

33. Über Steroide und Sexualhormone.

198. Mitteilung¹⁾.

Herstellung und Konfiguration der Oxyde des Δ^5 -3 α -Oxy-cholestens

von Pl. A. Plattner²⁾, A. Fürst²⁾, F. Koller und H. H. Kuhn.

(14. XII. 53.)

Bei der Oxydation des Cholesterins mit Persäuren entsteht bekanntlich ein Gemisch stereoisomerer Oxyde, in welchem die α -Oxido-Verbindung vorherrscht. Demgegenüber wird bei der Oxydation des Δ^4 -3 β -Oxy-cholestens zur Hauptsache das β -Oxyd gebildet, während das Δ^4 -3 α -Oxy-cholesten zur α -Oxido-Verbindung umgesetzt wird³⁾⁴⁾. Es scheint demnach, dass bei den Δ^4 -3-Oxy-cholesterinen (den „allo“-Cholesterinen) die räumliche Lage der Hydroxyl-Gruppe den sterischen Verlauf der Oxyd-Bildung stark beeinflusst. Es erhob sich nun die Frage, ob auch im Falle des Cholesterins die Umkehrung der Konfiguration der Hydroxyl-Gruppe eine wesentliche Beeinflussung des sterischen Verlaufes der Oxyd-Bildung zur Folge habe.

Das gut kristallisierte Umsetzungsprodukt des Δ^5 -3 α -Oxy-cholestens („epi“-Cholesterin; (I)⁵⁾ mit Persäuren⁶⁾ zeigte ein $[\alpha]_D$ von -43° . Ähnlich wie beim Cholesterin liess sich auch hier das Oxydationsprodukt sowohl chromatographisch als auch durch Umkristallisieren in zwei isomere Oxyde auftrennen. Beim Chromatographieren z. B. erhielten wir aus den leichter eluierbaren Anteilen einen Oxidoalkohol $C_{27}H_{46}O_2$ (Smp. 122°) und aus den späteren Fraktionen eine isomere Verbindung (Smp. 167°).

Ein erster Hinweis auf die Konfiguration dieser reinen Oxidoalkohole ergab sich aus ihrer spez. Drehung (vgl. Tabelle A).

Die genaue Übereinstimmung der Drehungsverschiebung bei den Oxyden des Cholesterins einerseits und denen des epi-Cholesterins andererseits erlaubte für den tiefer schmelzenden Oxidoalkohol die Konfiguration eines α -Oxydes (II) und für das höher schmelzende Isomere diejenige des β -Epimeren (III) anzunehmen. Diese Zuordnung liess sich durch den Verlauf der Hydrierungen der Verbindungen beweisen.

¹⁾ 197. Mitt., Helv. **37**, 250 (1954).

²⁾ Gegenwärtige Adresse: F. Hoffmann-La Roche & Co., Aktiengesellschaft, Basel.

³⁾ Pl. A. Plattner, H. Heusser & A. B. Kulkarni, Helv. **31**, 1822, 1885 (1948); **32**, 265, 1070 (1949).

⁴⁾ Vgl. H. Heusser, Konstitution, Konfiguration und Synthese digitaloider Aglykone und Glykoside, in „Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe“, Band VII, Springer-Verlag, Wien 1950.

⁵⁾ Pl. A. Plattner, A. Fürst, F. Koller & W. Lang, Helv. **31**, 1455 (1948).

⁶⁾ Aus dem Acetat des epi-Cholesterins (Ia) entstand ein öliges Oxyd-Gemisch.

Tabelle A.

Vergleich der spez. Drehungen der Oxyde des Cholesterins und des „epi“-Cholesterins.

	$[\alpha]_D$	Differenz
Cholesterin- α -oxyd	-46°	56°
Cholesterin- β -oxyd	$+10^\circ$	
epi-Cholesterin- α -oxyd (Smp. 122°) (II)	-58°	57°
epi-Cholesterin- β -oxyd (Smp. 165°) (III)	-1°	

Das Oxyd II liefert sowohl bei der katalytischen Hydrierung als auch mit LiAlH_4 in recht guter Ausbeute einheitlich $3\alpha,5\alpha$ -Dioxy-cholestan (IV)¹).

Weniger einheitlich reagiert das β -Oxyd III. Bei der katalytischen Hydrierung wurde der Sauerstoff zum grössten Teil vollständig eliminiert und es entstanden neben kleinen Mengen 3α -Oxy-cholestan („epi“-Cholestanol) nur Kohlenwasserstoffe, die wir nicht weiter untersucht haben. Ähnlich verläuft auch die katalytische Hydrierung des Acetates von Cholesterin- β -oxyd, wobei neben wenig Cholestanol-acetat zur Hauptsache Cholestan gebildet wird¹).

Auch bei der Reduktion mit LiAlH_4 verhalten sich die β -Oxyde des Cholesterins und des epi-Cholesterins (III) analog. Das Acetat der ersteren Verbindung liefert mit diesem Reduktionsmittel ca. 60% $3\beta,6\beta$ - und ca. 20% $3\beta,5\beta$ -Dioxy-cholestan²). Aus dem am Kohlenstoffatom 3 epimeren Oxyd (III) entstehen bei dieser Reduktionsart ebenfalls zwei Diole: das $3\alpha,6\beta$ - (VI; 70%) und das $3\alpha,5\beta$ -Dioxy-cholestan (V; 15%).

Das $3\alpha,5\beta$ -Dioxy-cholestan (V) und sein Monoacetyl-Derivat Va liessen sich durch Vergleich (Misch-Smp., IR.-Spektren, $[\alpha]_D$) mit den von Plattner, Heusser & Kulkarni hergestellten Präparaten identifizieren³).

Das zweite Reduktionsprodukt aus dem β -Oxyd III, das $3\alpha,6\beta$ -Dioxy-cholestan (VI), zeigte eine starke Tendenz zur Bildung von Gelen, weshalb es nicht in kristallisierter Form gefasst wurde. Über die gleiche Beobachtung haben vor kurzem Shoppee & Summers berichtet, die das Diol VI durch Reduktion von 3α -Oxy-6-keto-cholestan mit LiAlH_4 hergestellt haben⁴). Bei der Oxydation des Diols VI mit Chromsäure, unter Bedingungen, bei welchen das 3,6-Diketo-koprostan stabil ist⁵), haben wir erwartungsgemäss 3,6-Diketo-cholestan (VII) erhalten.

¹) Helv. **27**, 513 (1944).

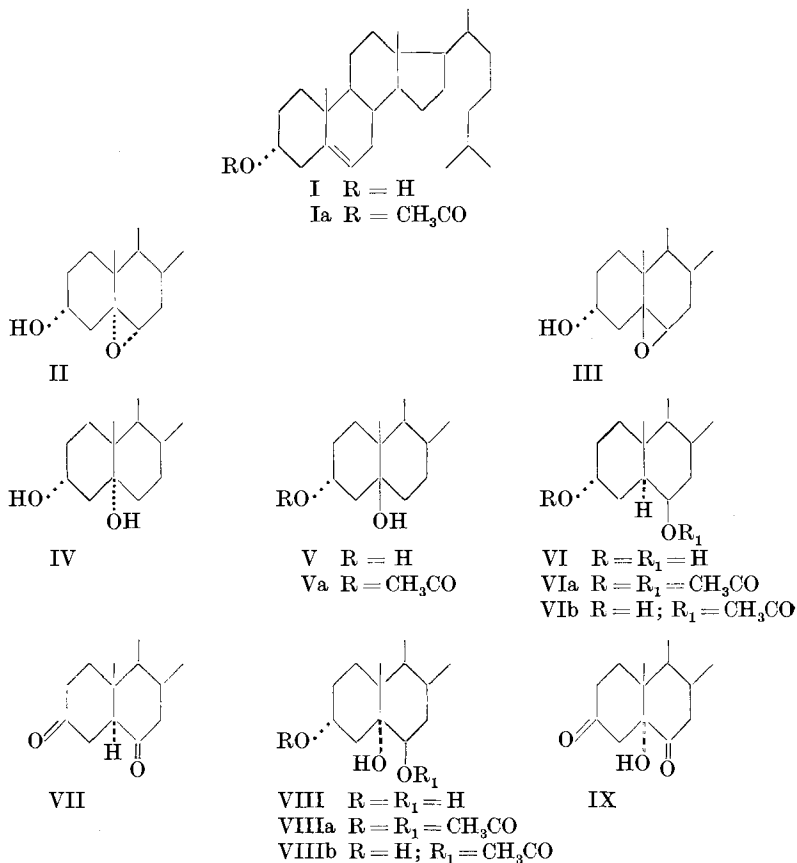
²) Pl. A. Plattner, H. Heusser & M. Feuerer, Helv. **32**, 587 (1949).

³) Helv. **31**, 1885 (1948).

⁴) Soc. **1952**, 1790.

⁵) V. Prelog & E. Tagmann, Helv. **27**, 1880 (1944).

Das Diol VI lässt sich, ebenfalls in Übereinstimmung mit den genannten Autoren¹⁾, durch sein Diacetyl-Derivat VIa charakterisieren. Das Diacetat VIa wird bereits beim Stehenlassen an Aluminiumoxyd partiell zu einer Monoacetyl-Verbindung verseift, die sich wieder zum ursprünglichen Derivat acetylieren lässt. Beim Monoacetat handelt es sich wahrscheinlich um das 3 α -Oxy-6 β -acetoxy-cholestan (VIb)²⁾.



Die Bildung des 3 α ,6 β -Dioxy-cholestans (VI) aus dem β -Oxyd III geht analog zu den Reduktionen von 4 β ,5 β - bzw. 5 β ,5 β -Oxido-Verbindungen vor sich, wobei in jenen Fällen, in welchen die Bindung zwischen dem Oxido-Sauerstoff und dem Kohlenstoffatom 5 geöffnet wird, als Endprodukte Cholestan-Derivate entstehen³⁾; d. h. die re-

¹⁾ C. W. Shoppee & G. H. R. Summers, Soc. 1952, 1790.

²⁾ Bei Modellbetrachtungen erscheint die 6 β -(p)-OH-Gruppe im Diol VI deutlich stärker gehindert als die 3 α -(p)-Oxy-Gruppe.

³⁾ Pl. A. Plattner, H. Heusser & A. B. Kulkarni, Helv. 31, 1822; 1885 (1948); 32, 265, 1070 (1949); Pl. A. Plattner, Th. Petrzilka & W. Lang, Helv. 27, 513 (1944); Pl. A. Plattner, A. Fürst, F. Koller & W. Lang, Helv. 31, 1455 (1948); Pl. A. Plattner, H. Heusser & M. Feurer, Helv. 32, 587 (1949).

duktive Spaltung dieser Oxyde ist mit einer *Walden*'schen Umkehrung am C5 verbunden¹).

Schliesslich haben wir noch das Verhalten der beiden Oxyde (II und III) bei der hydrolytischen Aufspaltung überprüft. Entsprechend den Gesetzmässigkeiten, die wir bei der Untersuchung des sterischen Verlaufes der hydrolytischen Aufspaltung von Oxido-Steroiden gefunden haben²), war aus beiden Verbindungen (II und III) das gleiche Triol, das bisher unbekannte $3\alpha,5\alpha,6\beta$ -Trioxy-cholestan (VIII) zu erwarten.

Tatsächlich entstand aus den Oxyden II und III das Triol VIII, das wieder eine sehr starke Tendenz zur Bildung von Gelen zeigte. Auch in diesem Falle gelang es, das Produkt durch ein kristallisiertes Diacetyl-Derivat VIIIa zu charakterisieren. Ähnlich wie bei der Diacetyl-Verbindung VIa wird auch beim $3\alpha,6\beta$ -Diacetoxy- 5α -oxy-cholestan (VIIIa) beim längeren Stehen an Aluminiumoxyd eine der Acetoxy-Gruppen verseift. Nach den gleichen Überlegungen dürfte es sich beim entstehenden Derivat um das $3\alpha,5\alpha$ -Dioxy- 6β -acetoxy-cholestan (VIIIb) handeln.

Zum definitiven Beweis der Konfiguration des Triols VIII haben wir die Verbindung mit Chromsäure oxydiert, wobei das bekannte 3,6-Diketo- 5α -oxy-cholestan (IX)³) entstand.

Wir danken der *CIBA-Aktiengesellschaft* in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil⁴).

1. Oxydationen von Δ^5 - 3α -Oxy-cholesten (I) und dessen Acetat Ia mit Persäuren. In Vorversuchen wurde festgestellt, dass die Oxydation von Δ^5 - 3α -Acetoxy-cholesten (Ia) mit Benzopersäure in Chloroform bei 0° in 12 Std. beendet ist.

a) 1 g Δ^5 - 3α -Acetoxy-cholesten (Ia) vom Smp. 85° wurde in 10 cm³ Chloroform gelöst, mit 5 cm³ Benzopersäure (4,5 mg 0/cm³) versetzt und 14 Std. bei 0° stehengelassen. Nach der Aufarbeitung wurde ein öliges Rückstand erhalten, der nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Das Präparat wurde in Petroläther gelöst und an 30 g Aluminiumoxyd chromatographiert; alle Fraktionen waren ölig.

b) 12 g Δ^5 - 3α -Oxy-cholesten (I) vom Smp. 139–140° wurden in 100 cm³ abs. Äther gelöst und mit 145 cm³ einer ätherischen Lösung von Phtalmonopersäure (3,86 mg 0/cm³) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei –10° und anschliessend noch 2 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 12 g Rohprodukt (Gemisch von II und III) erhalten, Smp. 105–117°; $[\alpha]_D^{21} = -43°$ (in Chloroform).

Auftrennung des Gemisches von II und III. a) Das rohe Oxydationsprodukt aus 1 g Δ^5 - 3α -Oxy-cholesten wurde an 30 g Al₂O₃ (neutral; Akt. II–III) chromatographiert.

¹) Die Reduktion von $4\alpha,5\alpha$ - bzw. $5\alpha,6\alpha$ -Oxido-cholestan scheint ohne *Walden*'sche Umkehrung vor sich zu gehen. Es wird dabei neben 5-Oxy-cholestan auch 4-Oxy- bzw. 6-Oxy-cholestan gebildet.

²) Vgl. z. B. *A. Fürst & Pl. A. Plattner*, 12th International Congress of Pure and Applied Chem., New York 1951, Abstr. Papers S. 409; *A. Fürst & R. Scotoni jr.*, *Helv.* **36**, 1410 (1953).

³) *V. Prelog & E. Tagmann*, *Helv.* **27**, 1867 (1944).

⁴) Die Smp. sind korrigiert.

Fraktion	Lösungsmittel	mg	Smp.
1—5	Petroläther	Spuren	Öl
6—10	Petroläther-Benzol 1:1 . .	180	120—121°
11—14	Petroläther-Benzol 1:4 . .	60	130—131°
15—16	Äther	100	162—163°
18—20	Äther	240	120—125°
21—23	Methanol	Spuren	

Die einzelnen Fraktionen wurden jeweils mit 150 cm³ Lösungsmittel eluiert.

Die Fraktionen 6—10 kristallisierten aus Methanol in Nadeln, Smp. 120—121°. Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus dem gleichen Lösungsmittel umkristallisiert (Smp. 122—123°) und anschliessend bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

3,500 mg; 3,698 mg Subst. gaben 10,328 mg; 10,917 mg CO₂ und 3,615 mg; 3,854 mg H₂O

C₂₇H₄₆O₂ Ber. C 80,54 H 11,52% Gef. C 80,53; 80,57 H 11,56; 11,66%

$[\alpha]_D^{21} = -57,0^{\circ}; -58,5^{\circ}$ (c = 0,52; 1,49 in Chloroform)

Es liegt das α -Oxyd II vor.

Die Fraktionen 15—16 (Smp. 162—163°) wurden zweimal aus Methanol umkristallisiert (Smp. 165—167°). Zur Analyse wurde 24 Std. im Hochvakuum getrocknet.

3,546 mg; 3,493 mg Subst. gaben 10,476 mg; 10,280 mg CO₂ und 3,676; 3,658 mg H₂O

C₂₇H₄₆O₂ Ber. C 80,54 H 11,52% Gef. C 80,62; 80,32 H 11,60; 11,72%

$[\alpha]_D^{21} = -0,6^{\circ}$ (c = 0,99 in Chloroform)

Es liegt das β -Oxyd III vor.

Die Fraktionen 11—14 (Smp. 130—131°) wurden noch zweimal aus Methanol umkristallisiert und zur Analyse 24 Std. am Hochvakuum getrocknet.

3,648 mg Subst. gaben 10,734 mg CO₂ und 3,815 mg H₂O

C₂₇H₄₆O₂ Ber. C 80,54 H 11,52% Gef. C 80,30 H 11,70%

$[\alpha]_D^{21} = -35,1^{\circ}$ (c = 1,370 in Chloroform)

Beim erneuten Chromatographieren wird dieses Präparat in das α - (II) und β -Oxyd (III) weiter zerlegt.

b) Das rohe Oxyd-Gemisch lässt sich durch systematisches Umkristallisieren auf-trennen. Aus hochsiedendem Petroläther kristallisiert vorerst das β -Oxyd (III) Smp. 165—167°. Durch Kristallisation der Mutterlauge aus Methanol wird dann das α -Oxyd (II) Smp. 122—123° erhalten. Auf diese Weise wurden aus dem Oxydationsprodukt von 12 g epi-Cholesterin 2,86 g β -Oxyd und 8,12 g α -Oxyd erhalten.

3. Hydrierungen von 3 α -Oxy-5 α ,6 α -oxido-cholestan (II).

a) *Katalytisch*: 50 mg α -Oxyd (II) Smp. 123° wurden in 20 cm³ Eisessig gelöst und zusammen mit 6 mg vorhydriertem Platinoxid in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach 4 Std. war die Aufnahme von Wasserstoff beendet. Zur Aufarbeitung wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen, die Lösung gewaschen und getrocknet. Die nach dem Verdampfen des Äthers verbliebene Substanz (48 mg) wurde mehrmals aus Methanol umkristallisiert und schliesslich bei 150° im Hochvakuum sublimiert (Smp. 199—200°). Mit authentischem 3 α ,5 α -Dioxy-cholestan (IV) konnte keine Depression des Schmelzpunktes festgestellt werden.

3,705 mg Subst. gaben 10,868 mg CO₂ und 3,978 mg H₂O

C₂₇H₄₈O₂ Ber. C 80,14 H 11,96% Gef. C 80,05 H 12,01%

b) *Mit Lithiumaluminiumhydrid*: 500 mg II wurden in 50 cm³ abs. Äther gelöst und unter Rühren in eine Suspension von 300 mg Lithiumaluminiumhydrid in 100 cm³ abs. Äther getropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch 1 Std. am Rückfluss gehalten und

nach dem Zusatz von 0,6 cm³ Wasser durch eine Säule von wasserfreiem Natriumsulfat filtriert und gründlich mit Äther nachgewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Essigester wurden 425 mg 3 α ,5 α -Dioxy-cholestan (IV) vom Smp. 198–199⁰ erhalten.

Hydrierungen von 3 α -Oxy-5 β ,6 β -oxido-cholestan (III).

a) *Katalytisch*: 55 mg β -Oxyd III wurden zu 6 mg vorhydriertem Platinoyd in 10 cm³ Eisessig gegeben und in Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt. Nach 1 Std. betrug die Wasserstoff-Aufnahme 6 cm³ und die Reaktion kam zum Stillstand. Die Lösung wurde vom Katalysator abfiltriert, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der ölige Rückstand an 5 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Neben öligen Fraktionen (Kohlenwasserstoffe) konnten 20 mg 3 α -Oxy-cholestan isoliert werden.

b) *Mit Lithiumaluminiumhydrid*: 1 g β -Oxyd III wurde in 150 cm³ abs. Äther gelöst und unter Rühren zu der Suspension von 600 mg Lithiumaluminiumhydrid in 50 cm³ abs. Äther zusetzt. Nach beendeter Zugabe wurde noch 2 Std. weitergerührt und dann mit 1,4 cm³ Wasser zersetzt. Zum Reaktionsgemisch wurde nun wasserfreies Natriumsulfat zugegeben, abgenutscht und mit viel Äther nachgewaschen. Nach dem Eindampfen des Äthers resultierten 990 mg gallertiges Material, das über 25 g Aluminiumoxyd (neutral; Akt. III) chromatographiert wurde.

Fraktion	Lösungsmittel	mg
1—3	Benzol 750 cm ³	680
4	Äther 50 cm ³	50
5	Äther 400 cm ³	260

3 α ,5 β -Dioxy-cholestan (V): Die Fraktion 5 des obigen Chromatogramms, aus Methanol umkristallisiert, lieferte 148 mg 3 α ,5 β -Dioxy-cholestan vom Smp. 189–190⁰. Das Präparat zeigte mit authentischem 3 α ,5 β -Dioxy-cholestan keine Smp.-Erniedrigung. Zur Analyse wurde das Präparat zwei Tage am Hochvakuum bei 70⁰ getrocknet.

3,509 mg Subst. gaben 10,303 mg CO₂ und 3,757 mg H₂O

C₂₇H₄₆O₂ Ber. C 80,14 H 11,96% Gef. C 80,13 H 11,98%

Es liegt das 3 α ,5 β -Dioxy-cholestan (V) vor.

3 α -Acetoxy-5 β -oxy-cholestan (Va): 140 mg des Diols V wurden über Nacht mit 2 cm³ Pyridin und 1 cm³ Acetanhydrid stehengelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung konnten 145 mg Rohprodukt erhalten werden, die aus Methanol umkristallisiert 100 mg des Mono-acetates Va ergaben; Smp 147⁰, Misch-Smp. mit authentischem Material: keine Erniedrigung. Das IR.-Spektrum ist mit dem des Vergleichspräparates identisch.

3 α ,6 β -Dioxy-cholestan (VI) und Derivate: Die Fraktionen 1–4 des obigen Chromatogramms konnten nicht kristallisiert werden. Sie wurden deshalb in 6 cm³ Pyridin und 3 cm³ Acetanhydrid über Nacht bei Zimmertemperatur acetyliert. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das leicht gelbliche, ölige Rohprodukt (770 mg) über 20 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographiert. Vorerst wurden 20 Fraktionen zu je 40 cm³ Petroläther aufgefangen, die insgesamt 450 mg Substanz eluierten. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol schmolz das Produkt bei 112–113⁰¹⁾. Zur Analyse wurde 4 Tage bei 20⁰ am Hochvakuum getrocknet.

3,755 mg Subst. gaben 10,504 mg CO₂ und 3,580 mg H₂O

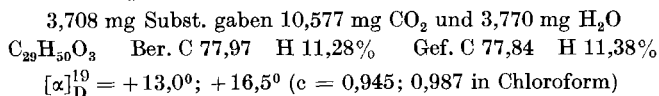
C₃₁H₅₂O₄ Ber. C 76,18 H 10,73% Gef. C 76,34 H 10,67%

$[\alpha]_D^{19} = -17,4^0; -17,9^0$ (c = 1,18; 0,97 in Chloroform)

Es liegt das 3 α ,6 β -Diacetoxy-cholestan (VIa) vor.

¹⁾ In einigen Fällen, vor allem wenn das Präparat noch nicht ganz sauber war, wurden zwei Smp., 87–88⁰ und 112–113⁰, beobachtet.

Die Fraktionen 21—25 (Petroläther-Benzol-Gemische) lieferten 34 mg Gemische (nicht weiter untersucht) die Fraktion 26 (Petroläther-Benzol 1:1) und die Fraktionen 27—30 (Benzol) eluierten 195 mg Substanz vom Smp. 146—147°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol schmolz die Substanz bei 147—148,5°. Sie wurde zur Analyse 120 Std. bei Zimmertemperatur am Hochvakuum getrocknet.

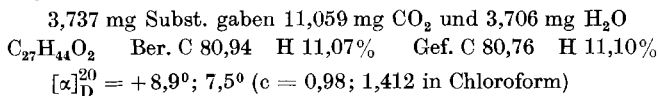


Es liegt ein Monoacetyl-Derivat des Diols VI, wahrscheinlich das 3 α -Oxy-6 β -acetyl-cholestan (VIb) vor.

Reacetylierung zu VIa: 30 mg Monoacetat VIb wurden mit 1 cm³ Pyridin und 1 cm³ Acetanhydrid über Nacht bei Zimmertemperatur acetyliert und nach der Aufarbeitung über 3 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographiert. 30 cm³ Petroläther-Benzol 8:2 eluierten 31 mg Substanz, die nach Umkristallisieren aus Methanol zuerst bei 109—bis 110° und dann (20 mg) bei 112—112,5° schmolzen und mit dem Diacetat VIa keine Smp.-Depression ergaben.

Verseifung: 180 mg Diacetat (VIa) wurden in 20 cm³ abs. Äther gelöst und unter Rühren in eine Suspension von 200 mg Lithiumaluminiumhydrid in 20 cm³ abs. Äther getropft. Nach einer Stunde wurde mit wenig Wasser zersetzt und das Reaktionsgemisch mit wasserfreiem Natriumsulfat versetzt und abfiltriert. Nach dem Eindampfen verblieben 156 mg des gallertigen Diols VI, das nach mehrmaligem Auflösen in Äther und Ausfällen mit Petroläther sich zwischen 180—190° verflüssigte.

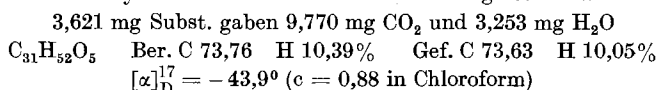
3,6-Diketo-cholestan (VII) aus 3 α ,6 β -Dioxy-cholestan (VI): 450 mg des über das Diacetyl-Derivat gereinigten, nicht kristallisierbaren Diols VI wurden in 25 cm³ Eisessig mit 10 cm³ Chromtrioxyd-Lösung in Eisessig (4 mg 0/cm³) über Nacht stehen gelassen. Nach dem Zerstören des überschüssigen Oxydationsmittels mit Methanol und Aufarbeitung wurden 425 mg Rohprodukt erhalten, das aus Äther-Methanol kristallisierte (235 mg, Smp. 171—172°). Mit authentischem Material vermischt zeigte sich keine Smp.-Erniedrigung.



Hydrolytische Aufspaltung von 3 α -Oxy-5 α ,6 α -oxido-cholestan (II) zu 3 α ,5 α , 6 β -Trioxy-cholestan (VIII). 1 g α -Oxyd II wurde in 150 cm³ Aceton gelöst und mit 30 cm³ Wasser, welches 1,3 cm³ 10-proz. Schwefelsäure enthielt, versetzt. Der Ansatz wurde drei Tage bei Zimmertemperatur belassen, dann im Vakuum zur Hälfte eingengt und mit viel Wasser versetzt. Nun wurde in Äther aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der gelbliche Rückstand (822 mg) war gallertig und konnte nicht kristallisiert werden (Smp. des getrockneten Gels ca. 165—170°). Das Gel wurde nun in 6 cm³ Pyridin gelöst und mit 6 cm³ Acetanhydrid über Nacht bei Zimmertemperatur acetyliert. Nach der Aufarbeitung verblieben 890 mg eines gelblichen Öls, welches über 25 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographiert wurde.

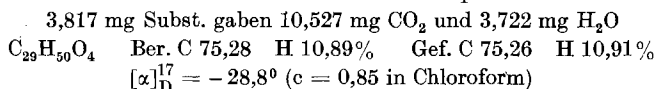
Fraktion	Lösungsmittel	cm ³	mg	Smp.
1—4	Petroläther	400	41	Öl
5—10	Petroläther-Benzol 8:2	600	245	85—86°
11—12	Petroläther-Benzol 1:1	200	50	86—87°
13	Benzol	100	57	100—102°
14—17	Benzol/Äther/Methanol	500	460	teilw. krist.

Die Fraktionen 5–12 wurden vereinigt und dreimal aus Methanol umkristallisiert; Smp. 87–88°. Zur Analyse wurde 78 Std. am Hochvakuum getrocknet.



Es liegt das 3 α ,6 β -Diacetoxy-5 α -oxy-cholestan (VIIIa) vor.

Die Fraktionen 14–17 des obigen Chromatogramms (460 mg) wurden über 12 g Aluminiumoxyd (Akt. II) nochmals gereinigt. 900 cm³ Benzol eluierten noch 336 mg Diacetat VIIIa und 200 cm³ Benzol-Äther 1:1 120 mg des Monoacetates. Nach viermaligem Umkristallisieren aus Methanol schmolz das Präparat bei 177–178°.

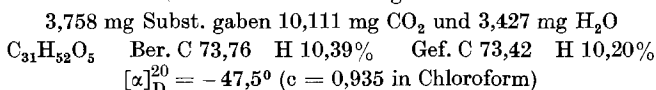


Es liegt ein Monoacetyl-Derivat des Triols VIII, wahrscheinlich VIIIb, vor.

Partielle Verseifung: 100 mg Diacetat VIIIa wurden in 5 cm³ Petroläther gelöst und an einer Säule von 5 g Aluminiumoxyd (Akt. II) adsorbiert. Nach 24 Std. Stehen bei Zimmertemperatur eluierten 350 cm³ Benzol 32 mg des Ausgangsmaterials und 250 cm³ Äther 63 mg Monoacetat VIIIb (Smp. 177–178°).

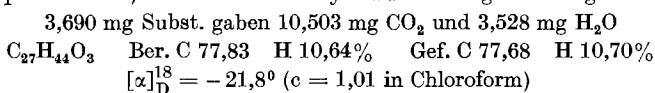
Reacetylierung: 50 mg Monoacetat VIIIb des Triols VIII wurden mit 1 cm³ Pyridin und 1 cm³ Acetanhydrid über Nacht stehengelassen. Nach der Aufarbeitung wurden 50 mg des Diacetates VIIIa vom Smp. 86–87° erhalten.

6. Hydrolytische Aufspaltung von 3 α -Oxy-5 β ,6 β -oxido-cholestan (III). 200 mg β -Oxyd III wurden in 30 cm³ Aceton gelöst und mit 3 cm³ Wasser und 10 Tropfen 2-n. Schwefelsäure versetzt. Der Ansatz wurde 6 Tage bei Zimmertemperatur belassen und dann am Vakuum bis auf 10 cm³ eingengt, in Äther aufgenommen und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gründlich gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es verblieben 213 mg eines gelblichen Gels, welches nach Trocknen bei 176–185° schmolz. Nun wurde der Ansatz bei Zimmertemperatur mit 4 cm³ Pyridin und 2 cm³ Acetanhydrid über Nacht acetyliert. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 288 mg gelbliches Öl erhalten. 210 mg davon wurden an 8 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographiert. Die erste Fraktion (Petroläther-Benzol 1:1), die in 10 Portionen von je 50 cm³ aufgefangen wurde, lieferte insgesamt 125 mg Diacetat VIIIa, die aus Methanol umkristallisiert bei 86,5–88,5° schmolzen. Die restlichen Fraktionen wurden mit Methanol eluiert (76 mg) und nicht weiter untersucht. Zur Analyse wurde weiter aus Methanol umkristallisiert; Smp. stieg bis auf 87–89°. Die Substanz wurde 3 Tage bei 20° am Hochvakuum getrocknet.



Die Probe zeigte mit dem aus dem α -Oxyd (II) erhaltenen Triol-diacetat (VIIIa) keine Smp.-Depression.

3,6-Diketo-5 α -oxy-cholestan (IX) aus 3 α ,5 α ,6 β -Trioxy-cholestan (VIII): 400 mg des gallertigen Triols VIII wurden unter gelindem Erwärmen in 30 cm³ Eisessig gelöst und mit 9,4 cm³ einer 35,2 mg O enthaltenden Chromtrioxyd-Lösung versetzt. Bereits nach kurzem Stehen schieden sich Kristalle ab, die nach 5 Std. abfiltriert wurden (240 mg). Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol wurden 167 mg (Smp. 241–243°) erhalten. Zur Analyse wurde 3 Tage bei 80° getrocknet.



Es liegt das 3,6-Diketo-5 α -oxy-cholestan¹⁾ (IX) vor.

¹⁾ V. Prelog & E. Tagmann, Helv. **27**, 1867 (1944).

3,6-Diketo-5 α -oxy-cholestan (IX) aus 3 β ,5 α ,6 β -Trioxy-cholestan¹⁾: Zu Vergleichszwecken wurden auf die oben beschriebene Weise 400 mg 3 β ,5 α ,6 β -Trioxy-cholestan mit Chromtrioxyd oxydiert. Der Smp. des 3 Tage am Hochvakuum bei 80° getrockneten Präparates lag bei 241–243°; Misch-Smp. mit dem aus 3 α ,5 α ,6 β -Triol hergestellten Oxy-diketon IX ohne Depression.

3,777 mg Subst. gaben 10,774 mg CO₂ und 3,609 mg H₂O
 C₂₇H₄₄O₃ Ber. C 77,83 H 10,64% Gef. C 77,85 H 10,69%
 $[\alpha]_D^{20} = -21^{\circ}$ (c = 1,05 in Chloroform)

Die IR.-Spektren beider Präparate erwiesen sich als vollkommen identisch.

Die Aufnahme und die Diskussion der IR.-Spektren verdanken wir Herrn Prof. Dr. H. H. Günthard. Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Herrn W. Manser ausgeführt.

Zusammenfassung.

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über den sterischen Verlauf von Reaktionen an Steroid-epoxyden wurden die beiden Oxyde des Δ^5 -3 α -Oxy-cholestens („epi“-Cholesterin) hergestellt und ihre Konfiguration aufgeklärt.

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

34. Zur Kenntnis der Sesquiterpene und Azulene.

107. Mitteilung²⁾.

Synthese einiger Abbauprodukte des Cedrens

von Pl. A. Plattner³⁾, A. Fürst³⁾, St. Meyer und W. Keller.

(14. XII. 53.)

Vor kurzem haben wir über die Aufklärung der Konstitution des Cedrens durch systematischen Abbau dieses tricyclischen Sesquiterpens berichtet⁴⁾. Dabei waren wir über eine Reihe bi- und monocyclischer Produkte zu einer optisch aktiven, aliphatischen Methylketodicarbonsäure C₁₀H₁₆O₅ gelangt, für welche aus verschiedenen Gründen die Konstitution II einer 2,2-Dimethyl-3-carboxy-6-keto-heptansäure angenommen werden musste⁵⁾. Es wurde damals erwähnt, dass sich diese Annahme durch Synthese erhärten liess, wofür wir im folgenden die experimentellen Unterlagen bekanntgeben.

¹⁾ V. Prelog & E. Tagmann, Helv. **27**, 1867 (1944).

²⁾ 106. Mitt., Helv. **36**, 1845 (1953).

³⁾ Gegenwärtige Adresse: F. Hoffmann-La Roche & Co., Aktiengesellschaft, Basel.

⁴⁾ Pl. A. Plattner, A. Fürst, A. Eschenmoser, W. Keller, H. Klüvi, St. Meyer & M. Rosner, Helv. **36**, 1845 (1953).

⁵⁾ Vgl. St. Meyer, Dissertation ETH., Zürich 1949.