

## 164. Steroide und Sexualhormone.

202. Mitteilung<sup>1)</sup>.

### Über die Herstellung des 1-Keto-cholestans

von Pl. A. Plattner<sup>2)</sup>, A. Fürst<sup>2)</sup> und H. Els.

(31. V. 54.)

Vor längerer Zeit haben *Ruzicka, Plattner & Furrer* über den Verlauf von Reduktionen des 2-Acetoxy-3-keto-cholestans berichtet<sup>3)</sup>. Sowohl die katalytische Hydrierung (sauer und neutral), als auch die Reduktion nach *Wolff-Kishner* verliefen uneinheitlich und führten zu Gemischen, die nur sehr mühevoll aufgetrennt werden konnten. Dabei gelang es nach der sauren katalytischen Hydrierung eine Acetyl-Verbindung  $C_{29}H_{50}O_2$  abzutrennen, aus welcher durch alkalische Verseifung ein sekundärer Alkohol  $C_{27}H_{48}O$  (Smp.  $166^{\circ}$ ,  $[\alpha]_D = +14^{\circ}$ ) entstand. Der gleiche Alkohol wurde auch in den Reduktionsprodukten des 2-Acetoxy-3-ketons nach *Wolff-Kishner* aufgefunden. Da der freie Alkohol mit Chromtrioxyd zu einem Keton  $C_{27}H_{46}O$  (Smp.  $120^{\circ}$ ,  $[\alpha]_D = +41^{\circ}$ ) oxydiert werden konnte, welches zwar nach der Reduktion (*Wolff-Kishner*) Cholestan gab, aber mit keinem der bekannten Keto-cholestane identisch war, wurde vermutet, dass es sich dabei um das bis anhin unbekannte 1-Keto-cholestan handeln könnte. Im Alkohol vom Smp.  $166^{\circ}$  hätte dann ein 1-Oxy-cholestan vorgelegen, das durch eine nicht näher zu überblickende Umlagerung entstanden wäre. Bei dieser Sachlage war es erwünscht, das 1-Keto-cholestan (VIII) bzw. die entsprechenden Alkohole auf eindeutige Art herzustellen.

Eine Möglichkeit zur Synthese von  $1\alpha$ -Oxy-cholestan (VII) ergab sich aus der Kenntnis des Verlaufes der Reduktionen von Oxido-Verbindungen der Steroid-Reihe<sup>4) 5) 6)</sup>. Danach müsste das bisher unbekannte  $1,2\alpha$ -Oxido-cholestan (V) bei der Reduktion  $1\alpha$ -Oxy-cholestan VII liefern. Zur Synthese der  $1,2\alpha$ -Oxido-Verbindung V war die Herstellung des unbekanntenen  $\Delta^1$ -Cholestens (III) nötig, wobei dann erwartet werden konnte, dass die Oxydation dieses Kohlenwasserstoffes mit Persäuren zum  $\alpha$ -Oxyd führen würde<sup>7)</sup>.

<sup>1)</sup> 201. Mitt., *Helv.* **37**, 1052 (1954).

<sup>2)</sup> Gegenwärtige Adresse: *F. Hoffmann-La Roche & Co.* Aktiengesellschaft, Basel.

<sup>3)</sup> *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner & M. Furrer*, *Helv.* **27**, 727 (1944).

<sup>4)</sup> *A. Fürst & Pl. A. Plattner*, *Helv.* **32**, 275 (1949).

<sup>5)</sup> *A. Fürst & R. Scotoni jr.*, *Helv.* **36**, 1332, 1410 (1953).

<sup>6)</sup> *Pl. A. Plattner, A. Fürst, F. Koller & H. H. Kuhn*, *Helv.* **37**, 258 (1954).

<sup>7)</sup> Vgl. *L. F. Fieser*, *Exper.* **6**, 312 (1950).



Dieser ungesättigte Kohlenwasserstoff zeigte mit Tetranitromethan eine Gelbfärbung und verbrauchte bei der katalytischen Hydrierung 1 Mol Wasserstoff, wobei Cholestan entstand. Obwohl die Eigenschaften des Produktes durch häufiges Umkristallisieren und auch durch chromatographische Reinigung nicht mehr merklich verändert wurden, scheint es nach dem Verlauf der Oxydation mit Persäure doch recht wahrscheinlich, dass das Präparat aus einem schwer trennbaren Gemisch von  $\Delta^1$ - und  $\Delta^2$ -Cholesten (III bzw. IV) besteht.

Im experimentellen Teil sind noch weitere Versuche angeführt, welche die Herstellung von  $\Delta^1$ -Cholestan zum Ziele hatten. In einigen Versuchen haben wir Derivate des bisher unbekanntes  $\Delta^1$ -3 $\beta$ -Oxycholestens (IX, Smp. 130°,  $[\alpha]_D = +63^\circ$ ) verwendet, welches sich durch Reduktion von I mit Lithiumaluminiumhydrid leicht gewinnen lässt. Die  $\beta$ -Anordnung der Hydroxyl-Gruppe in IX wurde dabei durch Hydrierung zum Cholestanol bewiesen.

Die Oxydation des Kohlenwasserstoffes vom Smp. 66° mit Benzopersäure in Chloroform und in Äther führte zum Oxyd der erwarteten Bruttozusammensetzung  $C_{27}H_{46}O$  (Smp. 85°,  $[\alpha]_D = +29^\circ$ ). Auch dieses Produkt veränderte seine Eigenschaften beim häufigen Umkristallisieren nicht mehr. Indessen zeigte das IR.-Spektrum des Präparates das Vorhandensein beträchtlicher Mengen von 2,3 $\alpha$ -Oxido-cholestan (VI)<sup>1)</sup> neben einer bisher unbekanntes Oxido-Verbindung an<sup>2)</sup>, was auch aus dem Verlauf der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid hervorgeht.

Da eine Isomerisierung des  $\Delta^1$ -Cholestens (III) in die  $\Delta^2$ -Verbindung (IV) unter dem Einfluss der Persäure nicht ausgeschlossen erschien, untersuchten wir das Verhalten des Kohlenwasserstoffes in Dioxan-Schwefelsäure. Eine etwaige Verschiebung der Doppelbindung aus der 1,2-Position in die Stellung 2,3 muss an der Veränderung des optischen Drehungsvermögens erkennbar sein, da das  $\Delta^2$ -Isomere eine spez. Drehung von +66° aufweist<sup>1)</sup> und das verwendete Kohlenwasserstoff-Präparat ein  $[\alpha]_D = +39^\circ$  zeigte. Eine Veränderung der Drehung trat jedoch auch während einer längeren Beobachtungsperiode (50 Std.) nicht auf.

Nach der Reduktion des Gemisches von 1,2 $\alpha$ - (V) und 2,3 $\alpha$ -Oxido-cholestan (VI) mit  $LiAlH_4$  in Tetrahydro-furan konnte ein Teil des aus VI entstandenen<sup>1)</sup> 3 $\alpha$ -Oxy-cholestans durch direktes Kristallisieren abgetrennt werden. Die Mutterlaugen der Reduktion ergaben nach der energischen Acetylierung ein nicht kristallisiertes Gemisch von VIIa und 3 $\alpha$ -Acetoxy-cholestan. Beim Chromatographieren erhielten wir das bei Zimmertemperatur nicht kristallisierte 1 $\alpha$ -Acetoxy-cholestan (VIIa)<sup>3)</sup> in den leichter eluierbaren Fraktionen.

Zur Überführung des Acetyl-Derivates VIIa in das 1 $\alpha$ -Oxy-cholestan (VII) haben wir vorerst versucht, das Präparat durch

1) A. Fürst & Pl. A. Plattner, Helv. **32**, 275 (1949).

2) Vgl. Hs. H. Günthard, H. Heusser & A. Fürst, Helv. **36**, 1900 (1953).

3) Vgl. P. Striebel & Ch. Tamm, Helv. **37**, 1094 (1954).

längeres Kochen mit 3-proz. methanolischer Kalilauge zu verseifen, wobei jedoch das 1 $\alpha$ -Acetoxy-cholestan unverändert blieb<sup>1)</sup>.

Die Entfernung der Acetyl-Gruppe aus VIIa gelang durch Reaktion mit Lithiumaluminiumhydrid, wobei das 1 $\alpha$ -Oxy-cholestan (VII, Smp. 105–106°;  $[\alpha]_D = +34^0$ ) in guter Ausbeute entstand.

Schliesslich oxydierten wir die 1 $\alpha$ -Oxy-Verbindung VII mit Chromtrioxyd zum gewünschten Endprodukt, dem 1-Keto-cholestan (VIII, Smp. 82–85°,  $[\alpha]_D = +110^0$ ). Dieses ist von dem eingangs erwähnten Präparat von *Ruzicka, Plattner & Furrer*<sup>2)</sup> ganz verschieden. Andererseits erwiesen sich unsere 1 $\alpha$ -Oxy- (VII) und 1-Keto-cholestan- (VIII)-Präparate im direkten Vergleich als identisch mit den von *P. Striebel & Ch. Tamm*<sup>3)</sup> auf andere Weise bereiteten Verbindungen<sup>4)</sup>. Die Frage nach der Konstitution der früher als 1-Oxy- bzw. 1-Keto-cholestan betrachteten Verbindungen<sup>2)</sup> bleibt also offen.

Diese Untersuchung haben wir beim vorliegenden Stande abgebrochen, als wir von Herrn Prof. *T. Reichstein* erfuhren, dass in seinem Institut das gleiche Problem in Angriff genommen wurde. Wir danken Herrn Prof. *Reichstein* für diese Mitteilung, ebenso Herrn Dr. *Ch. Tamm* für die Überlassung seines Manuskriptes (Helv. **37**, 1094 (1954)) vor dessen Veröffentlichung.

Der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil<sup>5) 6)</sup>.

Umsetzung von  $\Delta^1$ -Cholestenon-(3) (I) mit Äthandithiol.

500 mg  $\Delta^1$ -Cholestenon-(3)<sup>7)</sup> (I) wurden in 10 cm<sup>3</sup> trockenem Äther gelöst, mit 1 cm<sup>3</sup> Äthandithiol versetzt und unter Kühlen mit trockenem HCl-Gas behandelt. Nach dem Eindampfen im Vakuum wurde der ölige Rückstand erneut in Äther gelöst und durch Zusatz von Methanol gefällt. Nach zehnmaligem Umfällen wurde in kleiner Menge eine schlecht kristallisierende Substanz vom Smp. 113–114° erhalten, deren Schwefelanalyse auf die Bruttoformel C<sub>31</sub>H<sub>52</sub>S<sub>4</sub> hinweist.  $[\alpha]_D^{21} = +110^0$  (c = 0,939 in CHCl<sub>3</sub>).

4,358 mg Subst. verbrauchten 3,080 cm<sup>3</sup> 0,02-n. KJO<sub>3</sub>  
 C<sub>31</sub>H<sub>52</sub>S<sub>4</sub> Ber. S 23,20% Gef. S 22,66%

Reduktion mit *Raney-Nickel*. In einem weiteren Versuch wurden 5 g  $\Delta^1$ -Cholestenon-(3) (I) in 50 cm<sup>3</sup> Äther mit 1,5 cm<sup>3</sup> Äthandithiol und HCl-Gas umgesetzt. Das nach Eindampfen im Vakuum verbliebene Rohprodukt wurde in 120 cm<sup>3</sup> reinem Dioxan<sup>8)</sup> gelöst und zu 40 g *Raney-Nickel*, das mit 150 cm<sup>3</sup> Aceton und 5 cm<sup>3</sup> Wasser überschichtet war, gegeben. Vorgängig wurde der Katalysator unter Wasserkühlung

1) Unter gleichen Bedingungen liess sich das 3 $\alpha$ -Acetoxy-cholestan quantitativ verseifen.

2) *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner & M. Furrer*, Helv. **27**, 727 (1944).

3) *P. Striebel & Ch. Tamm*, Helv. **37**, 1094 (1954).

4) Wir danken Herrn Dr. *Ch. Tamm* für die Ausführung des Vergleiches.

5) Mitbearbeitet von *E. Kováts*, Diplomarbeit ETH. 1951.

6) Die Smp. sind korrigiert.

7) Das Keton I wurde im wesentlichen nach *C. Djerassi*, Am. Soc. **71**, 1003 (1949), durch Umsetzung der entsprechenden 2-Brom-Verbindung mit Semicarbazid-hydrochlorid in Eisessig und Spaltung des dabei gebildeten Semicarbazons von I mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in Dioxan bereitet.

8) *K. Hess & H. Frahm*, B. **71**, 2629 (1938).

zweimal in je 200 cm<sup>3</sup> Aceton aufgeschlämmt. Nun wurde das Reaktionsgemisch 14 Std. unter Rückfluss gehalten, nach dem Abkühlen filtriert und der Nickel-Rückstand gründlich mit Benzol ausgezogen. Die vereinigten Lösungsmittel wurden verjagt und das Rohprodukt (4,6 g braunes Öl) über 140 g Aluminiumoxyd (Akt. II, neutral) chromatographiert.

Mit den ersten 6 Fraktionen zu je 70 cm<sup>3</sup> Petroläther wurden 2,36 g Kohlenwasserstoff eluiert, die nach dreimaligem Umkristallisieren 260 mg (Smp. 63<sup>0</sup>) lieferten. Die vereinigten Mutterlaugen wurden eingedampft (2,1 g) und über 80 g Aluminiumoxyd (Akt. I, neutral) erneut chromatographiert.

Die Fraktionen 1–6 (je 30 cm<sup>3</sup> Petroläther) lieferten nach dem Umkristallisieren weitere 832 mg Kohlenwasserstoff (Smp. 64–65<sup>0</sup>).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +39,1^{\circ}$  ( $c = 0,946$  in CHCl<sub>3</sub>).

3,488 mg Subst. gaben 11,160 mg CO<sub>2</sub> und 3,946 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>27</sub>H<sub>46</sub> Ber. C 87,49 H 12,51% Gef. C 87,32 H 12,66%

Die späteren Petroläther-Eluate des ersten Chromatogrammes enthielten ein schwefelhaltiges Öl, das nicht weiter untersucht wurde. Petroläther-Benzol-Gemische eluierten zwei verschiedene schwefelhaltige Substanzen, die aus Äther-Methanol in Nadeln kristallisierten.

Nach mehrmaligem Umkristallisieren schmolz das früher eluierte Präparat bei 141<sup>0</sup>; Gelbfärbung mit Tetranitromethan.  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +28,1^{\circ}$  ( $c = 1,203$  in CHCl<sub>3</sub>).

3,718 mg Subst. verbrauchten 1,570 cm<sup>3</sup> 0,02-n. KJO<sub>3</sub>  
 C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>S<sub>2</sub> Ber. S 13,92% Gef. S 13,54%

Das Präparat ist sehr wahrscheinlich mit dem von *P. Striebel & Ch. Tamm* (l. c.) beschriebenen Cholesten-(1)-äthylendithioketal-(3) identisch.

Die später eluierte Substanz schmolz nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äther-Methanol bei 124<sup>0</sup>; Braunfärbung mit Tetranitromethan.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +114^{\circ}$  ( $c = 1,063$  in CHCl<sub>3</sub>).

4,040 mg Subst. verbrauchten 2,380 cm<sup>3</sup> 0,02-n. KJO<sub>3</sub>  
 Gef. S 18,89%

Die Identität dieses Präparates mit dem von *P. Striebel & Ch. Tamm* (l. c.) im experimentellen Teil erwähnten Nebenprodukt ist wahrscheinlich.

Nach der reduktiven Entschwefelung des Rohproduktes aus 500 mg I und Äthandithiol mit *Raney-Nickel* voller Aktivität konnte nur Cholestan isoliert werden (Smp.-Misch-Smp.).

Umsetzung von  $\Delta^1$ -Cholestenon-(3) (I) mit Benzylmercaptan.

4,5 g  $\Delta^1$ -Cholestenon-(3) (I) wurden in 10 cm<sup>3</sup> Benzol gelöst und nach der Zugabe von 5 cm<sup>3</sup> Benzylmercaptan auf 0<sup>0</sup> abgekühlt. Hierauf wurde die Mischung von weiteren 3 cm<sup>3</sup> Benzylmercaptan mit 1,2 cm<sup>3</sup> 70-proz. Perchlorsäure unter Rühren so langsam zugegeben, dass die Temperatur nicht über 0<sup>0</sup> stieg (Eis-Kochsalz). Das Reaktionsgemisch wurde nach 20 Min. Rühren in Äther aufgenommen, mit kalter 2-n. NaOH-Lösung und dann mit Wasser gewaschen. Nach Abdampfen der Lösungsmittel wurden 6,7 g erhalten, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol-Methanol 4,1 g Nadeln (Smp. 134<sup>0</sup>) lieferten. Zur Analyse wurde noch dreimal umkristallisiert, Smp. 136<sup>0</sup>.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +42,4^{\circ}$  ( $c = 1,339$  in CHCl<sub>3</sub>).

3,720 mg Subst. gaben 10,602 mg CO<sub>2</sub> und 3,005 mg H<sub>2</sub>O  
 4,320 mg Subst. verbrauchten 1,780 cm<sup>3</sup> 0,02-n. KJO<sub>3</sub>  
 C<sub>48</sub>H<sub>66</sub>S<sub>3</sub> Ber. C 77,99 H 9,00 S 13,01%  
 Gef. „ 77,78 „ 9,04 „ 13,21%

Der Substanz kommt sehr wahrscheinlich die Konstitution II zu; Misch-Smp. mit dem entsprechenden Präparat von *P. Striebel & Ch. Tamm* (l. c.) ohne Depression.

Reduktion mit *Raney*-Nickel. 4 g Katalysator wurden 15 Min. mit 8 cm<sup>3</sup> Aceton gekocht und dann mit der Lösung von 600 mg II in 10 cm<sup>3</sup> Dioxan und 0,5 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt. Nach 24 Std. Kochen am Rückfluss wurde vom Katalysator abfiltriert, mit Benzol nachgewaschen und die Lösungen im Vakuum eingedampft. Die erhaltenen 400 mg Öl wurden über 20 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Akt. I, neutral) chromatographiert. Aus den ersten Petroläther-Fractionen liessen sich 210 mg ungesättigter Kohlenwasserstoff mit dem Smp. 65–66° (nach Umkristallisieren aus Äther-Methanol) isolieren.

Hydrierung zu Cholestan. 20 mg des Kohlenwasserstoffes (Smp. 66°) wurden mit 5 mg vorhydriertem Pt-Katalysator (*Adams*) in 4 cm<sup>3</sup> Feinsprit während 25 Min. hydriert und dann aufgearbeitet. Es entstand ausschliesslich Cholestan, Smp. 79° (aus Methanol), keine Smp.-Erniedrigung mit authentischem Produkt.

#### Weitere Versuche zur Herstellung von $\Delta^1$ -Cholesten.

a) Wasserabspaltung aus 2 $\alpha$ - und 2 $\beta$ -Oxy-cholestan<sup>1)</sup>. 100 mg 2 $\beta$ -Oxy-cholestan wurden mit 300 mg Borsäureanhydrid vermischt und im Wasserstrahlvakuum auf 300–320° erhitzt, wobei 85 mg destillierten. Durch Umkristallisieren aus Äther-Alkohol wurden 75 mg  $\Delta^{2,3}$ -Cholesten (Smp. 73°) erhalten.

70 mg 2 $\alpha$ -Oxy-cholestan lieferten bei der analogen Behandlung mit 300 mg Borsäureanhydrid 50 mg Rohprodukt und 40 mg umkristallisiertes  $\Delta^{2,3}$ -Cholesten vom Smp. 73°.

b) Reduktion von  $\Delta^1$ -Cholestenon-(3) nach *Wolff-Kishner*<sup>2)</sup>. 500 mg  $\Delta^1$ -Cholestenon-(3) wurden mit 0,4 cm<sup>3</sup> Hydrazinhydrat in 55 cm<sup>3</sup> Feinsprit und 5 cm<sup>3</sup> Diäthylenglykol unter Stickstoff am Rückfluss gekocht und dann innerhalb 15 Min. mit 450 mg Kaliumhydroxyd in kleinen Portionen versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde der Alkohol abdestilliert, wonach die Temperatur auf 200° gesteigert wurde. Nach 40 Min. wurde abgekühlt, mit Wasser verdünnt und aufgearbeitet. Nach Chromatographieren und Umkristallisieren der ersten Petroläther-Eluate wurden 120 mg  $\Delta^2$ -Cholesten<sup>3)</sup> mit dem Smp. 72°,  $[\alpha]_D^{20} = +64,5^\circ$  erhalten.

c) Über das  $\Delta^1$ -3 $\beta$ -Oxy-cholesten (IX). Zu einer Suspension von 600 mg Lithiumaluminiumhydrid in 20 cm<sup>3</sup> Äther wurden unter Rühren 2 g  $\Delta^1$ -Cholestenon-(3) (I) in 20 cm<sup>3</sup> Äther getropft. Bei Zimmertemperatur wurde noch 2 Std. weitergerührt, dann das überschüssige Reduktionsmittel vorsichtig zerstört. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 1,95 g Reduktionsprodukt erhalten, das, aus Alkohol umkristallisiert, Nadeln vom Smp. 128–129° lieferte. Zur Analyse wurde noch mehrmals umkristallisiert, Smp. 129,5–130°.  $[\alpha]_D^{20} = +63,2^\circ$  ( $c = 1,023$  in CHCl<sub>3</sub>).

3,814 mg Subst. gaben 11,700 mg CO<sub>2</sub> und 4,084 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O Ber. C 83,87 H 11,99% Gef. C 83,72 H 11,98%

Es liegt das  $\Delta^1$ -3 $\beta$ -Oxy-cholesten (IX) vor<sup>4)</sup>.

Acetylierung. 750 mg  $\Delta^1$ -3 $\beta$ -Oxy-cholesten (IX) wurden in 5 cm<sup>3</sup> Pyridin und 5 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid gelöst und 3 Std. erwärmt. Nach der Zerstörung des Acetanhydrids mit Wasser wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt dreimal aus Alkohol umkristallisiert; Smp. 85,5–86°.  $[\alpha]_D^{19} = +58,8^\circ$  ( $c = 1,269$  in CHCl<sub>3</sub>).

3,538 mg Subst. gaben 10,524 mg CO<sub>2</sub> und 3,675 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 81,25 H 11,29% Gef. C 81,18 H 11,62%

Es liegt das  $\Delta^1$ -3 $\beta$ -Acetoxy-cholesten (IXa) vor.

<sup>1)</sup> Bearbeitet von *H. H. Kuhn*.

<sup>2)</sup> Bei eigenen Versuchen mit dem  $\Delta^4$ -Cholestenon-(3) zeigte es sich, dass die von *G. Lardelli & O. Jeger* [Helv. **32**, 1817 (1949)] beschriebene Wanderung der Doppelbindung bei der Reduktion je nach experimentellen Bedingungen nur teilweise vor sich geht. Deshalb schien es möglich, dass aus I ein Gemisch von III und IV entstehen könnte.

<sup>3)</sup> Vgl. *A. Fürst & Pl. A. Plattner*, Helv. **32**, 375 (1949).

<sup>4)</sup> Wir haben das Reduktionsprodukt von I mit LiAlH<sub>4</sub> auf etwaige Anwesenheit der entsprechenden 3 $\alpha$ -Oxy-Verbindung nicht untersucht.

Hydrierung zu Cholestanol. 100 mg IX wurden mit 20 mg vorhydriertem Pt-Katalysator (*Adams*) in 2 cm<sup>3</sup> Alkohol mit Wasserstoff geschüttelt. Nach 45 Min. war die Wasserstoffaufnahme (6,3 cm<sup>3</sup>) beendet. Die Aufarbeitung lieferte ausschliesslich Cholestanol (Smp. 140–141°; Mischprobe).

Chlorierung. 1 g  $\Delta^1$ -3 $\beta$ -Oxy-cholesten (IX) wurde bei –15° portionenweise mit 15 g Thionylchlorid versetzt. Nach 1 Std. wurde auf dem Wasserbad erwärmt (1 Std.) und nach dem Erkalten mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Nach mehrmaligem Waschen mit verd. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung wurde mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft: 760 mg dunkles, chlorhaltiges Öl, das auch nach sorgfältigem Chromatographieren nicht kristallisierte. Deshalb wurde wieder alles zusammengespült (600 mg), in 25 cm<sup>3</sup> Amylalkohol gelöst und portionenweise mit 2 g Natrium versetzt, dann 2 Std. auf 90° und eine weitere Std. auf 150° erwärmt. Die Aufarbeitung lieferte 540 mg Öl, das an 30 g Aluminiumoxyd (Akt. II, neutral) chromatographiert wurde. Aus den ersten Fraktionen (Benzin-Eluate) konnte ein Kohlenwasserstoff isoliert werden (150 mg; Smp. 64–65°; Tetranitromethan: gelb; keine Smp.-Erniedrigung mit dem weiter oben beschriebenen Präparat). Aus den späteren Fraktionen wurde ein kristallisiertes Produkt isoliert; Smp. 139–140° (aus Äther-Methanol), keine Smp.-Erniedrigung mit Cholestanol.

Bromierung von IX. Zu einer Lösung von 1 g  $\Delta^1$ -3 $\beta$ -Oxy-cholesten (IX) in 10 cm<sup>3</sup> CCl<sub>4</sub> wurden 435 mg Brom in 3 cm<sup>3</sup> CCl<sub>4</sub> tropfenweise zugegeben. Nach 15 Min. wurde die entfärbte Lösung im Vakuum in der Kälte eingedampft, wonach 1,3 g zurückblieben. Nach vorsichtigem Umkristallisieren aus Äther-Methanol wurden Nadeln vom Smp. 84–86° erhalten.  $[\alpha]_D^{19} = +60,5^{\circ}$  (c = 1,098 in CHCl<sub>3</sub>).

4,656 mg Subst. gaben 10,165 mg CO<sub>2</sub> und 3,614 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>OBr<sub>2</sub> Ber. C 59,33 H 8,49% Gef. C 59,58 H 8,69%

Oxydation. 590 mg der obigen Dibrom-Verbindung (Smp. 84–86°) wurden in 5 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und langsam mit 5 cm<sup>3</sup> Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung (4 mg O/cm<sup>3</sup>) versetzt. Nach 14 Std. (Zimmertemp.) wurde das unverbrauchte Oxydationsmittel mit 2 cm<sup>3</sup> Methanol reduziert, das Reaktionsgemisch in Äther aufgenommen und weiter wie üblich aufgearbeitet. Das ölige Rohprodukt lieferte aus Äther-Methanol 98 mg Kristalle vom Smp. 102–103° (teilweise Zersetzung beim weiteren Umkristallisieren).  $[\alpha]_D^{19} = +45,4^{\circ}$  (c = 0,673 in CHCl<sub>3</sub>).

4,431 mg Subst. gaben 9,598 mg CO<sub>2</sub> und 3,410 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>OBr<sub>2</sub> Ber. C 59,56 H 8,15% Gef. C 59,11 H 8,61%

#### 1-Keto- (VIII) und 1 $\alpha$ -Oxy-cholestan (VII).

Oxydation mit Benzopersäure. 2,2 g Kohlenwasserstoff (aus II mit *Raney-Nickel*; Smp. 66°) wurden in 20 cm<sup>3</sup> abs. Äther gelöst, mit 43 cm<sup>3</sup> einer ätherischen Perbenzoesäure-Lösung (7 mg O/cm<sup>3</sup>) versetzt und 16 Std. bei Zimmertemperatur im Dunkeln stehengelassen. Nachher wurde mit Äther verdünnt, mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser, Ferrosulfat-Lösung und wieder mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es wurden 2,36 g gelbliches, spontan kristallisierendes Material erhalten. Das Produkt gab keine Farbreaktion mit Tetranitromethan. Nach viermaligem Umkristallisieren aus Alkohol schmolz die Substanz bei 83,5–84°. Zur Analyse wurde noch dreimal aus dem gleichen Lösungsmittel umkristallisiert; Smp. 84,5–85°.  $[\alpha]_D^{20} = +29^{\circ}$  (c = 0,947 in CHCl<sub>3</sub>).

3,692 mg Subst. gaben 11,355 mg CO<sub>2</sub> und 3,925 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O Ber. C 83,87 H 11,99% Gef. C 83,93 H 11,90%

Es liegt ein Gemisch von 1,2 $\alpha$ - (V) und 2,3 $\alpha$ - Oxido-cholestan (VI) vor.

Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid. 4,3 g des Oxyd-Gemisches wurden in 30 cm<sup>3</sup> Tetrahydro-furan gelöst und unter Rühren langsam zu einer Suspension von 3 g Lithiumaluminiumhydrid in 60 cm<sup>3</sup> Tetrahydro-furan getropft (30 Min.). Nun wurde 26 Std. auf ca. 60° erwärmt, nach dem Abkühlen vorsichtig mit Wasser zersetzt und auf

übliche Art aufgearbeitet (4,16 g). Aus Äther-Methanol kristallisierten 700 mg 3 $\alpha$ -Oxy-cholestan (Smp. 181–182°); keine Smp.-Erniedrigung mit authentischem Material.

Da der Rest nicht mehr gut kristallisierte, wurde eingedampft und acetyliert: 3,4 g wurden in 5 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst und mit 5 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 3 Std. auf 90° erwärmt und weitere 16 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach dem Zusatz von 10 cm<sup>3</sup> Wasser wurde das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen, mit 2-n. Salzsäure, verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das resultierende gelbe Öl (3,2 g) wurde über 100 g Aluminiumoxyd (Akt. II, neutral) chromatographiert.

Aus den ersten Petroläther-Fractionen konnte etwas Cholestan isoliert werden (Mischprobe, Analyse).

3,638 mg Subst. gaben 11,606 mg CO<sub>2</sub> und 4,213 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>27</sub>H<sub>48</sub> Ber. C 87,02 H 12,98% Gef. C 87,06 H 12,96%

Mit Petroläther-Benzol (9:1) wurde das bei Zimmertemperatur nicht kristallisierende 1 $\alpha$ -Acetoxy-cholestan (VIIa) (1,1 g) und mit Benzol, Benzol-Essigester-Gemischen 3 $\alpha$ -Acetoxy-cholestan (Smp., Mischprobe mit authentischem Material) eluiert.

1 $\alpha$ -Oxy-cholestan (VII). Die 1,1 g Petroläther-Benzol-Fractionen aus dem obigen Chromatogramm wurden in 30 cm<sup>3</sup> abs. Äther gelöst und langsam unter Rühren in eine Suspension von 1 g Lithiumaluminiumhydrid in 40 cm<sup>3</sup> abs. Äther getropft. Das nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt (980 mg) wurde über 20 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Akt. III, neutral) chromatographiert. Die Fractionen 2–11 (Benzin) kristallisierten spontan und waren unter sich identisch. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äther-Methanol schmolz das Präparat (540 mg) bei 105–106°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>19</sup> = +33,8° (c = 1,300 in CHCl<sub>3</sub>).

3,657 mg Subst. gaben 11,174 mg CO<sub>2</sub> und 4,042 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>O Ber. C 83,43 H 12,45% Gef. C 83,38 H 12,37%

Es liegt das 1 $\alpha$ -Oxy-cholestan (VII) vor; Misch-Smp. mit dem Präparat von *P. Striebel & Ch. Tamm* (l. c.) ohne Depression bei 102–104°. Mit dem 1 $\beta$ -Oxy-cholestan (Smp. 98–99°) war eine Smp.-Erniedrigung auf 89–95° zu beobachten.

1-Keto-cholestan (VIII). 400 mg 1 $\alpha$ -Oxy-cholestan wurden in 10 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, mit 3,8 cm<sup>3</sup> Chromtrioxyd-Eisessig (4,8 mg O/cm<sup>3</sup>) versetzt und 16 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach dem Zusatz von 0,5 cm<sup>3</sup> Methanol und üblicher Aufarbeitung wurden 381 mg spontan kristallisierendes Material erhalten. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther-Methanol Smp. 86,5–87,5°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>19</sup> = +109,5° (c = 1,329 in CHCl<sub>3</sub>).

3,748 mg Subst. gaben 11,494 mg CO<sub>2</sub> und 4,070 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O Ber. C 83,87 H 11,99% Gef. C 83,69 H 12,15%

Es liegt das 1-Keto-cholestan (VIII) vor. Unser Präparat gab mit dem von *P. Striebel & Ch. Tamm* (l. c.) hergestellten VIII keine Smp.-Depression.

Die Aufnahmen und die Diskussion der IR.-Spektren verdanken wir Herrn Prof. Dr. *H. H. Günthard*. Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (*W. Manser*) durchgeführt.

### Zusammenfassung.

Es werden die Herstellung und die Eigenschaften von 1-Keto- und 1 $\alpha$ -Oxy-cholestan beschrieben.

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