

Für die Wellenlänge λ_1 des Maximums der ersten Absorptionsbande von symmetrischen Cyaninfarbstoffen ergibt sich die Beziehung

$$\lambda_1 = \frac{8mc}{h} \frac{L^2}{N+1}$$

Darin stellt L die Länge der Polymethinkette und N die Anzahl von π -Elektronen dar; ferner ist m die Masse eines Elektrons, c die Lichtgeschwindigkeit und h das *Planck'sche* Wirkungsquantum.

Es wird eine sehr gute Übereinstimmung der nach dieser Beziehung sich ergebenden λ_1 -Werte mit der Erfahrung festgestellt. Demgegenüber stehen Beziehungen für die Grösse λ_1 , welche von *Herzfeld* und *Sklar* auf Grund der *bond orbital*- und der *molecular orbital*-Methode ermittelt worden sind, mit der Erfahrung in Widerspruch.

Physikalisch-Chemische Anstalt der Universität Basel.

195. Über Steroide und Sexualhormone.

154. Mitteilung¹⁾.

Über eine ergiebige Methode zur Herstellung des Epi-cholesterins und über das 3 α ,5-Dioxy-cholestan

von Pl. A. Plattner, A. Fürst, F. Koller und W. Lang.

(30. VI. 48.)

Nach einer früheren Mitteilung entsteht bei der Umsetzung von 3 β -Oxy-5-acetoxy-cholestan (IVd) mit Tosylchlorid in Pyridin in ziemlich einheitlicher Reaktion Epi-cholesteryl-acetat (VIIb)²⁾. Da wir eine grössere Menge Epi-cholesterin als Ausgangsmaterial benötigten, bemühten wir uns, den erwähnten Weg zu einem lohnenden Herstellungsverfahren auszugestalten. Dies schien um so notwendiger, als die bisher bekannten Herstellungsarten von Epi-cholesterin³⁾ bei komplizierter Aufarbeitung nur schwankende Ausbeuten lieferten.

Das Acetat des Cholesterin- α -oxyds (I) lässt sich bekanntlich⁴⁾ durch katalytische Hydrierung und Verseifung glatt und mit ausgezeichnete Ausbeute in das 3 β ,5-Dioxy-cholestan (IVa) überführen. Wir versuchten nun, dieses Diol IVa selbst an Stelle des etwas schwer zugänglichen 5-Mono-acetates IVd²⁾, als Ausgangsprodukt zur Herstellung von Epi-cholesteryl-acetat zu verwenden.

¹⁾ 153. Mitt. Helv. **31**, 1296 (1948).

²⁾ Pl. A. Plattner und W. Lang, Helv. **27**, 1872 (1944).

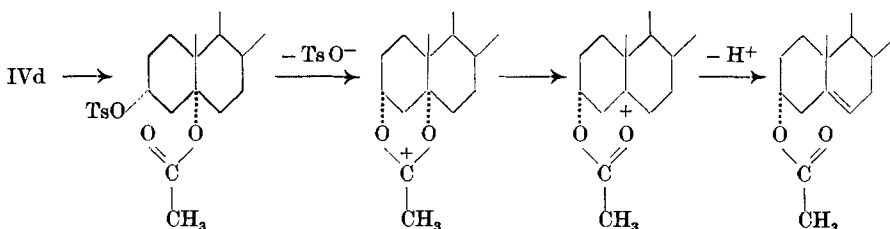
³⁾ L. Ruzicka und M. W. Goldberg, Helv. **19**, 1407 (1936); R. E. Marker, T. S. Oakwood und H. M. Crooks, Am. Soc. **58**, 481 (1936); R. E. Marker, O. Kamm, T. S. Oakwood und J. F. Laucius, Am. Soc. **58**, 1948 (1936); R. E. Marker, O. Kamm, G. H. Fleming, A. H. Popkin und E. L. Wittle, Am. Soc. **59**, 619 (1937); J. Barnett, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones und K. J. Verrill, Soc. **1940**, 1390.

⁴⁾ Pl. A. Plattner, Th. Petrzilka und W. Lang, Helv. **27**, 513 (1944).

Das Diol IVa lässt sich in beinahe quantitativer Ausbeute in ein Mono-mesyl-Derivat überführen. Da das Diacetyl-Derivat IVb des Diols nur unter sehr energischen Bedingungen gebildet wird¹⁾, ist es wohl erlaubt anzunehmen, dass das unter milden Bedingungen entstehende Mesyl-Derivat den Methansulfosäure-Rest in Stellung 3 des Sterin-Gerüsts trägt und somit der Formulierung IVe entspricht. Das Mesylat lässt sich gut krystallisieren; dagegen blieb der entsprechende Toluol-sulfosäureester IVf amorph.

Beim Erhitzen dieses 3 β -Mesyloxy-5-oxy-cholestans (IVe) in Chloroform mit Acetylchlorid und Diäthylanilin — Bedingungen, unter welchen sich das 3 β ,5-Dioxy-cholestan (IVa) in sein Diacetyl-Derivat IVb überführen lässt¹⁾ — entstand nun in über 80-proz. Ausbeute das Epi-cholesteryl-acetat (VIIb), neben wenig $\Delta^{3,5}$ -Cholestadien (VIII). Die beiden Reaktionsprodukte lassen sich durch Umkrystallisieren oder besser durch Chromatographieren rasch und quantitativ trennen.

Wir haben früher die Umsetzung von 3 β -Oxy-5-acetoxy-cholestan (IVd) mit Tosylchlorid zu Epi-cholesteryl-acetat (VIIb) im Sinne des folgenden Formelschemas gedeutet²⁾.



Nach primärer Reaktion des Monoacetats IVd mit Tosylchlorid zum 3 β -Tosyloxy-5-acetoxy-cholestan tritt unter *Walden*'scher Umkehrung intramolekular eine Verdrängung des Tosylat-ions an C3 durch ein Acetat-ion ein. Das Acetat-ion spaltet sich dabei vom C-Atom 5 ab und zwischen den C-Atomen 5 und 6 bildet sich unter Ausstossung eines Protons die Doppelbindung aus³⁾. Diese Auffassung erfährt durch die Bildung von Epi-cholesteryl-acetat (VIIb) aus dem 3 β -Monomesylat und Acetylchlorid, die wir oben beschrieben haben, eine wichtige Stütze. Es ist anzunehmen, dass in diesem Falle die Reaktion primär zum 3 β -Mesyloxy-5-acetoxy-cholestan führt, das nach obigem Schema ebenfalls in Epi-cholesteryl-acetat übergeht.

In diesem Zusammenhange ist noch die Feststellung von Interesse, dass sowohl Cholesteryl-mesylat, als auch Cholestanyl-mesylat

¹⁾ Helv. **27**, 518 (1944).

²⁾ Helv. **27**, 1874 (1944).

³⁾ Dass dabei die $\Delta^{5,6}$ - und nicht die $\Delta^{4,5}$ -Verbindung entsteht, entspricht einer ziemlich allgemein gültigen Regel. A. St. Pfau und Pl. A. Plattner, Helv. **15**, 1256 (1932); vgl. auch H. Schinz und G. Schäppi, Helv. **30**, 1483 (1947).

mit Acetylchlorid und Diäthyl-anilin in Chloroform behandelt, vollständig unverändert blieben.

Wir haben anschliessend auch versucht, an Stelle des Epi-cholesteryl-acetats, das Epi-cholesterin selbst direkt aus dem 3 β -Mesylat (IVe) herzustellen. Wird letzteres mit methanolischer Kalilauge gekocht, so führt die Umsetzung tatsächlich in ungefähr 25-proz. Ausbeute zu Epi-cholesterin. Daneben entstehen jedoch grosse Mengen nicht untersuchter öligere Produkte. Beim Erhitzen des Mesyl-Derivates IVe mit verdünnter Schwefelsäure in Dioxan konnte kein Epi-cholesterin isoliert werden. Dagegen gelang es uns bei dieser Umsetzung, in geringer Ausbeute das bisher nicht beschriebene 3 α ,5-Dioxy-cholestan (Va) (Smp. 199°) abzutrennen¹⁾. Dieses interessante Diol, in welchem die beiden Hydroxyl-Gruppen in cis-Stellung zueinander stehen, und dem im Hinblick auf die Stereochemie der herzwirksamen Aglykone ein gewisses Interesse zukommt, konnten wir auch anderweitig auf einem eindeutigen Weg herstellen.

Aus dem 3 β ,5-Dioxy-cholestan (IVa) lässt sich durch Oxydation mit Chromsäure das Oxy-keton II leicht gewinnen²⁾. Nach mehreren Versuchen³⁾, durch Reduktion des 3-Keto-5-oxy-cholestans (II) zum gewünschten 3 α ,5-Dioxy-cholestan (Va) zu gelangen, wurde dieses Ziel schliesslich durch katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel in Äther erreicht, während die Reduktion mit Natrium und Alkohol zu 3 β ,5-Dioxy-cholestan (IVa) und Cholestanol führte.

Das 3 α ,5-Dioxy-cholestan (Va) schmilzt bei 199° und gibt mit seinem Epimeren, dem bei 225° schmelzenden 3 β ,5-Dioxy-cholestan (IVa), eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung. Durch Oxydation mit Chromsäure und nachfolgende Wasserabspaltung wurde auch aus dem neuen Diol das Δ^4 -Cholestenon-(3) erhalten. Damit ist gezeigt, dass bei der Herstellung dieses Diols keine unerwartete Umlagerung eingetreten ist. Das 3 α ,5-Diol Va liefert auch bei energischer Acetylierung nur ein 3-Monoacetat Vb, im Gegensatz zum 3 β ,5-Diol IVa, das unter den gleichen Bedingungen ein Diacetat IVb bildet⁴⁾.

Ist die Formulierung des neuen Diols als 3 α ,5-Dioxy-cholestan (Va) richtig, so müsste es möglich sein, mittels Phosgen zwischen den Hydroxyl-Gruppen an C 3 und C 5 einen Ringschluss zu VI zu erzielen. Tatsächlich lieferte eine Lösung des Diols Va in trockenem

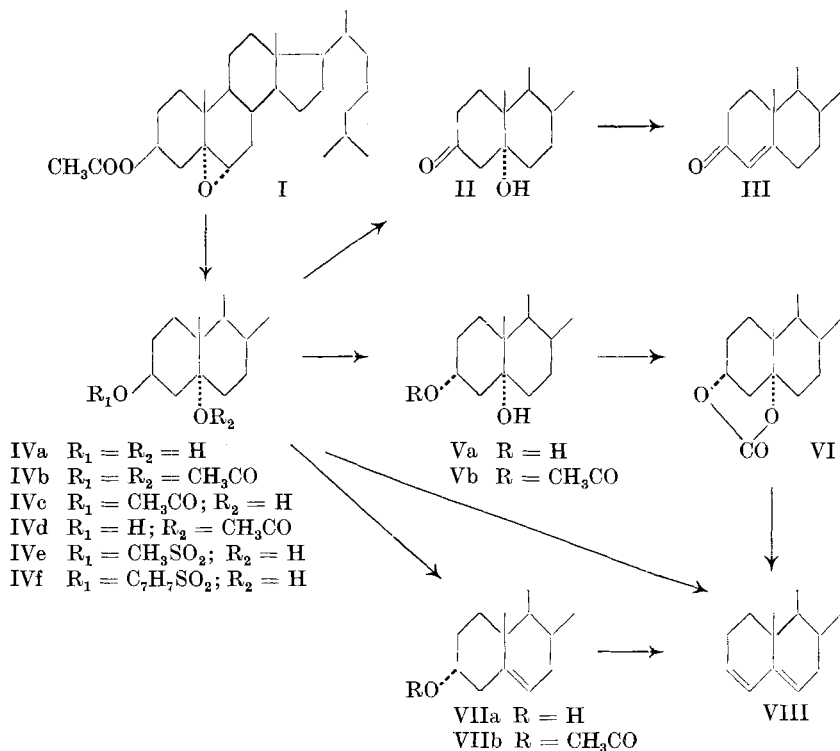
¹⁾ Die Verbindung Va entsteht offenbar durch „Verseifung“ des Mesyl-Restes unter Walden'scher Umkehrung. Im experimentellen Teil sind noch weitere Umsetzungen beschrieben, bei welchen sich das Diol Va isolieren liess.

²⁾ Pl. A. Plattner, Th. Petrzilka und W. Lang, Helv. **27**, 513 (1944); neuerdings fanden wir für das reinste Präparat des Oxy-ketons II den Smp. von 226°, während früher (l. c. S. 519) 205—208° angegeben wurde.

³⁾ Vgl. den experimentellen Teil.

⁴⁾ Helv. **27**, 518 (1944).

Chloroform mit überschüssigem Phosgen und Pyridin das Carbonat VI¹⁾. Dieses ist gegen Säuren und Alkalien ziemlich beständig. Bei Behandlung mit 10-proz. Salzsäure bei Zimmertemperatur, sowie beim längeren Kochen mit methanolischer Lauge blieb die Substanz unverändert. Erst beim Kochen mit methanolischer Salzsäure wurde aus VI unter Abspaltung von CO₂ $\Delta^{3,5}$ -Cholestadien (VIII) erhalten, und Verseifung zum 3 α ,5-Dioxy-cholestan (Va) trat erst beim Erhitzen mit methanolischer KOH auf 110° im Einschlussrohr ein.



Die Bildung des Carbonates VI aus dem Diol Va bildet den Schlußstein unserer Beweisführung für die Konfiguration der α - und β -Oxyde des Cholesterins, der daraus durch Hydrierung entstehenden Diole²⁾ und der cis-Verknüpfung der Ringe A und B im Strophanthidin und Periplogenin³⁾.

Der Rockefeller Foundation in New York und der CIBA Aktiengesellschaft in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

¹⁾ Die versuchte Umsetzung mit 3 β ,5-Dioxy-cholestan (IVa) gab unter analogen Bedingungen nur das Ausgangsmaterial zurück.

²⁾ Vgl. Pl. A. Plattner, Th. Petrzilka und W. Lang, *Helv.* **27**, 513 (1944); Pl. A. Plattner und W. Lang *Helv.* **27**, 1872 (1944); A. Fürst und F. Koller, *Helv.* **30**, 1454 (1947).

³⁾ Pl. A. Plattner, A. Segre und O. Ernst, *Helv.* **30**, 1432 (1947).

Experimenteller Teil¹⁾.**3 β -Mesyloxy-5-oxy-cholestan (IVe).**

100 mg 3 β ,5-Dioxy-cholestan (IVa) wurden in 2 cm³ trockenem Pyridin gelöst und unter Kühlung mit 150 mg Methansulfosäurechlorid versetzt. Nach anderthalbstündigem Stehen bei Zimmertemperatur, wobei sich reichlich Krystalle ausschieden, wurde das Reaktionsprodukt auf Eis gegossen und in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wusch man mit eiskalter verdünnter Salzsäure, verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser. Nach Eindampfen der getrockneten Lösung verblieben 100 mg Krystalle vom Smp. ca. 114° (Zers.). Das Produkt wurde dreimal aus hochsiedendem Petroläther umkrystallisiert, wobei der Schmelzpunkt konstant bei 110° (Zers.) blieb. Zur Analyse wurde 24 Stunden bei Zimmertemperatur über P₂O₅ getrocknet.

$$[\alpha]_D^{20} = +21,3^{\circ} \quad (c = 0,862 \text{ in Chloroform})$$

3,650 mg Subst. gaben 9,284 mg CO₂ und 3,399 mg H₂O

3,257 mg Subst. verbrauchten 0,674 cm³ 0,02-n. KJO₃

C ₂₈ H ₅₀ O ₄ S	Ber. C 69,66	H 10,44	S 6,64%
	Gef. „ 69,41	„ 10,42	„ 6,63%

3 β -Tosyloxy-5-oxy-cholestan (IVf).

Bei analoger Behandlung des 3 β ,5-Dioxy-cholestans (IVa) mit Toluol-sulfochlorid konnte nur ein amorphes Tosylat erhalten werden.

Herstellung von Epi-cholesteryl-acetat (VIIb).

500 mg 3 β -Mesyloxy-5-oxy-cholestan (IVe) wurden in 5 cm³ Chloroform gelöst und mit 5 g Diäthyl-anilin und 5 g Acetylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde während 5 Stunden am Rückfluss gekocht, wobei starke Verfärbung eintrat. Dann wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Äther und Wasser aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde durch Waschen mit verdünnter Salzsäure von den gefärbten Verunreinigungen befreit, dann neutral gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wurde an 15 g Aluminiumoxyd (neutralisiert, Aktivität II) chromatographisch aufgetrennt. Die ersten Eluate (Petroläther) (30 mg) schmolzen nach Umkrystallisieren aus Methanol bei 78°. Die Substanz erwies sich auf Grund von Analyse, Mischschmelzpunkt, Drehung und U.V.-Spektrum als $\Delta^3,5$ -Cholestadien (VIII). Die Substanz wurde vor der Verbrennung geschmolzen.

$$[\alpha]_D^{16} = -107,5^{\circ} \quad (c = 1,086 \text{ in Chloroform})$$

3,632 mg Subst. gaben 11,672 mg CO₂ und 3,820 mg H₂O

C ₂₇ H ₄₄	Ber. C 87,97	H 12,03%
	Gef. „ 87,70	„ 11,77%

Die späteren Fraktionen (ebenfalls mit Petroläther eluiert) schmolzen nach Umkrystallisieren aus Äthanol bei 84—85° (390 mg). Mit Epi-cholesteryl-acetat (VIIb) gab die Substanz in der Mischprobe keine Depression; Ausbeute 87%. Zur Analyse wurde bei 50° 48 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{16} = -10,2^{\circ} \quad (c = 1,465 \text{ in Chloroform})$$

3,293 mg Subst. gaben 9,779 mg CO₂ und 3,292 mg H₂O

C ₂₉ H ₄₈ O ₂	Ber. C 81,25	H 11,29%
	Gef. „ 81,04	„ 11,18%

Durch Verseifung wurde Epi-cholesterin (VIIa) vom Smp. 141° (Mischprobe) erhalten. Zur Analyse wurde 24 Stunden bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = -41,4^{\circ} \quad (c = 1,263 \text{ in Chloroform})$$

3,607 mg Subst. gaben 11,071 mg CO₂ und 3,848 mg H₂O

C ₂₇ H ₄₆ O	Ber. C 83,87	H 11,99%
	Gef. „ 83,75	„ 11,93%

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

Analoge Behandlung (Diäthyl-anilin und Acetylchlorid in Chloroform) von 500 mg Cholestanol-mesylat liess das Ausgangsmaterial unverändert. Die gleiche Erfahrung wurde auch mit dem Mesylat des Cholesterins gemacht.

Unter anderen Bedingungen durchgeführte Versuche zur Überführung des 3-Mesyloxy-5-oxy-cholestans (IVe) in Epi-cholesterin ergaben folgende Resultate: Nach Kochen des Mesylates IVe in 5-proz. methanolischer KOH entstand in ungefähr 25-proz. Ausbeute¹⁾ Epi-cholesterin (VIIa). Die daneben gebildeten öligen Reaktionsprodukte, die beim Chromatographieren ebenfalls mit Petroläther eluiert wurden, haben wir nicht untersucht. Änderungen der Reaktionsbedingungen (Variation der Zeit; Äthanol bzw. Propanol als Lösungsmittel) änderten die Ausbeute an Epi-cholesterin kaum. Kochen von 100 mg Mesylat IVe, in 5 cm³ Methanol mit einem Mol KOH liess das Ausgangsmaterial grösstenteils unverändert.

3 α , 5-Dioxy-cholestan (Va) aus 3 β -Mesyloxy-5-oxy-cholestan (IVe).

Nach Kochen von 100 mg 3 β -Mesyloxy-5-oxy-cholestan (IVe) in 15 cm³ Dioxan und 5 cm³ Wasser mit 500 mg KOH während 4 Stunden konnte aus dem Reaktionsprodukt kein Epi-cholesterin isoliert werden. Dagegen entstand in geringer Ausbeute eine Substanz vom Smp. 199°. Stehenlassen von 100 mg Mesylat IVe in 5 cm³ Methanol, die 5 Äquivalente KOH enthielten, während 5 Tagen, lieferte gleichfalls in schlechter Ausbeute die Verbindung vom Smp. 199°.

Die gleiche Substanz konnte auch aus den Umsetzungen des 3 β -Mesyloxy-5-oxy-cholestans in saurer Lösung isoliert werden.

400 mg Mesylat IVe wurden in 16 cm³ Dioxan gelöst und die Lösung mit 2 cm³ 10-proz. Schwefelsäure versetzt. Nach vierstündigem Kochen wurde das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Das nach Verdampfen des getrockneten Lösungsmittels verbliebene Öl wurde chromatographiert. Mit Äther wurden 25 mg Substanz eluiert, die nach Umkrystallisieren aus Methanol bei 199° schmolz. Auf Grund der Analyse, des Mischschmelzpunktes und der spezifischen Drehung liegt 3 α , 5-Dioxy-cholestan (Va) vor (s. u.).

$$[\alpha]_D = +17,4^{\circ} \quad (c = 0,63 \text{ in Chloroform})$$

3,674 mg Subst. gaben 10,781 mg CO₂ und 3,900 mg H₂O

C₂₇H₄₈O₂ Ber. C 80,14 H 11,96%

Gef. „ 80,07 „ 11,88%

Durch Acetylierung von 5 mg des 3 α , 5-Dioxy-cholestans (Va) mit Acetanhydrid-Pyridin bei Zimmertemperatur und zweimaliges Umkrystallisieren aus Alkohol wurde das 3 α -Acetoxy-5-oxy-cholestan (Vb) vom Smp. 132–133° erhalten. Dieses gab mit authentischem Material (s. u.) keine Schmelzpunktserniedrigung.

5-Keto-5-oxy-cholestan (II).

Die Oxydation von 3 β , 5-Dioxy-cholestan (IVa) wurde in Abweichung von der früheren²⁾ Vorschrift folgendermassen durchgeführt: 500 mg des Diols wurden durch zweistündiges Schütteln in 200 cm³, gegen Chromsäure beständigem Eisessig gelöst. Dazu wurden auf einmal eine Lösung von 250 mg Chromsäure in 0,5 cm³ Wasser und 20 cm³ Eisessig gegeben. Nach 3 Stunden Stehen wurden 50 cm³ Methanol hinzugefügt und nach weiteren 5 Minuten mit 500 cm³ Wasser verdünnt. Der dabei ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und in Äther aufgenommen. Nach Waschen mit verdünnter Natriumcarbonat-Lösung und Wasser wurde die getrocknete Lösung eingedampft; der krystallisierte Rückstand wog 440 mg, Smp. 219–223°. Zur Analyse wurde ein aus Äther um-

¹⁾ Analoge Behandlung des amorphen 3-Tosyloxy-5-oxy-cholestans (IVf) ergab in ähnlicher Ausbeute ebenfalls Epi-cholesterin.

²⁾ Helv. 27, 519 (1944).

krystallisiertes Präparat vom Smp. 224—226° 10 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

$[\alpha]_D = +41,3^\circ; +41,4^\circ$ ($c = 2,298; 0,559$ in Chloroform)

3,688 mg Subst. gaben 10,886 mg CO₂ und 3,793 mg H₂O

C ₂₇ H ₄₆ O ₂	Ber. C 80,54	H 11,52%
Gef. „	80,55	„ 11,51%

Das Oxim, hergestellt aus 50 mg des Oxy-Ketons II, schmolz nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Methanol bei 195—197°. Zur Analyse wurde dieses Derivat 24 Stunden bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

2,784 mg Subst. gaben 7,918 mg CO₂ und 2,828 mg H₂O

C ₂₇ H ₄₇ O ₂ N	Ber. C 77,64	H 11,34%
Gef. „	77,62	„ 11,36%

3 α , 5-Dioxy-cholestan (Va) durch Reduktion von 3-Keto-5-oxy-cholestan (II)¹.

a) Die Reduktion des Oxy-Ketons II mit Natrium und absolutem Alkohol lieferte ca. 40% Cholestanol neben 40% 3 β , 5-Dioxy-cholestan (IVa).

b) Bei einem Versuch, das Oxy-Keton II in Essigester mit Platin (*Adams*) zu hydrieren, wurde nach dem Aufarbeiten und Chromatographieren nur 4⁴-Cholestenon-(3) (III) erhalten.

c) Die katalytische Hydrierung von 200 mg 3-Keto-5-oxy-cholestan (II) mit 50 mg Platin-Katalysator (*Adams*) in 80 cm³ Eisessig verlief in 24 Stunden unter Aufnahme von ca. 2 Mol Wasserstoff; die Hydrierung stand nach dieser Zeit beinahe still. Aus dem Reaktionsprodukt (200 mg) wurden durch Chromatographieren neben Cholestan 110 mg eines bei 190—193° schmelzenden Produktes (eluiert mit Äther) abgetrennt. Die letzten Fraktionen wurden vereinigt und mit je 5 cm³ Pyridin und Acetanhydrid über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das Acetylierungsprodukt lieferte bei der chromatographischen Reinigung in guter Ausbeute das 3 α -Acetoxy-5-oxy-cholestan (Vb): Smp. 132,5—133°, aus Methanol. Zur Analyse wurde 36 Stunden bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

$[\alpha]_D = -1,9^\circ; -0,8^\circ$ ($c = 2,118; 1,032$ in Chloroform)

3,701 mg Subst. gaben 10,581 mg CO₂ und 3,705 mg H₂O

C ₂₉ H ₅₀ O ₃	Ber. C 77,97	H 11,28%
Gef. „	78,02	„ 11,21%

d) *Raney*-Nickel (200 mg Legierung mit 2-n. NaOH zersetzt und mit Wasser, Feinsprit und Äther gewaschen) wurde in 10 cm³ trockenem Äther eine Stunde mit Wasserstoff geschüttelt. Dieser Katalysator wurde zu einer Lösung von 140 mg 3-Keto-5-oxy-cholestan (II) in 100 cm³ Äther gegeben. Nach 10 Stunden Schütteln in Wasserstoffatmosphäre war die für ein Mol berechnete Wasserstoffmenge verbraucht, und die Hydrierung kam zum Stillstand. Die Aufarbeitung lieferte 140 mg einheitliche (Chromatogramm) bei 198—199° schmelzende Krystalle. Zur Analyse wurde dreimal aus Alkohol umkrystallisiert und 36 Stunden bei 60° über P₂O₅ im Hochvakuum getrocknet. Es liegt das 3 α , 5-Dioxy-cholestan (Va) vor.

$[\alpha]_D = +16,1^\circ; +16,0^\circ$ ($c = 1,023; 0,800$ in Chloroform)

3,784 mg Subst. gaben 11,102 mg CO₂ und 4,089 mg H₂O

C ₂₇ H ₄₈ O ₂	Ber. C 80,14	H 11,96%
Gef. „	80,07	„ 12,09%

Acetylierung. Beim Versuch, aus dem 3 α , 5-Dioxy-cholestan durch Kochen mit Acetylchlorid in Dimethyl-anilin und Chloroform²) ein Diacetat zu erhalten, wurde das unter c) beschriebene 3 α -Acetoxy-5-oxy-cholestan (Vb) vom Smp. 132° erhalten.

¹) W. Lang, Diss. ETH. 1946.

²) Vgl. Helv. 27, 518 (1944).

Überführung in Δ^4 -Cholestenon-(3) (III). 100 mg $3\alpha,5$ -Dioxy-cholestan (Va) wurden in 50 cm³ gegen Chromsäure beständigem Eisessig gelöst und dazu eine Lösung von 50 mg Chromsäure in wenig Wasser und 5 cm³ Eisessig gegeben. Nach vierstündigem Stehen wurden 20 cm³ Methanol zugegeben, nach einer weiteren Stunde mit viel Wasser verdünnt, mit Natronlauge neutralisiert und mit Äther extrahiert. Das nach der Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt (90 mg) wurde mit 20 cm³ Acetanhydrid und 10 cm³ Eisessig versetzt und das Gemisch 4 Stunden am Rückfluss gekocht. Nun wurden die Lösungsmittel im Vakuum verjagt, der Rückstand in Benzol gelöst und an 5 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die mit Benzol-Äther 1:1 eluierten Fraktionen wurden zusammen aus Petroläther umkrystallisiert: Smp. 79—80°. Es liegt Δ^4 -Cholestenon-3 (III) vor; mit authentischem Material zeigte das Präparat keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

3,807 mg Subst. gaben 11,750 mg CO₂ und 3,884 mg H₂O

C ₂₇ H ₄₄ O	Ber. C 84,31	H 11,53%
Gef. „	84,21	„ 11,42%

3 $\alpha,5$ -Dioxy-cholestan-carbonat (VI).

400 mg $3\alpha,5$ -Dioxy-cholestan (Va) wurden in 35 cm³ trockenem Chloroform gelöst. Nach Versetzen mit 7 cm³ absolutem Pyridin wurde mit Kohlensäureschnee abgekühlt, 20 cm³ einer 10-proz. Lösung von Phosgen in Toluol hinzugefügt und der Ansatz im Einschlussrohr eingeschmolzen. Nach dreitägigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen, mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Durch chromatographische Reinigung und anschliessende kurze Behandlung mit Tierkohle konnten 340 mg einer Substanz vom Smp. 244—245° erhalten werden. Zur Analyse wurde das Carbonat VI zweimal aus Aceton umkrystallisiert (Smp. 244—245°) und 18 Stunden bei 80° über P₂O₅ im Hochvakuum getrocknet.

$[\alpha]_D = +15,6^\circ; +14,8^\circ$ ($c = 0,959; 0,500$ in Chloroform)

3,692 mg Subst. gaben 10,557 mg CO₂ und 3,563 mg H₂O

C ₂₈ H ₄₆ O ₃	Ber. C 78,09	H 10,77%
Gef. „	78,03	„ 10,80%

Analoge Behandlung von $3\beta,5$ -Oxy-cholestan (IVa) lieferte nur das Ausgangsmaterial zurück.

Verseifung. 100 mg $3\alpha,5$ -Dioxy-cholestan-carbonat (VI) wurden in 20 cm³ Methanol, 2 g Kalilauge und wenig Wasser während 20 Stunden im Einschlussrohr auf 110° erhitzt. Nach Verdünnen mit Wasser wurde der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und bis zum Verschwinden der alkalischen Reaktion gewaschen. Durch einmaliges Umkrystallisieren aus Methanol konnten 90 mg Substanz vom Smp. 198—199° erhalten werden. Die Mischprobe mit $3\alpha,5$ -Dioxy-cholestan ergab keine Depression. Ein Versuch, das Carbonat VI durch Kochen mit 5-proz. methanolischer Kalilauge zu verseifen, gab nach 3 Stunden nur unverändertes Ausgangsmaterial.

Die Behandlung von 100 mg Carbonat VI in 20 cm³ Dioxan und 4 cm³ Wasser mit 8 cm³ konzentrierter Salzsäure während 7 Stunden am Dampfbad, lieferte nach der Aufarbeitung 80 mg eines öligen Rückstandes. Nach dem Krystallisieren schmolz die Substanz bei 79—80°; sie wurde durch Mischschmelzpunkt und Drehung als $\Delta^3,5$ -Cholestadien identifiziert.

$[\alpha]_D = -111^\circ$ ($c = 0,441$ in Chloroform)

3,760 mg Subst. gaben 12,105 mg CO₂ und 4,052 mg H₂O

C ₂₇ H ₄₄	Ber. C 87,97	H 12,03%
Gef. „	87,86	„ 12,06%

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

Zusammenfassung

Aus Cholesterin- α -oxyd (I) lässt sich über das 3 β ,5-Diol IVa in guter Ausbeute Epi-cholesterin erhalten. Das Verfahren ist den bisher bekannten Methoden zur Herstellung von Epi-cholesterin überlegen.

Cholestan-(3 α ,5)-diol (Va) wurde neu hergestellt und seine Konfiguration durch die Bildung des cyclischen Carbonates VI bewiesen.

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

196. Über Steroide.

81. Mitteilung¹⁾.

Über 11-Dehydro-progesteron, das wirksamste Gestagen²⁾³⁾

von Ch. Meystre, E. Tschopp und A. Wettstein.

(8. VII. 48.)

Die für das Corpus luteum-Hormon charakteristische Wirkung ist, im Gegensatz zur oestrogenen Wirkung, ziemlich spezifisch an gewisse chemische Strukturen gebunden. Im folgenden sind die aus der Literatur bekannten Verbindungen mit erheblicher progestativer Wirkung (Gestagene) kurz zusammengestellt. Beim Vergleich der Wirksamkeiten ist eine gewisse Fehlerbreite zu berücksichtigen, weil die gebräuchlichen Testmethoden⁴⁾ verschieden empfindlich sind und einige Testierungen offensichtlich an einer unzureichenden Anzahl von Tieren durchgeführt werden mussten.

Die bisher aufgefundenen, wirksamen Verbindungen leiten sich alle vom Kohlenwasserstoff Pregnan ab⁵⁾, einfache „Dietriche“ wie bei den oestrogenen Hormonen existieren also nicht.

¹⁾ 80. Mitt. siehe Helv. **31**, 1302 (1948).

²⁾ Der Inhalt dieser Mitteilung wurde von A. W. am 3. VII. 48. vor dem *Schweiz. Verein der Physiologen und Pharmakologen* in Bern vorgetragen. Vgl. den Verhandlungsbericht in Helv. physiol. pharmacol. acta **6** (1948), im Druck.

³⁾ Zur Nomenklatur siehe K. Miescher, Recent Progress in Hormone Research (Proc. of the Laurentian Hormone Conference), Academic Press, New York, Vol. **3**, im Druck. Dort werden die *Sexogene* eingeteilt in *Oestrogene*, *Androgene* und *Gestagene*.

⁴⁾ G. W. Corner und W. M. Allen, Am. J. Physiol. **88**, 326 (1929). C. Clauberg, Proc. 2nd Int. Congr. Sex Research, London 1930, S. 346; Die weibl. Sexualhormone, Springer, Berlin 1933, S. 88. Die in diesen Testen noch positive Resultate liefernden Substanzmengen verhalten sich etwa wie 3:2 oder 5:3. Eine internationale Einheit entspricht 1 mg Progesteron.

⁵⁾ Vgl. auch die neue Übersicht der Synthesen in der Progesteron-Reihe von M. Ehrenstein, Chem. Rev. **42**, 457 (1948). Ganz geringe Wirkungen werden ferner für gewisse primär androgene Substanzen angegeben: M. Klein und A. S. Parkes, Chem. and Ind. **55**, 236 (1936).