21**, 871 (1938). Das chromatographisch gereinigte Präparat schmolz bei 148,5—149,5°. $[\alpha]_D = +27^\circ$ (c = 0,997 in Chloroform).

⁷⁾ Wurde die Hydrierung nach der Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff nicht abgebrochen, so kam sie erst nach 24 Stunden bei einer Gesamtaufnahme von 1,5 Mol H₂ zum Stillstand.

⁸⁾ Aus den vollständig hydrierten Ansätzen konnte bis zur dreifachen Menge Cholestanol-(1)-acetat isoliert werden.

(IIa) vom Smp. 79—80° erhalten. Das Präparat wurde aus Methanol umkristallisiert (Smp. 80—81°) und zur Analyse 5 Stunden bei 60° im Luftstrom getrocknet.

$$[\alpha]_D = +9,5^\circ \quad (c = 1,99 \text{ in Chloroform})$$

$$\begin{array}{ll} 3,792 \text{ mg Subst. gaben } 11,199 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 3,974 \text{ mg H}_2\text{O} \\ \text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_3 \quad \text{Ber. C } 80,78 \quad \text{H } 11,70\% \\ \text{Gef. } , , 80,60 \quad , , 11,73\% \end{array}$$

Die Mischprobe mit Cholestan zeigte eine starke Schmelzpunktterniedrigung.

Äther-Chloroform 1:1 eluierten aus dem Aluminiumoxyd 380 mg¹⁾ Acetoxy-cholestanol A, welches nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 168—169° schmolz. Das Analysenpräparat wurde 14 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = +41^\circ \quad (c = 1,04 \text{ in Chloroform})$$

$$\begin{array}{ll} 3,760 \text{ mg Subst. gaben } 10,727 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 3,764 \text{ mg H}_2\text{O} \\ \text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_3 \quad \text{Ber. C } 77,97 \quad \text{H } 11,28\% \\ \text{Gef. } , , 77,86 \quad , , 11,20\% \end{array}$$

Die aus dem Chromatogramm mit Chloroform eluierten Öle (820 mg) wurden 15 Minuten mit 30 cm³ 0,07-n. methanolischer Kalilauge gekocht. Zur Analyse wurden die verseiften Anteile aus Essigester-Methanol umkristallisiert und bei 190° im Hochvakuum sublimiert. Das sublimierte Cholestan-diol schmolz bei 196—197°.

$$\begin{array}{ll} 3,672 \text{ mg Subst. gaben } 10,794 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 3,915 \text{ mg H}_2\text{O} \\ \text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}_2 \quad \text{Ber. C } 80,14 \quad \text{H } 11,96\% \\ \text{Gef. } , , 80,22 \quad , , 11,93\% \end{array}$$

Die Methanol-Eluate (310 mg) schmolzen unscharf bei 200°. Sie wurden 35 Minuten mit 0,03-n. methanolischer Kalilauge gekocht. Das aus Essigester-Methanol umkristallisierte und bei 195° (0,01 mm Hg) sublimierte Analysenpräparat schmolz bei 213—218° (sintern ab 200°); es besteht aus einem Gemisch verschiedener Cholestan-diole.

$$\begin{array}{ll} 3,750 \text{ mg Subst. gaben } 11,010 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 4,013 \text{ mg H}_2\text{O} \\ \text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}_2 \quad \text{Ber. C } 80,14 \quad \text{H } 11,96\% \\ \text{Gef. } , , 80,12 \quad , , 11,97\% \end{array}$$

2. Ansatz. 1 g 2-Acetoxy-cholestanon-(3) wurden in 50 cm³ Eisessig gelöst und nach Zugabe von 150 mg Platinoxyd 4 Stunden bei 120° und 170 Atm. hydriert. Aus den Hydrierungsprodukten konnten neben wenig Diacetoxy-cholestan A (siehe unten) 200 mg Acetoxy-cholestanol B isoliert werden. Das Präparat schmolz nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 182,5—183,5°. Zur Analyse wurde es 20 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$$\begin{array}{ll} 3,717 \text{ mg Subst. gaben } 10,624 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 3,725 \text{ mg H}_2\text{O} \\ \text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_3 \quad \text{Ber. C } 77,97 \quad \text{H } 11,28\% \\ \text{Gef. } , , 78,00 \quad , , 11,21\% \end{array}$$

3. Ansatz. 500 mg 2-Acetoxy-cholestanon-(3) wurden in 20 cm³ Feinsprit und 15 cm³ Äther gelöst und nach Zugabe von Platin aus 100 mg Platinoxyd hydriert. Nach 1 Stunde war die Hydrierung beendet. Aus den Hydrierungsprodukten wurden 200 mg Acetoxy-cholestanol C isoliert. Es kristallisierte aus Methanol in Platten vom Smp. 174—176°. Das Analysenpräparat wurde 20 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$$\begin{array}{ll} 3,753 \text{ mg Subst. gaben } 10,696 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 3,744 \text{ mg H}_2\text{O} \\ \text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_3 \quad \text{Ber. C } 77,97 \quad \text{H } 11,28\% \\ \text{Gef. } , , 77,78 \quad , , 11,16\% \end{array}$$

Cholestanol-(1) (II).

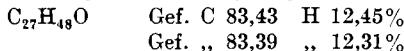
70 mg Cholestanol-(1)-acetat (IIa) vom Smp. 79—80° wurden mit 5 cm³ 0,1-n. methanolischer Kalilauge 1 Stunde gekocht. Nach Zugabe von Wasser wurde das Methanol

¹⁾ In weiteren Ansätzen wurde bis zur dreifachen Menge Acetoxy-cholestanol A erhalten.

im Vakuum abgesaugt, das Cholestanol-(1) in Äther aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Nach mehrmaligem Krystallisieren aus Methanol schmolz das Präparat bei 165,5—166°. Zur Analyse wurde es 8 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$[\alpha]_D = +14^\circ$ (c = 2.03 in Chloroform)

2,710 mg Subst. gaben 8,281 mg CO_2 und 2,981 mg H_2O



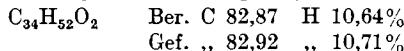
Cholestanol-(1) gibt mit Digitonin keine Fällung.

Acetylierung. Cholestanol-(1) wurde in Pyridin mit Acetanhydrid behandelt. Das Acetat krystallisierte aus Methanol in Nadeln. Es war nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung identisch mit dem vorne beschriebenen Cholestanol-(1)-acetat.

Benzoat (IIb). 50 mg Cholestanol-(1) wurden in 1 cm³ Pyridin gelöst und mit 50 mg Benzoylchlorid versetzt. Nach 15 Stunden wurde aufgearbeitet. Aus Methanol krystallisierte das Cholestanol-(1)-benzoat in Blättchen vom Smp. 107–108°, die zur Analyse 22 Stunden bei 50° im Hochvakuum getrocknet wurden.

$[\alpha]_D = +0,2^0$ (c = 1,09 in Chloroform)

3,759 mg Subst. gaben 11,422 mg CO_2 und 3,597 mg H_2O

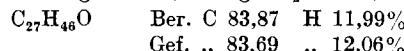


Cholestanon-(1) (III).

200 mg Cholestanol-(1) wurden in 2,5 cm³ Chloroform und 20 cm³ Eisessig gelöst und mit 52 mg Chromtrioxyd in 1,5 cm³ Wasser versetzt. Nach 15 Stunden wurde aufgearbeitet. Das aus Methanol umkristallisierte Keton (195 mg) schmolz bei 120–120,5°. Zur Analyse wurde es bei 155° im Hochvakuum sublimiert.

$[\alpha]_D = +41^\circ$ (c = 1.02 in Chloroform)

3,722 mg Subst. gaben 11,414 mg CO₂ und 4,010 mg H₂O



Reduktion zu Cholestan (VI). 90 mg Cholestanon-(1) wurden mit 3 cm³ Amylalkohol und 150 mg Hydrazinhydrat 2 Stunden gekocht und dann zu einer Natrium-alkoholat-Lösung aus 120 mg Natrium und 3 cm³ Amylalkohol gegeben. Das Gemisch wurde im Rohr 8 Stunden auf 190° erwärmt und dann im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Petroläther aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und durch Aluminiumoxyd filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand krystallisierte aus Essigester-Methanol in grossen Platten vom Smp. 79–80°. Die Mischprobe mit Cholestan anderer Herkunft gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

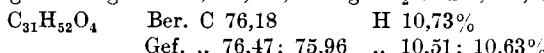
$[\alpha]_D = +25^\circ$ (c = 1.03 in Chloroform)

Diacetoxy-cholestan A.

50 mg Acetoxy-cholestanol A vom Smp. 168–169° ($[\alpha]_D = +41^\circ$) wurden in 1,5 cm³ Pyridin gelöst, mit 100 mg Acetanhydrid versetzt und 1 Stunde auf 100° erwärmt. Dann wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Petroläther-Benzol 1:1 aufgenommen und durch wenig Aluminiumoxyd filtriert. Aus verdünntem Aceton und aus Methanol wurde das Diacetoxy-cholestan A in Krystallen vom Smp. 161–162° erhalten. Das Analysenpräparat wurde 8 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$[\alpha]_D = +33^\circ$ (c = 0,97 in Chloroform)

3,760; 3,607 mg Subst. gaben 10,537; 10,040 mg CO₂ und 3,530; 3,428 mg H₂O.



Acetoxy-cholestanol-A-benzoat. Das analog dem Cholestanol-(1)-benzoat hergestellte Derivat schmolz bei 180—182°. Das Analysenpräparat wurde 8 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,740 mg Subst. gaben 10,737 mg CO₂ und 3,268 mg H₂O

C₃₆H₅₄O₄ Ber. C 78,50 H 9,88%

Gef. „ 78,35 „ 9,78%

Acetoxy-cholestanol-A-tosylester. 110 mg Acetoxy-cholestanol A, 2 cm³ Pyridin und 52 mg Tosylchlorid wurden zusammengegeben. Nach 15 Stunden wurde mit Wasser versetzt, der Tosylester in Äther aufgenommen und mit 2-n. Salzsäure, 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschen. Der chromatographisch gereinigte Tosylester krystallisierte aus Petroläther in Körnern vom Smp. 146,5—147,5°. Das Analysenpräparat wurde 8 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,688 mg Subst. gaben 9,737 mg CO₂ und 3,076 mg H₂O

C₃₆H₅₆O₅S Ber. C 71,96 H 9,39%

Gef. „ 72,05 „ 9,33%

Acetoxy-cholestanon A.

200 mg Acetoxy-cholestanol A wurden in 5 cm³ Chloroform und 40 cm³ Eisessig gelöst und mit 45 mg Chromtrioxyd in wenig Wasser versetzt. Nach dem Stehen über Nacht wurde aufgearbeitet. Das Acetoxy-keton krystallisierte aus Methanol in Nadeln vom Smp. 145—146°. Das Analysenpräparat wurde 14 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

[α]_D = +1° (c = 1,09 in Chloroform)

3,754 mg Subst. gaben 10,793 mg CO₂ und 3,683 mg H₂O

C₂₉H₄₈O₃ Ber. C 78,32 H 10,88%

Gef. „ 78,46 „ 10,98%

Das Acetoxy-cholestanon A gab mit 2-Acetoxy-cholestanon-(3) bei der Mischprobe eine starke Schmelzpunktserniedrigung.

B. Reduktion von 2-Acetoxy-cholestanon-(3) (I) nach *Wolf-Kishner*¹⁾.

1 g 2-Acetoxy-cholestanon-(3) wurde mit 25 cm³ Amylalkohol und 1,5 g Hydrazinhydrat 2 Stunden gekocht und dann zu einer Alkoholat-Lösung aus 1,2 g Natrium und 15 cm³ Amylalkohol gegeben. Verschiedene solche Ansätze wurden im Rohr 6—15 Stunden auf 180—200° erhitzt. Nach dem Abdampfen des Amylalkohols im Vakuum wurde in Äther und Wasser aufgenommen. Die schwer löslichen Anteile²⁾ wurden dann durch Filtration entfernt. Die ätherische Lösung wurde mit 2-n. Salzsäure, 2-n. Soda und Wasser gewaschen. Nach dem Abdampfen des Äthers blieben als Rückstand 780 mg gelbliches Öl, welches mehrmals an Aluminiumoxyd *Merck* (standardisiert nach *Brockmann*)

¹⁾ Die Reduktion von 2-Acetoxy-cholestanon-(3) nach *Clemmensen* gab ausschliesslich Cholestan.

²⁾ Aus den schwerlöslichen Anteilen verschiedener Ansätze konnten durch chromatographische Trennung 2 Ketazine isoliert werden. Azin A schmolz bei 235—242° (u. Zers.). Es wurde zur Analyse 6 Stunden bei 120° im Hochvakuum getrocknet.

3,654 mg Subst. gaben 11,291 mg CO₂ und 3,927 mg H₂O

4,009 mg Subst. gaben 0,134 cm³ N₂ (15°, 727 mm)

C₅₄H₉₂N₂ Ber. C 84,30 H 12,05 N 3,64%

Gef. „ 84,33 „ 12,03 „ 3,79%

Azin B schmolz bei 200—210° (u. Zers.). Zur Analyse wurde 15 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,773 mg Subst. gaben 11,669 mg CO₂ und 4,010 mg H₂O

5,628 mg Subst. gaben 0,192 cm³ N₂ (14°, 727 mm)

C₅₄H₉₂N₂ Ber. C 84,30 H 12,05 N 3,64%

Gef. „ 84,40 „ 11,89 „ 3,88%

chromatographiert wurde. Petroläther-Benzol eluierten 320 mg Cholestan (VI). Mit Benzol-Äther 4:1 wurden zunächst 180 mg Cholestanol-(4)¹⁾ vom Smp. 189,5—190° und beim weiteren Auswaschen noch 90 mg Cholestanol-(1) (II) vom Smp. 165—166° aus dem Aluminiumoxyd abgelöst. Die Eluate mit Äther-Aceton 9:1 wogen 250 mg (Smp. 172—176°). Sie wurden in 50 cm³ Chloroform-Eisessig 1:9 gelöst und mit einer Lösung von 65 mg Chromtrioxyd in 6 cm³ 80-proz. Essigsäure 15 Stunden stehen gelassen. Aus den Oxydationsprodukten konnten durch Chromatographieren 32 mg reines Cholestanon-(2) (V) abgetrennt werden.

Cholestanol-(4)-acetat (IVa). Das aus Cholestanol-(4) mit Pyridin und Acetanhydrid bei Zimmertemperatur hergestellte Acetat krystallisierte aus Methanol in langen Nadeln vom Smp. 112,5—113°. Es wurde zur Analyse im Hochvakuum sublimiert.

$$[\alpha]_D = +16^\circ \quad (c = 1,02 \text{ in Chloroform})$$

3,623 mg Subst. gaben 10,719 mg CO₂ und 3,792 mg H₂O

C₂₉H₅₀O₂ Ber. C 80,78 H 11,70%
Gef. „, 80,74 „, 11,71% „

Cholestanol-(4)-benzoat (IVb) — aus Cholestanol-(4) in Pyridin mit Benzoylchlorid hergestellt — krystallisierte aus Methanol in Blättchen vom Smp. 117,5—118°. Das Analysenpräparat wurde 22 Stunden bei 50° und 0,01 mm getrocknet.

3,730 mg Subst. gaben 11,333 mg CO₂ und 3,529 mg H₂O

C₃₄H₅₂O₂ Ber. C 82,87 H 10,64%
Gef. „, 82,92 „, 10,59% „

Cholestanon-(4) (IX). Aus Cholestanol-(4) durch Oxydation mit Chromsäure in Eisessig hergestellt und zur Analyse bei 145° im Hochvakuum sublimiert. (Smp. 99° bis 99,5°).

$$[\alpha]_D = +29,5^\circ \quad (c = 2,01 \text{ in Chloroform})$$

3,730 mg Subst. gaben 11,446 mg CO₂ und 3,988 mg H₂O

C₂₇H₄₆O Ber. C 83,87 H 11,99%
Gef. „, 83,74 „, 11,96% „

Reduktion von Cholestanon-(2) (V) zu Cholestan (VI).

22 mg Cholestanon-(2) wurden mit 5 Tropfen Hydrazinhydrat und 2 cm³ Amylalkohol 2 Stunden gekocht. Das Gemisch wurde zu einer Alkoholat-Lösung aus 30 mg Natrium und 1 cm³ Amylalkohol gegeben und im Rohr 10 Stunden auf 190° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde in Petroläther aufgenommen und die Lösung durch 1 g Aluminiumoxyd filtriert. Das eingedampfte Filtrat gab Krystalle vom Smp. 79° bis 80° (aus Essigester-Methanol). Sie waren nach der Mischprobe identisch mit Cholestan anderer Herkunft.

C. Einwirkung von Alkali auf 2-Acetoxy-cholestanon-(3) (I).

Verseifung mit Kalilauge.

Δ^3 -Cholesten-diol-(3,4) (X). 5 g 2-Acetoxy-cholestanon-(3) wurden in 750 cm³ Alkohol suspendiert, mit 12 cm³ 1-n. methanolischer Kalilauge versetzt und kurz auf 40° erwärmt. Die Suspension ging bald in Lösung. Nach 20 Stunden wurde mit verdünnter Salzsäure neutralisiert und der Alkohol im Vakuum abgesaugt. Nun wurde in Äther und Wasser aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers blieb ein gelbliches Öl (4,3 g), welches teilweise krystallisierte. Die abgetrennten Krystalle schmolzen nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 125,5—127°. Mit Tetranitromethan gab das Cholesten-diol-(3,4) eine starke Gelbfärbung. Das Analysenpräparat wurde 8 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

¹⁾ Das Produkt war identisch mit einem nach *Tschesche* und *Hagedorn*, B. 68, 2251 (1935), hergestellten Cholestanol-(4). Für das zu Vergleichszwecken ebenfalls hergestellte 4-epi-Cholestanol fanden wir einen Schmelzpunkt von 135—136° (Lit. Smp. 132°).

$[\alpha]_D = +35^\circ$ (c = 1,02 in Chloroform)

3,814 mg Subst. gaben 11,249 mg CO_2 und 3,902 mg H_2O
 $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_2$ Ber. C 80,54 H 11,52%
Gef. , 80,49 , 11,45%

Die Mischprobe mit 2-Oxy-cholestanon-(3) (VII) (Smp. 126—128°) schmolz bei 114—120°.

Acetylierung. 300 mg Endiol wurden mit 5 cm^3 Pyridin und 1 cm^3 Acetanhydrid versetzt, 15 Stunden bei 20° stehen gelassen und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (300 mg) schmolz bei 102—112°. Er war gegen Tetranitromethan gesättigt. Bei der chromatographischen Reinigung konnten daraus 40 mg Krystalle vom Smp. 142° bis 143° erhalten werden. Das aus Methanol umkristallisierte Präparat schmolz bei 143,5—144,5°. Es war nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung identisch mit 3-Acetoxy-cholestanon-(4). Die Mischproben mit 2-Acetoxy-cholestanon-(3) (I) und mit 3-Acetoxy-cholestanon-(2) (XIVa) zeigten starke Schmelzpunktserniedrigungen.

Oxydation des Endiols (X) mit Perhydrol. 15 mg Δ^3 -Cholestendiol-(3,4) wurden in 4 cm^3 Alkohol gelöst und nach Zugabe von 0,5 cm^3 2-n. Natronlauge und 0,5 cm^3 Perhydrol 45 Minuten auf 100° erwärmt. Dann wurde mit Wasser verdünnt, mit Äther ausgeschüttelt und die ätherische Lösung mit 2-n. Soda gewaschen. Die aus der Sodalösung isolierten sauren Anteile wurden aus Eisessig in glasklaren Krystallen vom Smp. 248—250° erhalten. Die Mischprobe mit Dihydro-Diels-säure (XI) anderer Herkunft gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Auch die aus beiden Säuren mit Diazomethan bereiteten Dimethylester (Smp. 124—125°) erwiesen sich in der Mischprobe als identisch.

Verseifung mit Kaliumcarbonat.

3-Oxy-cholestanon-(4) (VIII). 2 g 2-Acetoxy-cholestanon-(3) wurden in 50 cm^3 Benzol gelöst und zu einer frisch bereiteten Lösung von 312 mg Kaliumcarbonat in 5 cm^3 Wasser und 80 cm^3 Methanol zugegeben. Nach 24 Stunden wurde mit Wasser verdünnt, mit 2-n. Schwefelsäure angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit eiskalter Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus dem teilweise krystallisierten Rückstand konnten 590 mg Krystalle von 3-Oxy-cholestanon-(4) gewonnen werden, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol im evakuierten Röhrchen bei 173—175° (sintern ab 171°) schmolzen. Das Analysenpräparat (350 mg) gab mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung. Es wurde 7 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

$[\alpha]_D = +14,5^\circ$ (c = 1,00 in Chloroform)

3,799 mg Subst. gaben 11,166 mg CO_2 und 3,910 mg H_2O
 $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_2$ Ber. C 80,54 H 11,52%
Gef. , 80,21 , 11,52%

Aus den Mutterlaugen schieden sich nach 4 Tagen bei —10° erneut Krystalle ab. Sie schmolzen nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 125—128°. Mit Tetranitromethan gaben sie keine Gelbfärbung. Das Analysenpräparat (140 mg) wurde 14 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

$[\alpha]_D = +38^\circ$ (c = 1,01 in Chloroform)

3,865 mg Subst. gaben 11,429 mg CO_2 und 4,011 mg H_2O
 $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_2$ Ber. C 80,54 H 11,52%
Gef. , 80,70 , 11,61%

Die Substanz ist nach Schmelzpunkt und Mischprobe identisch mit 2-Oxy-cholestanon-(3) (VII).

3-Acetoxy-cholestanon-(4) (VIIIa). Das aus 3-Oxy-cholestanon-(4) mit Pyridin und Acetanhydrid in der Kälte hergestellte Acetoxy-keton schmolz nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 143,5—144,5°. Das Analysenpräparat wurde 15 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = -7,5^0 \quad (c = 1,00 \text{ in Chloroform})$$

3,637 mg Subst. gaben 10,446 mg CO₂ und 3,566 mg H₂O
C₂₉H₄₈O₃ Ber. C 78,32 H 10,88%
Gef. „ 78,38 „ 10,97%

2-Acetoxy-cholestanon-(3) (I). 100 mg 2-Oxy-cholestanon-(3) wurden in Pyridin-Acetanhydrid 30 Minuten auf 100° erwärmt. Das Acetoxy-keton schmolz nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 147–148°. Es war nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung identisch mit 2-Acetoxy-cholestan-(3) anderer Herkunft¹⁾.

Oxydation von 3-Oxy-cholestanon-(4) (VIII) mit Perhydrol. Die mit alkalischem Perhydrol wie oben beschrieben ausgeführte Oxydation gab Dihydro-Diels-säure (XI). Die Identität wurde durch die Mischprobe der Säuren wie der daraus hergestellte Dimethylester sichergestellt.

Cholestanon-(4) (IX) aus 3-Oxy-cholestanon-(4) (VIII).

100 mg 3-Oxy-cholestanon-(4) wurden in 1 cm³ Chloroform gelöst, 10 cm³ 33-proz. Bromwasserstoff-Eisessig zugegeben und 5 Minuten auf 100° erwärmt. Nach 15 Stunden Stehen bei Zimmertemperatur wurde in eiskalte 2-n. Soda gegossen und mit Äther ausgeschüttelt. Beim Eindampfen der ätherischen Lösung bleiben 130 mg nicht krystallisierbares halogenhaltiges Öl zurück. Dieses wurde in 10 cm³ Eisessig gelöst und mit 1 g Zinkstaub 30 Minuten auf 100° erwärmt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Chromsäure in Eisessig einige Stunden bei 20° stehen gelassen. Die in üblicher Weise isolierten Neutralteile schmolzen bei 93–94,5°. Umkristallisieren aus Methanol und Sublimieren im Hochvakuum führte zu einem Präparat vom Smp. 98–99°. Die Verbindung war nach spez. Drehung und Mischprobe identisch mit Cholestanon-(4) anderer Herkunft.

D. 3β-Oxy-cholestanon-(2) (XIV) aus Δ³-3-Acetoxy-cholestenon-(2) (XIII).

3β-Acetoxy-cholestanon-(2) (XIVa). 4,5 g Δ³-3-Acetoxy-cholestenon-(2)²⁾ vom Smp. 138–139° wurden in 150 cm³ Feinsprit suspendiert und in Gegenwart von 2 g Raney-Nickel 6 Stunden bei 50° hydriert. Nun wurde durch wenig Aluminiumoxyd heiß filtriert und das Filtrat auf 50 cm³ eingeengt. Bei –10° schieden sich aus der Lösung über Nacht 3,69 g Krystalle vom Smp. 144–145° ab. Eine Probe wurde zweimal aus Methanol umkristallisiert und zur Analyse 14 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet (Smp. 145,15–146,5°).

$$[\alpha]_D = +73^0 \quad (c = 1,02 \text{ in Chloroform})$$

3,716 mg Subst. gaben 10,643 mg CO₂ und 3,564 mg H₂O
C₂₉H₄₈O₃ Ber. C 78,32 H 10,88%
Gef. „ 78,16 „ 10,73%

Die Mischprobe mit 2-Acetoxy-cholestanon-(3) schmolz bei 115–117°. Das 3β-Acetoxy-cholestanon-(2) konnte auch durch katalytische Hydrierung des Enolacetates (XIII) mit Platin in Eisessig (Aufnahme von 2 Mol H₂) und nachfolgende Oxydation mit Chromsäure erhalten werden.

Die Reduktion von 1 g 3β-Acetoxy-cholestanon nach Wolff-Kishner gab 700 mg Cholestan.

Oxim. 200 mg 3β-Acetoxy-cholestanon-(2) wurden mit 200 mg Hydroxylamin-hydrochlorid und 390 mg kryst. Natriumacetat in 20 cm³ Alkohol 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt, heiß filtriert, auf ein kleines Volumen eingeengt und mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt. Nach 15 Stunden wurde das Oxim abfiltriert und mit heißem Wasser und Methanol gewaschen. Das rohe Oxim (165 mg) schmolz bei 175–177° (u. Zers.). Beim Umkristallisieren aus Petroläther und Methanol erhielt man es in Drusen vom Smp. 178–179,5° (u. Zers.). Zur Analyse wurde 14 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,620 mg Subst. gaben 10,049 mg CO₂ und 3,468 mg H₂O
4,166 mg Subst. gaben 0,112 cm³ N₂ (13°, 727 mm)
C₂₉H₄₈O₃N Ber. C 75,77 H 10,74 N 3,05%
Gef. „ 75,76 „ 10,72 „ 3,07%

¹⁾ Helv. 21, 866 (1938).

²⁾ Helv. 27, 528 (1944).

Alkalische Verseifung der Acetoxy-Gruppe des Oxims. 200 mg Oxim wurden in 5 cm³ Methanol und 2,5 cm³ Benzol gelöst und mit 4,4 cm³ 0,1-n. methanolischer Kalilauge 24 Stunden stehen gelassen. Nach Zugabe von Wasser wurde mit Äther ausgeschüttelt. Das Rohprodukt, 180 mg Krystalle vom Smp. 195—197°, wurde mit Methanol ausgekocht, von schwer löslichen Anteilen abfiltriert und das Filtrat krystallisiert gelassen. Umkrystallisieren aus Petroläther, wobei wiederum von Spuren schwer löslicher Anteile abfiltriert wurde, lieferte das Oxim vom Smp. 207—208° (u. Zers.). Zur Analyse wurde 14 Stunden bei 100° am Hochvakuum getrocknet.

3,858 mg Subst. gaben 10,976 mg CO₂ und 3,925 mg H₂O

3,866 mg Subst. gaben 0,115 cm³ N₂ (14°, 734 mm)

C₂₇H₄₇O₂N Ber. C 77,64 H 11,34 N 3,35%

Gef. „, 77,64 „, 11,38 „, 3,42%

3-β-Oxy-cholestanon-(2) (XIV). 1200 mg 3-Acetoxy-cholestanon-(2) wurden in 90 cm³ Methanol-Benzol (2:1) gelöst und mit 27,3 cm³ 0,1-n. methanolischer Natronlauge 15 Stunden bei 20° stehen gelassen. Die Aufarbeitung gab 1090 mg ölige Neutralkörper. Sie wurden in 15 cm³ Alkohol gelöst und mit einer heissen Lösung von Digitonin in 80-proz. Alkohol versetzt. Nach dem Erkalten wurde das Digitonid abfiltriert, in 5 cm³ Pyridin heiss gelöst und die Lösung mit 150 cm³ Äther versetzt. Die klar filtrierte, mit verdünnter Salzsäure, Kaliumhydrogencarbonat und Wasser gewaschene Ätherlösung gab 210 mg Rückstand. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus wässrigem Methanol schmolz das Oxy-keton bei 104—105°. Zur Analyse wurde 2 Stunden bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

[α]_D = +65° (c = 0,38 in Chloroform)

3,640 mg Subst. gaben 10,760 mg CO₂ und 3,811 mg H₂O

C₂₇H₄₆O₂ Ber. C 80,54 H 11,52%

Gef. „, 80,67 „, 11,72%

Acetylierung. 20 mg Oxy-keton wurden mit 0,5 cm³ Pyridin und 0,5 cm³ Acetanhydrid versetzt und über Nacht stehen gelassen. Bei der Aufarbeitung wurden Krystalle erhalten, die nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methanol bei 145—146° schmolzen. Sie waren nach spez. Drehung und Mischprobe mit 3β-Acetoxy-cholestanon-(2) identisch.

Oxydation von 3β-Oxy-cholestanon-(2) (XIV) mit Perhydrol. 50 mg Oxy-keton wurden in 10 cm³ Alkohol gelöst und mit 0,5 cm³ Perhydrol und 1 cm³ 10-proz. Natronlauge 45 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt. Dann wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert, mit Äther ausgeschüttelt und die ätherische Lösung mit Soda ausgezogen. Die aus der Sodalösung erhaltene Dicarbonsäure schmolz nach dem Umkrystallisieren aus wässrigem Eisesig bei 193—195°. Sie gab mit der Dicarbonsäure (XII) von Windaus und Ubrig¹⁾ bei der Mischprobe keine Schmelzpunktserniedrigung. Auch die mit Diazomethan bereiteten Dimethylester der beiden Säuren schmolzen nach zweimaligem Umkrystallisieren aus wässrigem Methanol einzeln und in der Mischprobe bei 58—59°. Bei der oben beschriebenen alkalischen Verseifung von 3β-Acetoxy-cholestanon-(2) konnte aus den in Alkali löslichen Anteilen eine geringe Menge derselben Dicarbonsäure (XII) vom Smp. 192—194° isoliert werden.

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

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

¹⁾ B. 47, 2384 (1914).