

## 78. Zur Konstitution des Cafesterols

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

von A. Wettstein und K. Miescher.

(13. V. 42.)

### IV. Über das inerte Sauerstoffatom.

Von den drei Sauerstoffatomen des Cafesterols liegen nach den bisherigen Untersuchungen zwei in Form einer Glykolgruppierung vor. Das dritte erwies sich als inert, und es blieb zweifelhaft, ob es sich um eine reaktionsträge Keto- oder um eine Äthergruppe handle. Wir bezeichneten es daher durch das Präfix „ox-“. Nachfolgend möchten wir im Fortgang unserer Untersuchung über einige neuere Ergebnisse berichten, die zur Aufklärung seiner Natur führten.

In der letzten Arbeit beschrieben wir u. a. die Hydrierung von Cafesterol-acetat mit Platin in Eisessig, die Verseifung des rohen Hydrierungsgemisches und den Abbau des Verseifungsproduktes mit Perjodsäure<sup>2)</sup>. Aus dem erhaltenen Rohketongemisch hatten wir durch Chromatographie neben den nur tetrahydrierten ox-Nor-cafestan-onen A und B (VI bzw. XI) mit intaktem inertem Sauerstoffatom das Nor-cafestan-ol-on A (XII)<sup>3)</sup> isoliert, das an dessen Stelle eine sekundäre Hydroxylgruppe enthält. Bereits damals war auch angegeben worden, dass sich in seinen Mutterlaugen noch mindestens ein weiteres Oxyketon findet. Über die Bernsteinsäure-halbester und durch sorgfältige, mehrfach wiederholte und dadurch recht zeitraubende Chromatographie der acetylierten hydroxylhaltigen Fraktion gelang es nun in der Tat, zwei neue Ketone abzutrennen. Beide sind isomer mit XII, besitzen also ebenso die Bruttoformel  $C_{19}H_{30}O_2$ , ergeben keine schwerlösliche Digitoninverbindung, sind gesättigt und reduzieren nicht. Da die neuen Verbindungen ferner ein aktives Wasserstoffatom enthalten und je ein gesättigtes Monoacetat ergeben, sind sie als Nor-cafestan-ol-on B (XV) und C (XVI) zu bezeichnen. Das Oxyketon C wurde ausserdem durch ein Acetat-dinitrophenylhydrazon charakterisiert. Alle drei Nor-cafestan-ol-one bzw. ihre Acetate geben, miteinander gemischt, starke Schmelzpunktsniedrigungen. Zur Übersicht seien die Schmelzpunkte im folgenden zusammengestellt:

<sup>1)</sup> 1. Mitteilung s. A. Wettstein, H. Fritzsche, F. Hunziker und K. Miescher, *Helv.* **24**, 332 E (1941).

<sup>2)</sup> Vgl. i. c. Tabelle I, S. 339 E.

<sup>3)</sup> Die Umwandlungs- und Abbauprodukte des Cafesterols werden in dieser Arbeitsreihe fortlaufend mit römischen Ziffern numeriert.

	A (XII)	B (XV)	C (XVI)
Nor-cafestan-ol-one . . .	180—181°	192—193°	99—100°
Acetate . . . . .	200—201°	175—176°	144—145°

Das nur in ganz kleiner Menge erhaltene Nor-cafestan-ol-on B konnte auf einfache Weise mit dem Isomeren A verknüpft werden. Es liess sich nämlich durch gelinde Oxydation mit Chromsäure in dasselbe Diketon, Nor-cafestan-dion (XIII) überführen, das schon aus der Verbindung A erhalten worden war. Damit ist nachgewiesen, dass sich die beiden Oxyketone A und B nur durch die sterische Lage der sekundären Hydroxylgruppe unterscheiden. Auf die Bedeutung dieses Befundes kommen wir zurück.

Das in erheblicher Menge anfallende Nor-cafestan-ol-on C enthält bemerkenswerterweise im Gegensatz zu den Isomeren A und B eine primäre Hydroxylgruppe. Dies wurde schon wahrscheinlich aus Vergleichsversuchen über die Umsetzung mit Phthalsäure-anhydrid in Benzol<sup>1)</sup>, die hier viel besser erfolgte als z. B. bei *t*-Androsteron oder Testosteron. Den strengen Beweis lieferte aber die gelinde Oxydation mit Chromtrioxyd, die eine in dimorphen Formen schmelzende Säure ergab. Nach den gefundenen Analysen- und Titrationswerten, dem Entstehen eines Methylesters bei der Behandlung mit Diazomethan, sowie der Überführbarkeit des Esters in ein Dinitrophenylhydrazon handelt es sich um eine Ketomonocarbonsäure  $C_{19}H_{28}O_3$ , die als Nor-cafestan-on-säure (XVII) bezeichnet werden muss. Die Anwesenheit eines Abbauproduktes, das an Stelle des inerten Sauerstoffatoms eine primäre Carbinolgruppe enthält, neben Abbauprodukten mit einer sekundären Carbinolgruppe beweist nun, dass das inerte Sauerstoffatom des tetrahydrierten Cafesterols in Form eines Oxydringes sekundär-primärer Natur vorliegt<sup>2)</sup>. Bei energischerer Hydrierung wird dieser Oxydring geöffnet unter Bildung einer sekundären und (in geringerem Masse) einer primären Hydroxylgruppe. Das Cafesterol selbst enthält also zwei Oxy-methylgruppen, die eine in freier, die andere in gebundener Form.

Überraschenderweise liess sich die Nor-cafestan-on-säure (XVII) nicht nur mit Diazomethan verestern, sondern auch mit alkoholischer Salzsäure bei 0° in den Äthylester überführen. Entsprechend wurden der Methyl- sowie Äthylester schon unter sehr gelinden Bedingungen,

<sup>1)</sup> Siehe z. B. *H. Meyer*, Analyse und Konstitutionsermittlung, 6. Aufl., S. 362; *T. Reichstein* und Mitarbeiter, *Helv.* **19**, 417 (1936).

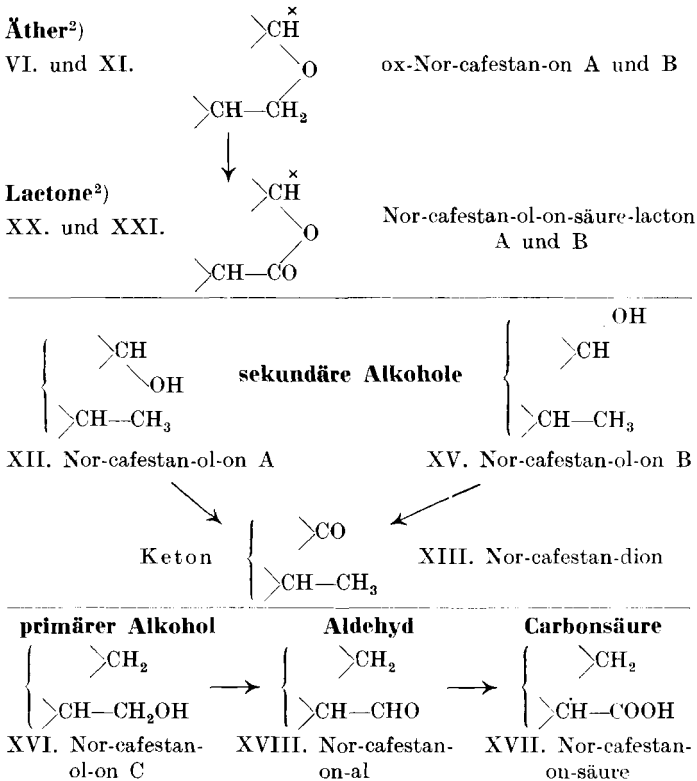
<sup>2)</sup> Diese Möglichkeit hatten wir bereits in unserer früheren Arbeit, *Helv.* **24**, 342 E oben und 343 E, Anm. 3, ins Auge gefasst. Eine Oxydstruktur wurde auch schon von *K. H. Slotta* und *K. Neisser*, *B.* **71**, 2343 (1938) sowie *H. Hauptmann* und *J. França*, *Z. physiol. Ch.* **259**, 248 (1939) erwogen. Siehe auch Diss. *R. Neu* (Leipzig, 1940, S. 55 und 68), auf die uns der Verfasser inzwischen freundlicherweise hinwies.

z. B. mit Pottasche-Lösung, wieder völlig verseift. Nach den klassischen Untersuchungen von *Menschutkin*<sup>1)</sup> über sterische Hinderung kann also die Carboxylgruppe der Nor-cafestan-on-säure bzw. die primäre Carbinolgruppe des Nor-cafestan-ol-ons C nicht an einem völlig substituierten und insbesondere auch nicht an einem angulären Kohlenstoffatom stehen.

Die genannten gesättigten Abbauketone des Cafesterols enthalten demnach die in Tabelle II aufgezeichneten charakteristischen Atomgruppierungen mit Äthergruppen einerseits, sekundären oder primären Carbinolgruppen andererseits.

**Tabelle II.**

In den folgenden gesättigten Abbauketonen ist ausser den aufgezeichneten charakteristischen Atomgruppierungen noch ein Cyclopentanonring nachgewiesen.



<sup>1)</sup> Ann. Chim. Phys. 1880—1883; vgl. im übrigen beispielsweise: *A. Haller*, C. r. **109**, 114 (1889); *H. Wieland* und *F. Vocke*, Z. physiol. Ch. **177**, 79, 83 (1928); *L. Ruzicka*, A. H. Lambertson und *E. W. Christie*, Helv. **21**, 1712 (1938); *S. Kuwada* und *K. Nakamura*, J. pharmac. Soc. Japan **58**, 254 (1938).

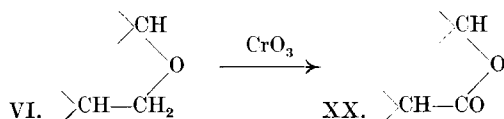
<sup>2)</sup> Es besteht die Möglichkeit, dass sich die beiden Äther bzw. die beiden Lactone konfigurativ an dem angekreuzten Kohlenstoffatom, analog wie die beiden sekundären Alkohole, unterscheiden. Sicher ist zur Zeit hingegen nur die Zuordnung des Lactons A zum Äther A bzw. des Lactons B zum Äther B.

Im Laufe dieser Untersuchungen bemühten wir uns, den Grundkohlenwasserstoff des Nor-cafestan-ol-on C auf folgendem Wege herzustellen, um abzuklären, ob die Hydrierung der Doppelbindungen hier sterisch gleich wie im Falle der Oxyketone A und B verlaufen sei. Hierzu wurde XVI einer gelinden und kurzen Oxydation mit Chromsäure unterworfen und nach Abtrennung entstandener Säure XVII aus dem Neutralteil durch Chromatographie neben unverändertem Ausgangsmaterial der Aldehyd Nor-cafestan-on-al (XVIII) isoliert. Er reduzierte alkalische Silberdiamminlösung rasch und stark, gab bei der Reaktion mit 1,4-Dioxynaphtalin Rotfärbung und lieferte ein noch nicht ganz reines Disemicarbazon. Das letztere ergab dann bei der Reduktion nach *Wolff-Kishner* neben viel öligem Produkt einen in Blättchen krystallisierenden, bei 36° schmelzenden, aber offenbar noch uneinheitlichen Kohlenwasserstoff, der infolge der kleinen Menge nicht weiter gereinigt werden konnte. Anscheinend ist er weder mit dem früher erhaltenen Nor-cafestan noch mit Androstan oder Ätio-cholan identisch. Wir bezeichnen ihn zunächst als Nor-cafestan B (XIX). Damit soll aber noch nichts über den sterischen Bau des Kohlenstoffgerüsts im Nor-cafestan-ol-on C ausgesagt werden.

Die von uns beschriebenen ox-Ketone A und B sowie die Oxyketone A bis C waren aus dem Gemisch abgetrennt worden, das aus Cafesterol-acetat durch katalytische Hydrierung mit Platin in Eisessig, sowie durch Verseifung und Abbau der Seitenkette mittels Perjodsäure entsteht. An Stelle von Perjodsäure haben wir aber zum Abbau gelegentlich auch Chromsäure benutzt. Aus einem solchen durch Chromtrioxyd-Behandlung gewonnenen rohen neutralen Oxydationsgemisch liessen sich durch Chromatographie ox-Nor-cafestan-on B (XI)<sup>1</sup>), in grösserer Menge das Diketon Nor-cafestan-dion (XIII) (wohl infolge Weiteroxydation der intermediär entstandenen Oxyketone XII und XV) und ferner ein neues Abbauprodukt vom Smp. 279—281° isolieren. Das letztere erwies sich als gesättigt und zeigte kein Reduktionsvermögen. Von dem gemäss der Bruttoformel  $C_{19}H_{26}O_3$  vorhandenen Sauerstoff war ein Atom durch die Entstehung eines Dinitro-phenylhydrazons in Form einer Ketogruppe festgelegt. Die beiden anderen Atome mussten nach dem neutralen Charakter der Verbindung, ihrem hohen Schmelzpunkt, dem Fehlen von aktivem Wasserstoff und dem Verbrauch von 1 Äquivalent Lauge bei der Verseifung in Form einer Lactongruppe vorliegen. Alle früher beim Abbau mit Perjodsäure erhaltenen neutralen Derivate waren auch jetzt direkt oder als Umwandlungsprodukt nachgewiesen, ausser dem ox-Nor-cafestan-on A. So lag es nahe, die Entstehung des Lactons einer Weiteroxydation dieses ox-Ketons zuzuschreiben. In der Tat konnte denn auch dasselbe Lacton, wir bezeichnen es mit A,

<sup>1</sup>) Vgl. Helv. 24, S. 339 E, Tabelle I, ferner Tabelle II.

durch verhältnismässig energische Oxydation mit Chromsäure, wenn auch in schlechter Ausbeute direkt aus dem ox-Keton VI erhalten werden. Im neuen Lacton entspricht also die reaktionsfähige Keto-Gruppe derjenigen des ox-Nor-cafestan-on A, während das inerte Sauerstoffatom des letzteren nunmehr einem Lactonring angehört. Das lässt sich leicht verstehen, nachdem der inerte Sauerstoff als Bestandteil eines Oxydrings sekundär-primärer Natur durch uns aufgeklärt werden konnte (vgl. Tabelle II):



Das erhaltene Lacton ist demgemäss als Nor-cafestan-ol-on-säure-lacton A (XX) zu bezeichnen und seine Entstehung bildet einen neuen Beweis für den Charakter des inerten Sauerstoffatoms. Die beschriebene Überführung eines Äthers in ein Lacton verläuft übrigens analog zur Oxydation der allo-Betulinderivate, die anscheinend eine primär-tertiäre Oxybrücke enthalten<sup>1)</sup>, zu den sog. Oxyallobetulin-Derivaten, für die teilweise Lactonstruktur<sup>2)</sup> nachgewiesen ist.

In dem mit Diazomethan veresterten Säure-Anteil des beschriebenen Abbaus mit Chromsäure fand sich erwartungsgemäss der offensichtlich aus Nor-cafestan-ol-on C entstandene Nor-cafestan-on-säuremethylester.

Auch aus dem ox-Norcafestan-on B (XI) liess sich analog, wenn auch in noch schlechterer Ausbeute eine hochschmelzende Verbindung, wohl das Nor-cafestan-ol-on-säure-lacton B (XX) erhalten, das aber aus Substanzmangel nicht näher untersucht werden konnte.

Die Entstehung der beiden epimeren Nor-cafestan-ol-one A und B bei der Hydrierung des Cafesterols mit anschliessendem Abbau durch Perjodsäure lässt sich wohl mit dem nachgewiesenen Äther-Charakter des inerten Sauerstoffs vereinen, sofern man z. B. annimmt, dass dieses Sauerstoffatom im Cafesterol selbst enol-ätherartig an den Kohlenstoff gebunden ist, an dem sich nach der Hydrierung die sekundäre Hydroxylgruppe befindet.

In unserer letzten Arbeit führten wir u. a. den Nachweis eines Cyclopentanonringes<sup>3)</sup> im ox-Nor-cafestan-on A und beschrieben die Darstellung eines neuen Kohlenwasserstoffes mit 19 C-Atomen, des

<sup>1)</sup> L. Ruzicka, H. Brünnger und E. L. Gustus, *Helv.* **15**, 636 (1932).

<sup>2)</sup> L. Ruzicka, F. Govært, M. W. Goldberg und A. H. Lamberton, *Helv.* **21**, 73 (1937).

<sup>3)</sup> In einer späteren Mitteilung soll gezeigt werden, dass dieser Ring nicht nur, wie früher mitgeteilt, übereinstimmende, sondern in gewisser Hinsicht auch unterschiedliche Reaktionsfähigkeit aufweist gegenüber dem 5-Ring in 17-Keto-steroiden.

Nor-cafestans. Beides liess noch keinen schlüssigen Entscheid, weder für noch gegen die Steroid-Natur des Cafesterols zu. Nun erlaubt aber der neue experimentelle Befund, dass die Carboxylgruppe der Nor-cafestan-on-säure bzw. die primäre Carbinolgruppe des Nor-cafestan-ol-ons C nicht an einem angulären Kohlenstoffatom steht, die Steroid-Natur des Cafesterols mit grosser Wahrscheinlichkeit auszuschliessen. Die bisher aufgefundenen nicht-aromatischen Steroide mit 19 Kohlenstoffatomen, die den Nor-cafestan-Derivaten entsprechen würden, enthalten nämlich als nicht in Kohlenstoffringen einbezogene Kohlenstoffatome nur die beiden angulären, meist als Methylgruppen vorliegenden Kohlenstoffatome 18 und 19. In diesen Stellungen kann sich aber, wie bewiesen, die Carboxyl- bzw. primäre Carbinolgruppe unserer Abbauprodukte nicht befinden. Somit könnte im Cafesterol eine Verbindung mit Diterpen-Struktur vorliegen, eine Möglichkeit, auf die wir schon früher hingewiesen hatten<sup>1)</sup>. Wir sind damit beschäftigt, diesen weitreichenden Schluss z. B. durch direktere Abbaureaktionen und Dehydrierungen zu erhärten.

### Experimenteller Teil<sup>2)</sup>.

#### Aufarbeitung eines Rohproduktes vom Abbau des hydrierten Cafesterols mit Perjodsäure.

Eine grössere Menge reines Cafesterol-acetat wurde, wie früher beschrieben<sup>3)</sup>, mit Platin in Eisessig hydriert, das rohe Hydrierungsprodukt verseift und mit Perjodsäure oxydiert. Das schmierige Oxydationsgemisch chromatographierte man in bekannter Weise<sup>3)</sup>, aber vielfach wiederholt, nach der Durchlaufmethode an Aluminiumoxyd. Im folgenden ist deshalb, schematisch vereinfacht, nur das Resultat angegeben: Aus den Eluaten mit Petroläther-Benzolgemischen wurden die ox-Nor-cafestan-one A und B (VI bzw. XI) erhalten, wobei die Verbindung A diesmal mengenmässig weit überwog.

#### a) Nor-cafestan-ol-on A (XII).

Die Eluate mit Benzol sowie mit Benzol unter Zusatz von wenig Äther lieferten das Nor-cafestan-ol-on A (XII) vom Smp. 180—181°.

#### b) Nor-cafestan-ol-on B (XV).

Bei der Umkrystallisation der Mutterlaugen-Produkte von XII erhielt man in kleiner Menge eine Verbindung, die sogar höher schmolz als XII und zur besseren Reinigung durch Erhitzen mit Acetanhydrid in Pyridin acetyliert wurde. Durch Umkrystallisation aus Hexan stieg der

<sup>1)</sup> Helv. **24**, 333 E (1941). *R. Neu* (loc. cit.) gelangte zu derselben Annahme für sein „Coffeol“ im wesentlichen auf Grund der Beobachtung, dass der Verbindung keinerlei Hormonwirkung, weder in oestrogener, androgener noch progesteronartiger Hinsicht zukommt.

<sup>2)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

<sup>3)</sup> Helv. **24**, 354 Eff. (1941).

Schmelzpunkt des Acetylierungsproduktes bis auf 175–176<sup>o</sup> 1). Es reduzierte alkalische Silberdiamminlösung nicht und erwies sich als gesättigt.

Zur Analyse wurde 20 Stunden bei 90<sup>o</sup> und 0,008 mm getrocknet.

3,540 mg Subst. gaben 9,87 mg CO<sub>2</sub> und 2,98 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{21}H_{32}O_3$  Ber. C 75,86 H 9,70%  
 (332,47) Gef. „ 76,09 „ 9,42%

Die Auffassung als Acetat eines zu XII isomeren neuen Oxyketons, Nor-cafestan-ol-on B, wurde durch Verseifung bestätigt:

Zu diesem Zwecke erhitzte man das Acetat 2 Stunden mit einer 5-proz. methanolischen Kalilauge am Rückfluss und krystallisierte das erhaltene freie Nor-cafestan-ol-on B (XV) aus Hexan-Aceton-Gemisch um. Smp. 192–193<sup>o</sup> 1).

Zur Analyse wurde 14 Stunden bei 100<sup>o</sup> und 0,008 mm getrocknet:

3,720 mg Subst. gaben 10,732 mg CO<sub>2</sub> und 3,471 mg H<sub>2</sub>O  
 6,526 mg Subst. gaben 0,410 cm<sup>3</sup> CH<sub>4</sub> (0<sup>o</sup>, 760 mm)  
 $C_{19}H_{30}O_2$  Ber. C 78,57 H 10,41 1 akt. H 0,34%  
 (290,43) Gef. „ 78,73 „ 10,44 „ „ 0,28%

Die Verbindung ist ebenfalls gesättigt und nicht-reduzierend, gibt mit einer 1-proz. Lösung von Digitonin in 90-proz. Alkohol keine Fällung und im Gemisch mit Androsteron eine starke Schmelzpunktsniedrigung.

c) Nor-cafestan-ol-on C (XVI).

Bei der geschilderten Chromatographie wurden die gesamten späteren, mit Benzol-Äther-Gemischen 1:1 sowie mit reinem Äther erhaltenen Eluate vereinigt und 4 Stunden mit der gleichen Gewichtsmenge Bernsteinsäure-anhydrid in der 10-fachen Menge Collidin unter Calciumchlorid-Verschluss gekocht. Die Reaktionslösung wurde in 2-n. Sodalösung gegossen, das Ganze ausgeäthert, die wässrigen Phasen mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert, wieder ausgeäthert und so der hydroxylhaltige Anteil in Form der Bernsteinsäure-halbestere gewonnen. Diese verseifte man durch 2-stündiges Kochen mit 3-proz. methanolischer Kalilauge und erhielt so in freier Form die Hydroxyl-Fraktion, welche in den letzten Eluaten weit überwiegt. Nun wurde durch 4-stündiges Kochen mit Acetanhydrid in Pyridin acetyliert und das Acetylierungsprodukt aus Petroläther-Benzol-Gemisch 1:1 an Aluminiumoxyd chromatographiert. Nachdem etwas schmierige Produkte eluiert worden waren, krystallisierten alle übrigen Eluate. Die letzten, mit Benzol-Äther-Gemischen höherer Äther-Konzentration sowie mit reinem Äther gewonnenen Eluate ergaben nach dem Umkrystallisieren aus Hexan eine weitere Menge Nor-cafestan-ol-on A in Form seines Acetates. Aus den früheren Eluaten (reines

1) Diese etwas höheren Schmelzpunkte ersetzen die in Helv. 24, 343 E, Fussnote 2, mitgeteilten.

Benzol sowie Benzol mit wenig Petroläther bzw. Äther gemischt) wurde hingegen eine neue Verbindung erhalten, die mengenmässig dem gesamten Oxyketon A nur wenig nachstand. Sie schmolz nach Umkrystallisation aus Hexan bei 144—145° und war ebenfalls gesättigt und nicht-reduzierend.

Zur Analyse wurde 14 Stunden bei 90° und 0,007 mm getrocknet.

3,990 mg Subst. gaben 11,10 mg CO<sub>2</sub> und 3,55 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 75,86	H 9,70%
(332,47)	Gef. „ 75,92	„ 9,96%

Danach handelt es sich offenbar um das Acetat eines weiteren Isomeren zu XII und XV, von Nor-cafestan-ol-on C (XVI).

Acetat-dinitrophenylhydrazon: 100 mg 2,4-Dinitrophenylhydrazin wurden in 0,2 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure gelöst, zu dieser Lösung 1,5 cm<sup>3</sup> absolutes Dioxan sowie die Lösung von 50 mg des neuen Oxyketon-acetats in 1 cm<sup>3</sup> Dioxan gegeben und das Ganze nach kurzem Erwärmen bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dabei fiel ein hellgelbes Krystallinat aus. Es wurde nach Verdünnen mit 2-n. Schwefelsäure abgesaugt, nachgewaschen und aus Methanol-Chloroform-Gemisch umkrystallisiert. Das intensiv gelbe Produkt schmolz dann bei 242—243° unter Zersetzung.

Nach 14-stündigem Trocknen bei 100° und 0,006 mm gaben:

3,837 mg Subst. 8,93 mg CO<sub>2</sub> und 2,48 mg H<sub>2</sub>O

3,330 mg Subst. 0,331 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (18°, 724 mm)

C <sub>27</sub> H <sub>36</sub> O <sub>6</sub> N <sub>4</sub>	Ber. C 63,26	H 7,08	N 10,93%
(512,59)	Gef. „ 63,51	„ 7,23	„ 11,11%

Die Verseifung des Acetats erfolgte analog wie beim Acetoxyceton B und lieferte das nach Umkrystallisation aus Hexan-Aceton bei 99—100° schmelzende Nor-cafestan-ol-on C (XVI). Auch diese Verbindung erwies sich als gesättigt, reduzierte nicht und gab kein schwerlösliches Digitonid. Zur Analyse wurde sie 16 Stunden bei 65° und 0,01 mm getrocknet:

2,704 mg Subst. gaben 7,78 mg CO<sub>2</sub> und 2,49 mg H<sub>2</sub>O

10,815 mg Subst. gaben 0,815 cm<sup>3</sup> CH<sub>4</sub> (0°, 760 mm)

C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 78,57	H 10,41	1 akt. H 0,34%
(290,43)	Gef. „ 78,52	„ 10,31	„ „ 0,34%

Oxydation von Nor-cafestan-ol-on B (XV) zu Nor-cafestandion (XIII).

13 mg Nor-cafestan-ol-on B wurden in 1 cm<sup>3</sup> gegen Chromsäure resistentem Eisessig gelöst und hiezu eine Lösung von 9 mg Chromtrioxyd in 0,5 cm<sup>3</sup> 90-proz. Essigsäure gegeben. Nach Stehen über Nacht bei Zimmertemperatur wurde der Überschuss an Chromsäure mit Methanol zerstört und die Reaktionslösung in Wasser gegossen. Man ätherte aus, wusch die Ätherlösung mit Wasser, verdünnter Hydrogencarbonatlösung und Wasser, trocknete sie und dampfte sie



ein. Der krystalline Rückstand schmolz nach dem Umkrystallisieren bei 140—141° und gab in Mischung mit dem früher analog aus Nor-cafestan-ol-on A erhaltenen Nor-cafestan-dion (XIII)<sup>1)</sup> keine Schmelzpunktserniedrigung.

Umsetzung von Nor-cafestan-ol-on C (XVI) mit Phthalsäure-anhydrid in Benzol.

50 mg des genannten Oxyketons wurden zusammen mit 50 mg destilliertem Phthalsäure-anhydrid und 0,25 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol in einem Glasröhrchen eingeschmolzen und das Ganze 2 Stunden in einem Bade von 85° unter Schwenken erwärmt. Dann nahm man das Reaktionsgemisch in Äther auf, zog die Ätherlösung mit eiskalter n. Natronlauge aus, säuerte die Laugenauszüge an und ätherte sie wieder aus. Der Rückstand der letzteren Ätherlösung wurde 2 Stunden mit 2,5-proz. methanolischer Kalilauge verseift, die Verseifungslösung mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Die gewaschene Ätherlösung ergab beim Eindampfen ein Krystallinat, das durch Umkrystallisation aus Hexan 28 mg Nor-cafestan-ol-on C lieferte. Unter den obigen, gelinden Bedingungen haben also über 56% von XVI mit Phthalsäure-anhydrid reagiert. Parallelversuche mit *t*-Androsteron und Testosteron zeigten, dass unter den gleichen Bedingungen sich höchstens 27 bzw. 10% davon mit Phthalsäure-anhydrid umsetzen (berechnet aus den in den Neutralfraktionen aufgefundenen Substanzmengen).

Oxydation von Nor-cafestan-ol-on C (XVI) zur Nor-cafestan-on-säure (XVII).

Man löste 150 mg Nor-cafestan-ol-on C in 10 cm<sup>3</sup> gegen Chromsäure resistentem Eisessig, gab eine Lösung von 90 mg Chromtrioxyd in 3 cm<sup>3</sup> 90-proz. Essigsäure zu und hielt über Nacht bei Zimmertemperatur. Die überschüssige Chromsäure wurde mit Methanol zerstört und die Reaktionslösung in Wasser gegossen und ausgeäthert. Die Ätherlösung wusch man mit Wasser und zog sie dann mit n. Sodaauslösung aus. Aus der letzteren Lösung wurde in üblicher Weise eine Säure erhalten, die nach Umkrystallisation aus Aceton-Hexan bei 161—162° schmolz.

Zur Analyse wurde 14 Stunden bei 100° und 0,007 mm getrocknet:

3,192 mg Subst.	gaben 8,74 mg CO <sub>2</sub> und 2,56 mg H <sub>2</sub> O	
10,026 mg Subst.	verbrauchten 3,35 cm <sup>3</sup> 0,01-n. KOH	
C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 74,96	H 9,27%
(304,42)	Gef. „ 74,72	„ 8,98%
		Äquiv.-Gew. 304
		299

Bei einer zweiten Darstellung wurde auf gleiche Art eine Säure vom Smp. 198—199° erhalten.

<sup>1)</sup> Helv. **24**, 357E (1941).

Nach 21-stündigem Trocknen bei 100° und 0,005 mm:

2,611 mg Subst.	gaben 7,15 mg CO <sub>2</sub>	und 2,13 mg H <sub>2</sub> O
4,358 mg Subst.	verbrauchten 1,412 cm <sup>3</sup>	0,01-n. KOH
C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 74,96	H 9,27% Äquiv.-Gew. 304
(304,42)	Gef. „ 74,73	„ 9,13% „ 309

Da ein fein gepulvertes Gemisch der beiden Säuren nur 1° unter dem höheren Schmelzpunkt schmolz, handelt es sich wahrscheinlich um dimorphe Formen. Nachdem die höher schmelzende Form einmal vorhanden war, konnte bei weiteren Darstellungen der Säure nur noch diese erhalten werden.

Methylester: 65 mg Nor-cafestan-on-säure vom Smp. 198—199° wurden mit einer ätherischen Diazomethanlösung übergossen, wobei das Präparat unter Stickstoffentwicklung bald in Lösung ging. Nach 2 Stunden wusch man die Ätherlösung mit verdünnter Hydrogencarbonatlösung und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Der erhaltene Methylester schmolz nach Umkrystallisation aus Hexan bei 113—114°.

Nach 15-stündigem Trocknen bei 80° und 0,005 mm gaben:

3,698 mg Subst.	10,238 mg CO <sub>2</sub>	und 3,105 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 75,43	H 9,50%
(318,44)	Gef. „ 75,55	„ 9,40%

Methylester-2, 4-dinitrophenylhydrazon: Dieses wurde in völlig gleicher Weise erhalten wie das vorne beschriebene Acetatdinitrophenylhydrazon von Nor-cafestan-ol-on C. Das gelbe Krystallisat schmolz nach Umkrystallisation aus Methanol bei 230—232°.

Nach 16-stündigem Trocknen bei 100° und 0,007 mm gaben:

1,169 mg Subst.	0,115 cm <sup>3</sup> N <sub>2</sub>	(20°, 742 mm)
C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> O <sub>6</sub> N <sub>4</sub>	(498,57)	Ber. N 11,24 Gef. N 11,19%

Verseifung des Methylesters: Eine Lösung von 15 mg Nor-cafestan-on-säure-methylester sowie 200 mg Kaliumcarbonat in 0,4 cm<sup>3</sup> Wasser und 1,6 cm<sup>3</sup> Methanol wurde 9 Stunden unter Rückfluss gekocht. Bei der üblichen Aufarbeitung wurden nur 0,5 mg Neutralanteil erhalten, während die Säurefraktion beim Umkrystallisieren 12 mg einer nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit Nor-cafestan-on-säure identischen Verbindung ergab.

Auch durch 3-stündiges Kochen mit 1-proz. äthanolischer Kalilauge wurde der Methylester quantitativ verseift.

Äthylester: 100 mg Nor-cafestan-on-säure vom Smp. 198 bis 199° wurden mit 6 cm<sup>3</sup> gesättigter alkoholischer Salzsäure, in der sie sich rasch lösten, 20 Stunden bei 0° stehen gelassen. Die Reaktionslösung goss man in Wasser, ätherte aus und wusch die Ätherlösung mit Hydrogencarbonatlösung und Wasser. Sie lieferte beim Eindampfen in 80-proz. Ausbeute den nach Umkrystallisation aus

Hexan bei 122—123° schmelzenden Äthylester. Zur Analyse wurde 16 Stunden bei 70° und 0,006 mm getrocknet:

3,648 mg Subst. gaben 10,134 mg CO<sub>2</sub> und 3,176 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{21}H_{32}O_3$  Ber. C 75,86 H 9,70%  
 (332,47) Gef. „ 75,81 „ 9,74%

Verseifung des Äthylesters: 25 mg des Nor-cafestan-onsäure-äthylesters wurden analog wie der Methylester, aber durch nur 6-stündiges Kochen mit Pottasche-Lösung verseift. Auch hier war dabei die Hydrolyse eine quantitative.

Oxydation von Nor-cafestan-ol-on C (XVI) zu Nor-cafestan-on-al (XVIII).

190 mg Nor-cafestan-ol-on C wurden in 100 cm<sup>3</sup> gegen Chromsäure resistentem Eisessig unter Zusatz von 14 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst, die Lösung auf 0° abgekühlt und mit einer vorgekühlten Lösung von 360 mg Chromtrioxyd in 16 cm<sup>3</sup> 90-proz. Essigsäure versetzt. Man unterbrach nun die Kühlung und liess die Reaktionslösung unter Schwenken sich erwärmen. Nach 5 Minuten war so eine Temperatur von 2°, nach 10 Minuten von 7°, nach 15 Minuten von 11°, nach 30 Minuten von 14,5° und nach 40 Minuten von 16° erreicht. Jetzt wurde mit 4 cm<sup>3</sup> Methanol und viel Wasser versetzt und sofort ausgeäthert. Die Ätherlösung wusch man mit Wasser, n. Sodalösung und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Als Neutralteil wurden so 150 mg eines schmierigen Präparates erhalten, das man aus Hexan-Benzol-Gemisch 3 : 1 an 4,5 g Aluminiumoxyd chromatographierte. Dabei wurde nach etwas öligler Substanz in den Eluaten bis Hexan-Benzol 1 : 1 ein Krystallin erhalten, das nach Umkrystallisation aus Hexan bei 109—111° schmolz, alkalische Silberdiamminlösung rasch und stark reduzierte und beim Erwärmen mit 1,4-Dioxynaphthalin, Eisessig und Salzsäure<sup>1)</sup> eine himbeerrote Färbung ergab. Es handelt sich also um das erwartete Nor-cafestan-on-al. Zur Analyse wurde 16 Stunden bei 65° und 0,007 mm getrocknet:

2,948 mg Subst. gaben 8,55 mg CO<sub>2</sub> und 2,67 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{19}H_{28}O_2$  Ber. C 79,12 H 9,79%  
 (288,42) Gef. „ 79,15 „ 10,14%

Aus den Benzol- und Benzol-Äther-Eluaten wurde unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewonnen. Die Sodauszüge schliesslich ergaben nach üblicher Aufarbeitung Nor-cafestan-onsäure.

Disemicarbazon: 35 mg Nor-cafestan-on-al wurden mit einer vom Kochsalz abgesaugten Lösung von Semicarbazid-acetat, hergestellt aus 136 mg Natriumacetat (krystallisiert) sowie 111 mg Semicarbazid-hydrochlorid in 4 cm<sup>3</sup> Alkohol, 1½ Stunden unter Stickstoff gekocht. Danach setzte man in der Wärme noch etwas Wasser

<sup>1)</sup> Siehe z. B. K. Miescher, A. Wettstein und C. Scholz, Helv. **22**, 902 (1939).

zu und saugte dann bei  $-10^{\circ}$  ab. Das rohe Präparat wurde mit warmem Äther und heissem Wasser gewaschen und aus absolutem Alkohol umkrystallisiert. Es zeigte nun bei  $330^{\circ}$  beginnende, bei  $400^{\circ}$  starke Zersetzung. Der Stickstoffgehalt war allerdings noch zu tief:

Nach 44-stündigem Trocknen bei  $110^{\circ}$  und 0,007 mm gaben:

1,780 mg Subst. 0,293 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> ( $21^{\circ}$ , 734 mm)  
 C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub>N<sub>6</sub> (402,53) Ber. N 20,88 Gef. N 18,46%

#### Reduktion von Nor-cafestan-on-al-disemicarbazon mit Natriumäthylat zum Kohlenwasserstoff.

Diese erfolgte unter völlig gleichen Bedingungen<sup>1)</sup> wie beim Nor-cafestan-dion-disemicarbazon. Das Reaktionsprodukt wurde in Pentan aufgenommen und die Lösung durch eine Säule von besonders aktivem Aluminiumoxyd laufen gelassen. Das erste Eluat wurde nochmals in gleicher Weise behandelt. Ein kleiner Teil des Reaktionsproduktes, das nach seiner Löslichkeit und der Art der Reinigung ohne Zweifel einen Kohlenwasserstoff darstellt, krystallisierte nach längerem Stehen aus Methanol, wenn man etwas zuerst zugesetztes Aceton bei  $-10^{\circ}$  langsam abdunsten liess. Er bildete Blättchen vom Smp.  $36^{\circ}$ . Zur weiteren Reinigung und Analyse reichte die erhaltene Menge nicht aus. Die Verbindung kann Nor-cafestan B (XIX) genannt werden.

#### Verseifung und Abbau eines rohen Hydrierungsgemisches von Cafesterol-acetat mit Chromsäure.

Reines Cafesterol-acetat wurde nach den früheren Angaben<sup>2)</sup> mit Platin in Eisessig hydriert und das Hydrierungsgemisch verseift. 2,45 g des rohen Verseifungsproduktes löste man in 45 cm<sup>3</sup> gegen Chromsäure resistentem Eisessig und gab zu dieser Lösung eine solche von 3,2 g Chromtrioxyd in 4 cm<sup>3</sup> Wasser. Durch Kühlen wurde dafür gesorgt, dass keine Temperatursteigerung über  $40^{\circ}$  eintrat. Schliesslich liess man dann 14 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, setzte 4 cm<sup>3</sup> Methanol zu, liess eine weitere Stunde stehen und goss in 500 cm<sup>3</sup> Wasser. Es wurde ausgeäthert, die Ätherlösung mit Wasser, n. Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Den so erhaltenen Neutralteil chromatographierte man aus Petroläther-Benzol-Gemisch 3 : 1 an Aluminiumoxyd. Nach dieser Vortrennung wurden die mit dem genannten Lösungsmittel anfallenden Eluate verworfen und die mit Petroläther-Benzol 1 : 1 und reinem Benzol eluierten Anteile erneut sorgfältig chromatographiert, wobei man mit Hexan-Benzol-Gemischen von 6 verschiedenen Konzentrationen eluierte. Aus den Gemischen mit geringem Benzolgehalt wurde

<sup>1)</sup> Helv. **24**, 358 E (1941).

<sup>2)</sup> Helv. **24**, 354 E ff. (1941).

in kleiner Menge das ox-Nor-cafestan-on B (XI), aus denjenigen mit hohem Benzolgehalt sowie mit reinem Benzol eine grössere Menge von Nor-cafestan-dion (XIII) gewonnen. Die Benzol-Äther- sowie Äther-Eluate von der Vortrennung lieferten direkt eine geringe Menge eines verhältnismässig schwerlöslichen Krystallisates, das nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Aceton-Hexan-Gemisch bei 279 bis 281° schmolz. Es erwies sich als gesättigt und reduzierte alkalische Silberdiamminlösung nicht. Zur Analyse trocknete man 14 Stunden bei 110° und 0,008 mm:

3,766 mg Subst. gaben 10,404 mg CO<sub>2</sub> und 2,972 mg H<sub>2</sub>O

4,677 mg Subst. gaben 0 cm<sup>3</sup> CH<sub>4</sub>

3,052 mg Subst. wurden 1 Stunde mit 1 cm<sup>3</sup> 0,0667-n. KOH in 96-proz.

Alkohol verseift, dann mit 0,01-n. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zurücktitriert. Verbrauch für Verseifung: 1,050 cm<sup>3</sup> 0,01-n. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 75,44	H 8,67	akt. H 0%	Äquiv.-Gew. 302
(302,21)	Gef. „ 75,39	„ 8,83	„ „ 0%	„ 290

Dinitrophenylhydrazon: Man löste 5 mg der obigen Verbindung sowie 10 mg 2,4-Dinitrophenylhydrazin durch Erwärmen in 0,5 cm<sup>3</sup> absolutem Dioxan, gab nach dem Abkühlen 0,05 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure zu und erwärmte wieder, bis klare Lösung eingetreten war. Dann wurde über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen, am Morgen mit 2-n. Schwefelsäure verdünnt, die Fällung abgesaugt, mit Schwefelsäure und Wasser gewaschen und aus Methanol umkrystallisiert. Smp. 288—289° unter Zersetzung.

Nach 16-stündigem Trocknen bei 100° und 0,005 mm gaben:

1,350 mg Subst. 0,145 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 724 mm)

C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>N<sub>4</sub> (482,52) Ber. N 11,61 Gef. N 11,85%

Die neue, dem Dinitrophenylhydrazon zugrunde liegende Verbindung stellt demnach ein Keto-lacton dar, das wir Nor-cafestan-ol-on-säure-lacton A (XX) nennen.

Die nach der Oxydation mit Chromsäure durch Ausziehen mit n. Natronlauge erhaltene Säurefraktion wurde mit ätherischer Diazomethanolösung verestert und dann aus Hexan an Aluminiumoxyd chromatographiert. Die Eluate mit Hexan-Benzol-Gemisch 1:1 lieferten ein Krystallisat, das nach Umkrystallisieren aus Hexan bei 114—115° schmolz. Es war nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit dem vorne beschriebenen Methylester der Nor-cafestan-on-säure (XVII) identisch.

Oxydation von ox-Nor-cafestan-on A (VI) mit Chromsäure zu Nor-cafestan-ol-on-säure-lacton A (XX).

100 mg ox-Nor-cafestan-on A wurden in 5 cm<sup>3</sup> gegen Chromsäure resistentem Eisessig gelöst und hiezu eine Lösung von 70 mg Chromtrioxyd in 2,5 cm<sup>3</sup> 90-proz. Essigsäure gegeben. Das Ganze hielt man 5 Stunden bei 60°, kühlte dann ab, setzte 2 cm<sup>3</sup> Methanol

zu und liess noch 1 Stunde bei Zimmertemperatur stehen. Nun wurde die Reaktionslösung in Wasser gegossen und ausgeäthert, die Ätherlösung mit Wasser, n. Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der so erhaltene Neutralteil lieferte durch Umkrystallisation aus Hexan-Aceton-Gemisch in kleiner Menge eine Verbindung vom Smp. 279—280°. Sie erwies sich nach Schmelz- und Mischschmelzpunkt als identisch mit dem beim direkten Abbau mit Chromsäure erhaltenen Nor-cafestan-ol-on-säure-lacton A.

Zur Analyse wurde 12 Stunden bei 100° und 0,008 mm getrocknet:

2,632 mg Subst. gaben 7,29 mg CO<sub>2</sub> und 2,06 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 75,44	H 8,67%
(302,21)	Gef. „ 75,53	„ 8,76%

Aus der Mutterlauge liess sich unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewinnen.

Oxydation von ox-Nor-cafestan-on B (XI) mit Chromsäure zu Nor-cafestan-ol-on-säure-lacton B (XXI).

70 mg ox-Nor-cafestan-on B wurden in 4 cm<sup>3</sup> gegen Chromsäure resistentem Eisessig gelöst und zu dieser Lösung eine solche von 35 mg Chromtrioxyd in 2 cm<sup>3</sup> 90-proz. Essigsäure gegeben. Das Ganze hielt man 16 Stunden bei 80°. Nun wurde mit 1 cm<sup>3</sup> Methanol versetzt, 1½ Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen und die Reaktionslösung dann in Wasser gegossen. Man ätherte aus, wusch die Ätherlösung mit Wasser, Hydrogencarbonatlösung und Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Das erhaltene Krystalliat schmolz nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Hexan-Aceton bei 229—230°.

Zur Analyse wurde 12 Stunden bei 95° und 0,008 mm getrocknet:

3,168 mg Subst. gaben 8,675 mg CO<sub>2</sub> und 2,479 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 75,44	H 8,67%
(302,21)	Gef. „ 74,68	„ 8,76%

Die Verbindung stellt offenbar ein noch unreines Nor-cafestan-ol-on-säure-lacton B dar. Infolge der sehr geringen Ausbeute konnte sie nicht weiter gereinigt und untersucht werden.

Die Analysen wurden teils in unserer analytischen Abteilung unter der Leitung von Hrn. Dr. *Gysel*, teils im Mikrolaboratorium der E.T.H. Zürich, unter der Leitung von Hrn. *Gubser*, ausgeführt.

Wissenschaftliche Laboratorien der *Ciba*, Basel.  
Pharmazeutische Abteilung.