

231. Reduktion von Cholesten-(1)-on-(3) mit Metallhydriden und mit Aluminiumisopropylat¹⁾.

Steroide, 12. Mitteilung²⁾

von R. Albrecht und Ch. Tamm.

(12. X. 57.)

In 1-Stellung oxygenierte Steroidderivate können aus den entsprechenden Δ^1 -ungesättigten 3-Ketonen, die bei trans-ständiger Verknüpfung der Ringe A und B relativ leicht zugänglich sind, bereitet werden³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾. So diente z. B. Cholesten-(1)-on-(3) (VI) als Ausgangsmaterial zur Herstellung von 1-oxygenierten Cholestan-Derivaten³⁾⁴⁾⁵⁾. VI wurde in der von uns beschriebenen Synthese³⁾ zuerst in das Epoxyketon VII verwandelt. Bei der Reduktion von VII mit LiAlH_4 entstanden die beiden epimeren 1,3-Diole III und XII in fast gleichen Anteilen. Für die Bildung der relativ grossen Menge des bisaxialen Epimeren III wurde die durch den Oxydring hervorgerufene Deformation des Ringes A als verantwortlich betrachtet. Für die weiteren Reaktionen (partielle Acetylierung der HO-Gruppe an C-3, CrO_3 -Oxydation und Al_2O_3 -Behandlung des 1α -Hydroxy- 3β -acetoxycholestans, Hydrierung des gebildeten Cholesten-(2)-ons-(1) zu 1-Ketocholestan (XXVIII)) ist praktisch nur das Diol XII (Hydroxyl an C-1 axial, an C-3 äquatorial) brauchbar. Wir stellten uns deshalb die Aufgabe, die Herstellung von XII zu verbessern.

Da sich in der Regel bei der Reduktion der Ketogruppe von α, β -ungesättigten Sechsringketonen mit Metallhydriden fast nur der eine der beiden epimeren Allylkohole bildet, wollten wir Cholesten-(1)-on-(3) (VI) zuerst reduzieren und dann erst das erhaltene Cholesten-(1)-ol-(3β) (X) epoxylieren.

Die Reduktion von VI mit NaBH_4 in wässrigem Dioxan bei 20° ergab ein Stoffgemisch, aus dem sich durch Chromatographie an Al_2O_3 nur 3β -Hydroxycholestan (II) rein abtrennen liess. Rückoxydation der verbliebenen Kristallgemische mit CrO_3 -Eisessig und Trennung an Al_2O_3 ergab neben viel Cholestanon-(3) nur sehr wenig Cholesten-(1)-on-(3) (VI). Das Hauptprodukt der Reduktion war somit der gesättigte Alkohol II (ca. 60%). Das erwünschte Cholesten-(1)-ol-(3β) (X) hatte sich höchstens zu 2,5% gebildet. Dieses Resultat ist uner-

1) Aus der Diss. R. Albrecht, Basel.

2) 11. Mitt.: W. Schlegel & Ch. Tamm, Helv. **40**, 160 (1957).

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

4) Pl. A. Plattner, A. Fürst & H. Els, Helv. **37**, 1399 (1954).

5) H. B. Henbest & R. A. L. Wilson, J. chem. Soc. **1956**, 3289.

6) F. Sallmann & Ch. Tamm, Helv. **39**, 1340 (1956).

wartet, da NaBH_4 in α, β -ungesättigten Ketonen in der Regel die $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindung nicht angreift⁷). Die Resultate dieser und der weiteren Reduktionsversuche mit Cholesten-(1)-on-(3) (VI) sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Normaler verlief die Reduktion von VI mit LiAlH_4 in siedendem Äther. Neben Cholesten-(1)-ol-(3 β) (X) (70%), das schon *Plattner* und *Mitarb.*⁴) sowie *Bergmann* und *Mitarb.*⁸) auf diese Weise hergestellt hatten, konnten wir 3 α -Hydroxycholestan (I) als Nebenprodukt fassen (5,5%). Das intermediär gebildete Cholesten-(1)-ol-(3 α) (XXIII) wird offenbar weiter reduziert (vgl. auch die weiteren, unten beschriebenen Versuche⁹). Das Acetylderivat XI ergab nach Behandeln mit Perbenzoesäure ein Epoxyd, das durch Reduktion mit LiAlH_4 glatt in das gewünschte, früher hergestellte 1 $\alpha, 3\beta$ -Dihydroxycholestan (XII) überging. Das Epoxyd besitzt daher die Konstitution XVI; die Anlagerung des Sauerstoffs bei der Epoxylierung ist normal von der räumlich weniger gehinderten α -Seite her erfolgt. Wurde jedoch der freie Allylalkohol X in genau gleicher Weise mit Perbenzoesäure behandelt, so bildete sich statt des α -Oxyds 1,2 β -Oxidocholestanol-(3 β) (XIV), wie aus den folgenden Umsetzungen zu schliessen war: Das Acetylierungsprodukt von XIV war verschieden vom 1,2 α -Oxido-3 β -acetoxy-cholestan (XVI). Bei der Oxydation von XIV mit CrO_3 -Pyridin-Komplex¹⁰) bei 20° entstand das Oxido-Keton XIII, das sich ebenfalls vom bekannten 1,2 α -Oxidocholestanon-(3) (VII) eindeutig unterschied. Sein UV.-Spektrum (vgl. Fig. 1) zeigte die für α -Epoxyketone charakteristische bathochrome Verschiebung des Maximums der schwachen Ketobande⁶) von 282 $\text{m}\mu$ (Cholestanon-(3)) nach 295 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 1,44$). Diese Verschiebung ist etwas weniger stark ausgeprägt als beim isomeren α -Oxyd, wo das Maximum bei 300–302 $\text{m}\mu$ liegt⁶). Die LiAlH_4 -Reduktion des Oxido-alkohols XIV lieferte ein Diol, das seinerseits bei der CrO_3 -Oxydation die bekannte 2,3-Seco-cholestan-

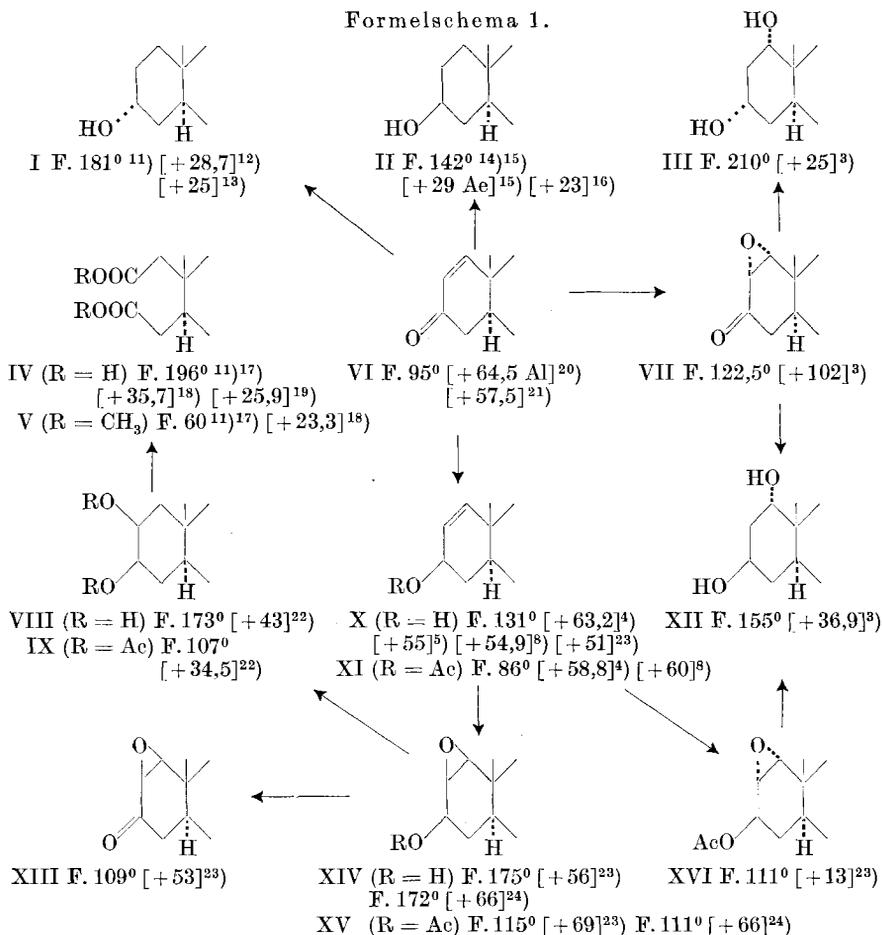
⁷) Für die Bildung eines gesättigten Alkohols aus einem α, β -ungesättigten Keton fanden wir in der Literatur nur noch ein weiteres Beispiel: *F. Sondheimer, M. Velasco, E. Batres & G. Rosenkranz*, *Chemistry & Ind.* **1954**, 1482, sowie *J. K. Norymberski & G. F. Woods*, *J. chem. Soc.* **1955**, 3426, beobachteten die Absättigung der Δ^1 -Doppelbindung in Androstadien-(1,4)-dion-(3,20) und der Δ^4 -Doppelbindung in Androsten-(4)-dion-(3,20). — Die Entstehung eines gesättigten Ketons aus dem α, β -ungesättigten Keton bei der NaBH_4 -Reduktion ist kürzlich von *C. Djerassi & W. Rüttel*, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 3528 (1957), bei Iresin, einem Sesquiterpen festgestellt worden.

⁸) *W. Bergmann, M. Kita & D. J. Giancola*, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 4974 (1954).

⁹) Die gleichzeitige Absättigung der $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindung in α, β -ungesättigten Ketonen und Aldehyden durch LiAlH_4 ist bisher nur in aromatischen Systemen beobachtet worden. So erhielten *F. A. Hochstein & W. G. Brown*, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 3484 (1948), bei Einhaltung bestimmter Bedingungen aus Zimtaldehyd 3-Phenylpropanol-(1). Die Autoren konnten nachweisen, dass dabei keine 1,4-Addition stattfindet. Ein metallorganischer Komplex wird als Zwischenprodukt angenommen. Vgl. auch *A. Dornow, G. Winter & W. Vissering*, *Chem. Ber.* **87**, 629 (1954).

¹⁰) *G. I. Poos, G. E. Arth, R. E. Beyler & L. H. Sarett*, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 422 (1953).

Formelschema 1.



Ac = CH₃CO—. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht in Chloroform als Lösungsmittel an. Sonst bedeuten: Ae = Äther; Al = Äthanol.

¹¹⁾ A. Windaus & Cl. Ubrig, Ber. deutsch. chem. Ges. **47**, 2384 (1914).

¹²⁾ G. Vavon & B. Jakubowicz, Bull. Soc. chim. France [4] **53**, 581 (1933).

¹³⁾ R. P. Linstead, J. Amer. chem. Soc. **62**, 1766 (1940); L. C. King & M. J. Bigelow, *ibid.* **74**, 3338 (1952); W. G. Dauben, R. A. Micheli & J. F. Eastham, *ibid.* **74**, 3852 (1952).

¹⁴⁾ O. Diels & E. Abderhalden, Ber. deutsch. chem. Ges. **39**, 884 (1906).

¹⁵⁾ R. Willstätter & E. W. Mayer, Ber. deutsch. chem. Ges. **41**, 2199 (1908).

¹⁶⁾ D. H. R. Barton, J. chem. Soc. **1946**, 1116.

¹⁷⁾ A. Windaus & E. Kuhr, Liebigs Ann. Chem. **532**, 52 (1937).

¹⁸⁾ B. Heath-Brown, I. M. Heilbron & E. R. H. Jones, J. chem. Soc. **1940**, 1482.

¹⁹⁾ H. Heymann & L. F. Fieser, Helv. **35**, 631 (1952).

²⁰⁾ A. Butenandt, L. Mamoli, H. Dannenberg, L. W. Masch & J. Paland, Ber. deutsch. chem. Ges. **72**, 1617 (1939).

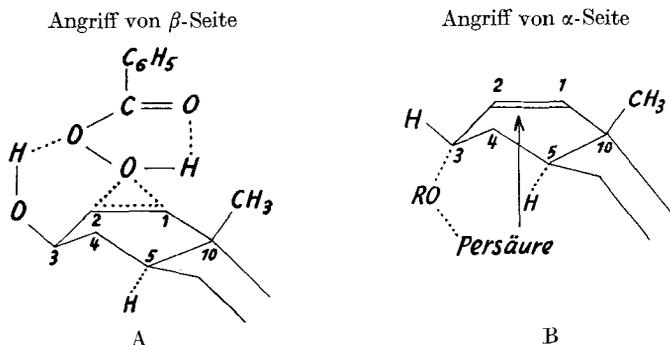
²¹⁾ C. Djerassi & C. R. Scholz, J. Amer. chem. Soc. **69**, 2404 (1947).

²²⁾ Eigener Wert. Weitere Angaben in Tabelle 2.

²³⁾ Eigener Wert; vgl. exper. Teil.

²⁴⁾ H. B. Henbest & R. A. L. Wilson, J. chem. Soc. **1957**, 1958.

2,3-disäure (IV) ergab. Auch der daraus bereitete Dimethylester V stimmte mit authentischem Material überein. Das Reduktionsprodukt von XIV ist demnach ein 2,3-Diol, wobei die HO-Gruppe in 2-Stellung



auf Grund ihrer Bildung axial, d. h. β -ständig angeordnet ist. Es liegt $2\beta, 3\beta$ -Dihydroxycholestan (VIII) vor. VIII gab das krist. Diacetyl-derivat IX. Unsere Versuche waren bereits abgeschlossen, als *Henbest & Wilson*²⁴⁾ über sehr ähnliche Beobachtungen berichteten²⁵⁾. Die Stereo-

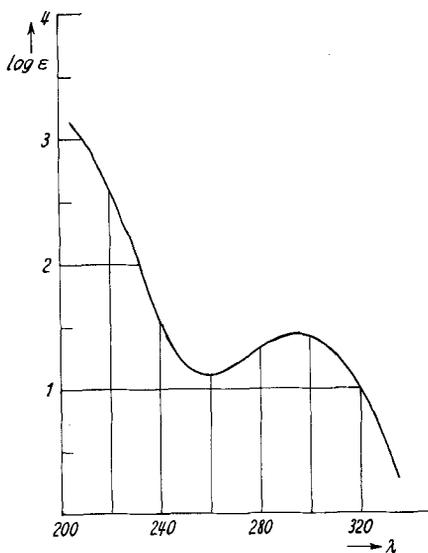


Fig. 1.

UV.-Absorptionsspektrum in Äthanol*).
 1,2 β -Oxidocholestanon-(3) (XIII); ber. auf $C_{27}H_{44}O_2$.

²⁵⁾ Sie erhielten nach Einwirkung von Monophtalpersäure aus dem freien Allyl-alkohol X ebenfalls das β -Oxyd, während das entsprechende Allylchlorid das isomere α -Oxyd lieferte.

*) Aufgenommen von Herrn Dr. P. Zoller mit einem *Unicam-SP-500*-Spektrophotometer.

spezifität der Epoxylierung könnte durch die Ausbildung einer Wasserstoffbindung zwischen dem 3β -Hydroxyl und der Persäure bedingt sein, wobei ein Zwischenzustand A auftritt, den wir ähnlich wie die britischen Autoren formulieren können. Die Sauerstoffanlagerung erfolgt dadurch nicht mehr von der räumlich weniger gehinderten α -Seite her wie gewöhnlich. Um einen weiteren Einblick in den Mechanismus dieser Reaktion zu gewinnen, schien es uns interessant, die Epoxylierung am epimeren Allylalkohol und seinem Acetylderivat zu studieren. Hier dürfte immer das normale α -Oxyd entstehen. Diese Versuche konnten aber nicht ausgeführt werden, da es uns bisher nicht gelungen ist, das noch unbekanntes Cholesten-(1)-ol-(3α) (XXIII) herzustellen. Nachdem die Reduktion von Cholesten-(1)-on-(3) (VI) mit NaBH_4 oder LiAlH_4 kein XXIII ergeben hatte, hofften wir den gesuchten Allylalkohol durch Reduktion von VI nach *Meerwein-Ponndorf-Verley* mit *Al-Isopropylat* zu erhalten. Das Resultat dieser Reaktion war überraschend. Nach Chromatographie an Al_2O_3 konnten wir neben wenig Ausgangsmaterial VI (3,5%) drei krist. Stoffe isolieren: Cholesten-(1)-ol-(3β) (X) (34% reines und ca. 14% unreines Material) als Hauptprodukt, ferner Cholestanol-(3α) (I) (7%) und 15% eines krist. Stoffes vom Smp. 211° . Er war am schwersten eluierbar; seine Analysenwerte stimmten auf die Formel $\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}_2$. Das IR.-Spektrum liess auf 2 Hydroxyle schliessen (vgl. Fig. 2). Der Stoff lieferte ein Diacetylderivat und gab bei der Oxydation mit CrO_3 -Eisessig die bekannte 2,3-Seco-cholestan-2,3-disäure (IV) und deren Dimethylester V. Es handelt sich demnach um ein 2,3-Diol. Von den vier möglichen isomeren 2,3-Dihydroxycholestanen war zu Beginn unserer Arbeit nur 2 β ,3 α -Dihydroxycholestan (XXIV) bekannt, von dem das neue Diol verschieden war.

Das Diol XXIV und das Diacetat XXV waren zum ersten Male von *Hattori & Kawasaki*²⁶⁾ aus 2, 3 α -Oxidocholestan (XXII), dessen Konstitution von *Fürst & Plattner*²⁷⁾ bewiesen wurde, und kurz später auch von *Marker & Plambeck Jr.*²⁸⁾ erhalten worden. *Fürst & Plattner*²⁶⁾ fanden das gleiche Diol, resp. nach Acetylierung desselben das gleiche Diacetat, nach der Hydrolyse von 2, 3 β -Oxidocholestan. Auf Grund der heutigen Kenntnisse über den stereochemischen Verlauf der Epoxydöffnung ist die Konstitution des Diols XXIV gesichert.

Das neue Diol war auch verschieden von Cholestandiol-(2 β ,3 β) (VIII), das weiter oben beschrieben wurde, sowie von Cholestandiol-(2 α ,3 α) (XVII), das wir für diesen Vergleich aus Cholesten-(2) (XXI) mit OsO_4 bereitet und durch das Diacetylderivat XVIII charakterisiert haben. (Die zur Sicherheit ausgeführte CrO_3 -Oxydation von XVII ergab, wie erwartet, die 2,3-Seco-cholestan-2,3-disäure (IV).) *Per exclusionem* muss daher Cholestandiol-(2 α ,3 β) (XIX) vorliegen. Nach

²⁶⁾ K. Hattori & T. Kawasaki, J. pharmac. Soc. (Japan) **57**, 160 (1937). Chem. Zbl. **1938** II, 81; Chem. Abstr. **32**, 187 (1938).

²⁷⁾ A. Fürst & Pl. A. Plattner, Helv. **32**, 275 (1949).

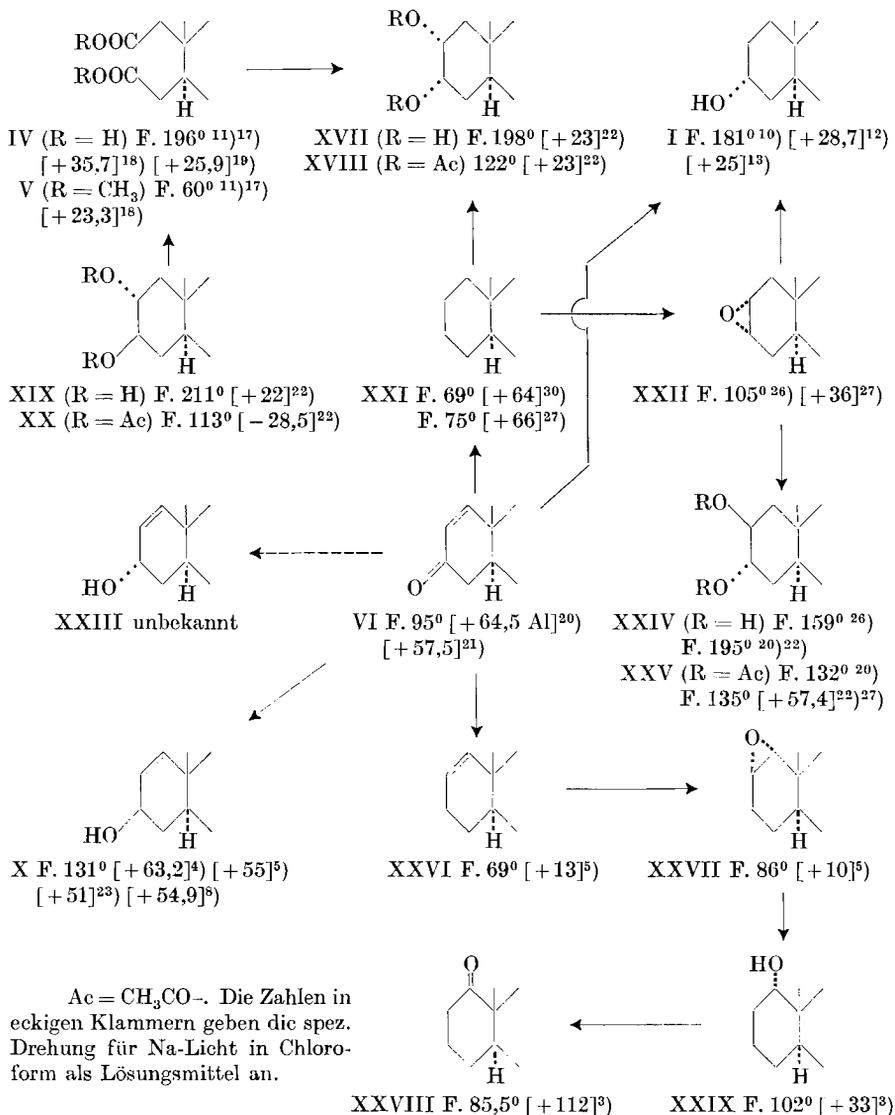
²⁸⁾ R. E. Marker & L. Plambeck Jr., J. Amer. chem. Soc. **61**, 1332 (1939).

Tabelle 1. Reduktionsversuche mit Cholesten-(1)-on-(3) (VI).

Versuchs-Nr.	Reduktionsmittel	Lösungsmittel	Temp.	Zeit in Std.	Übrige Bedingungen	Reaktionsprodukte in Prozent Ausbeute (Reihenfolge: abnehmende Eluierbarkeit von Al_2O_3)
1	NaBH_4	80-proz. wässriges Hexan	20°	6,5	—	60 % Cholestanol-(3 β) (II) 2,5 % Cholesten-(1)-ol-(3 β) (nicht isoliert)
2	LiAlH_4	abs. Äther	Rückfluss	1	—	5,5 % Cholestanol-(3 α) (I) 70 % Cholesten-(1)-ol-(3 β) (X)
3	Al-Isopropylat	Isopropanol	ca. 60°	8	—	3,5 % Cholesten-(1)-on-(3) (VI) 7 % Cholestanol-(3 α) (I) 34 % Cholesten-(1)-ol-(3 β) (X) 14 % Cholesten-(1)-ol-(3 β) (X) nicht ganz rein 15 % Cholestandiol-(2 α ,3 β) (XIX)
4a	$\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3(1:1,8)^{29)}$	abs. Äther	Rückfluss	1,5	—	20 % Misch-Krist. aus $\frac{2}{3}$ Cholesten-(1) (XXVI) + $\frac{1}{3}$ Cholesten-(2) (XXI) 5,5 % Cholesten-(1)-on-(3) (VI) 4 % Cholestanol-(3 α) (I) 24 % Cholesten-(1)-ol-(3 β) (X) 7 % Cholestandiol-(2 α ,3 β) (XIX)
4b	$\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3(1:1,8)^{29)}$	abs. Äther	Rückfluss	1,5	N_2 -Atmosphäre im Dunkeln	22 % Misch-Krist. aus $\frac{2}{3}$ Cholesten-(1) (XXVI) + $\frac{1}{3}$ Cholesten-(2) (XXI) 7,5 % Cholestandiol-(2 α ,3 β) (XIX) übrige Stoffe nicht getrennt
4c	$\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3(1:5,7)^{29)}$	abs. Äther	Rückfluss	1,5	—	30 % Mischkrist. aus $\frac{2}{3}$ Cholesten-(1) (XXVI) + $\frac{1}{3}$ Cholesten-(2) (XXI) übrige Stoffe nicht getrennt
4d	$\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3(1:8,5)^{29)}$	abs. Äther	Rückfluss	2	—	30 % Mischkrist. aus $\frac{2}{3}$ Cholesten-(1) (XXVI) + $\frac{1}{3}$ Cholesten-(2) (XXI) übrige Stoffe nicht getrennt
4d	$\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3(1:7,6)^{29)}$	abs. Äther	Rückfluss	24	AlCl_3 in Portionen zugegeben	29 % Mischkrist. aus $\frac{2}{3}$ Cholesten-(1) (XXVI) + $\frac{1}{3}$ Cholesten-(2) (XXI) 6,5 % Cholestandiol-(2 α ,3 β) (XIX) übrige Stoffe nicht getrennt
5	$\text{LiAlH}_4\text{-BF}_3(1:5)^{29)}$	abs. Äther	Rückfluss	2,5	—	6 % Mischkrist. aus $\frac{2}{3}$ Cholesten-(1) (XXVI) + $\frac{1}{3}$ Cholesten-(2) (XXI) 22 % Cholesten-(1)-on-(3) (VI) 11 % Cholestanol-(3 α) (I) 15 % Gemisch von Cholestanol-(3 β) (II) und Cholesten-(1)-ol-(3 β) (X) 9 % Cholestandiol-(2 α ,3 β) (XIX)

²⁹⁾ Molares Verhältnis

Formelschema 2.



Abschluss unserer Versuche berichteten fast gleichzeitig *Henbest & Smith*³¹⁾ sowie *Shoppee* und Mitarb.³²⁾ über die Herstellung dieser vier epimeren Cholestandiole. Schmelzpunkte und spez. Drehung, die diese Autoren für das 2 α ,3 β -Diol und sein Diacetylderivat angeben,

³⁰⁾ A. Mauthner, Mh. Chem. **30**, 635 (1909).

³¹⁾ H. B. Henbest & M. Smith, J. chem. Soc. **1957**, 926.

³²⁾ C. W. Shoppee, D. N. Jones & G. H. R. Summers, J. chem. Soc. **1957**, 3100.

stimmen gut mit den Werten unseres Präparates überein, womit seine Konstitution gesichert ist. Hingegen treten beim Vergleich der physikalischen Konstanten der andern Diole einige Unstimmigkeiten zutage. Sie scheinen nicht prinzipieller Natur zu sein, sondern dürften auf die unterschiedliche Reinheit der Präparate zurückzuführen sein. Wir haben die Resultate der verschiedenen Arbeitsgruppen in Tab. 2 einander gegenübergestellt³³).

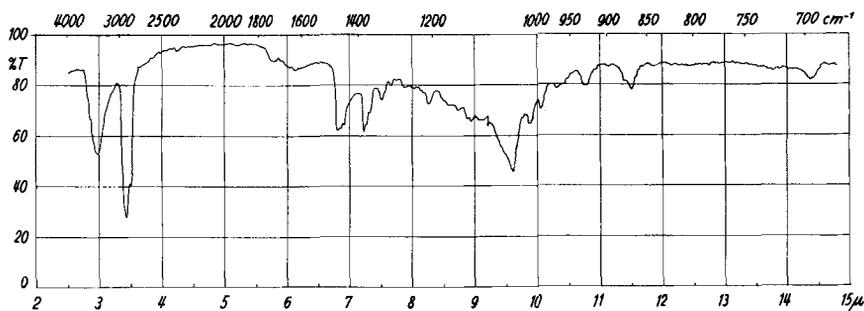


Fig. 2.

IR.-Absorptionsspektrum*).

Cholestandiol-(2 α ,3 β) (XIX), fest in KBr gepresst, kompensiert mit KBr.

Kürzlich fanden *Broome & Brown*³⁴), dass sich bei der Reduktion von Cholesten-(4)-on-(3) mit LiAlH_4 in Gegenwart von AlCl_3 weder der Allylalkohol noch der gesättigte Alkohol, sondern Cholesten-(4) bildet. Sie erhielten das Olefin in 85-proz. Ausbeute³⁵)³⁶)³⁷). Wir übertrugen diese Reaktion auf Cholesten-(1)-on-(3) (VI), um so eventuell zu Cholesten-(1) (XXVI) zu gelangen. Aus XXVI lassen sich 1 α -Hydroxycholestan (XXIX) bzw. 1-Ketocholestan (XXVIII) über das Epoxyd XXVII leicht gewinnen⁵).

Im ersten Versuch (Nr. 4a in Tab. 1), in welchem das molare Verhältnis von LiAlH_4 zu AlCl_3 1:1,8 war, liessen sich nach Chromatographie an Al_2O_3 neben etwas Ausgangsmaterial VI (5,5%) die vier fol-

³³) *Hattori & Kawasaki*²⁶) erhielten beim Kochen von 2,3 α -Oxidocholestan (XXII) mit 20-proz. HCl neben Cholestandiol-(2 β ,3 α) (XXIV) ein weiteres Diol vom Smp. 118° (Acetylderivat: Smp. 125–128°). Da dieser Stoff mit keinem der 4 isomeren 2,3-Diole identisch ist, bleibt seine Konstitution vorderhand noch unangeklärt.

³⁴) *J. Broome & B. R. Brown*, *Chemistry & Ind.* **1956**, 1307.

³⁵) *O. H. Wheeler & J. L. Mateos*, *Chemistry & Ind.* **1957**, 395, bestätigten diese Beobachtung. Sie isolierten 90% Cholesten-(4) und 10% Cholestan.

³⁶) Die Kombination LiAlH_4 - AlCl_3 ist nur noch von *A. J. Birch & M. Slaytor*, *Chemistry & Ind.* **1956**, 1524, zur Reduktion von 3,4-Methylenedioxyzimtalkohol verwendet worden. Sie erhielten die Olefine Isosafrol (45%) und Safrol (55%).

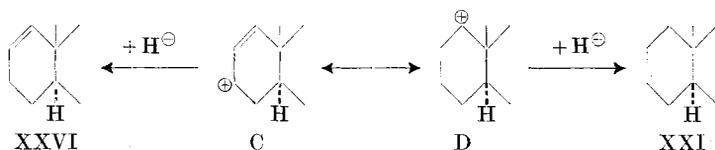
³⁷) *H. C. Brown & B. C. Subba Rao*, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 3164 (1955); **78**, 2582 (1956), haben eine analoge Mischung von NaBH_4 und AlCl_3 zur Reduktion von Estern, Carbonsäuren und Nitrilen benützt.

*) Aufgenommen von Herrn Dr. *P. Zoller* mit einem *Perkin-Elmer-IR.*-Spektrophotometer, Modell 21.

Tabelle 2.
Cholestean-2, 3-diole.

	Smp.	$[\alpha]_D$	Autoren
2 α ,3 α -Diol (XVII)	212—214 ^o	+ 32 ^o (Chf)	<i>Herbest & Smith</i> ³¹⁾ <i>Shoppée et al.</i> ³²⁾ eigene Werte ²³⁾
	216—219 ^o	+ 31 ^o (Chf)	
	198—200 ^o	+ 21 ^o ; + 23 ^o (Chf)	
Di-O-acetyl-Derivat (XVIII)	134—135 ^o	+ 29 ^o (Chf)	<i>Shoppée et al.</i> ³²⁾ eigene Werte ²³⁾
	122—123,5 ^o	+ 23 ^o (Chf)	
2 α ,3 β -Diol (XIX)	212—214 ^o	+ 28 ^o (Chf)	<i>Herbest & Smith</i> ³¹⁾ <i>Shoppée et al.</i> ³²⁾ eigene Werte ²³⁾
	204—205 ^o	+ 18 ^o (Chf)	
	211—211,5 ^o	+ 21 ^o ; + 21 ^o ; + 24 ^o (Chf)	
Di-O-acetyl-Derivat (XX)	106—107 ^o	- 27 ^o (Chf)	<i>Shoppée et al.</i> ³²⁾ eigene Werte ²³⁾
	113—113,5 ^o	- 28,5 ^o (Chf)	
2 β ,3 α -Diol (XXIV)	159—161 ^o	—	<i>Hattori & Kawasaki</i> ²⁵⁾ <i>Marker & Plambeck Jr.</i> ²⁸⁾ <i>Herbest & Smith</i> ³¹⁾ <i>Shoppée et al.</i> ³²⁾
	195—197 ^o /201 ^o	—	
	197—200 ^o	+ 42 ^o (Chf)	
	200—202 ^o	+ 33 ^o (Chf)	
Di-O-acetyl-Derivat (XXV)	132 ^o	—	<i>Hattori & Kawasaki</i> ²⁵⁾ <i>Marker & Plambeck Jr.</i> ²⁸⁾ <i>Fürst & Plattner</i> ²⁷⁾ <i>Shoppée et al.</i> ³²⁾
	133—135 ^o	—	
	135 ^o	+ 57,4 ^o (Chf)	
2 β ,3 β -Diol (VIII)	133—135 ^o	+ 56 ^o (Chf)	<i>Herbest & Smith</i> ³¹⁾ <i>Shoppée et al.</i> ³²⁾ eigene Werte ²³⁾
	174—177 ^o	+ 43 ^o (Chf)	
	176—177 ^o	+ 38 ^o (Chf)	
Di-O-acetyl-Derivat (IX)	173—174 ^o	+ 43 ^o (Chf)	<i>Shoppée et al.</i> ³²⁾ eigene Werte ²³⁾
	112 ^o /119 ^o	+ 38 ^o (Chf)	
	107—108 ^o	+ 34,5 ^o (Chf)	

genden Reaktionsprodukte isolieren³⁸): 1. Kristallisat vom Smp. 69–70°, $[\alpha]_D$ -Werte zwischen +32° und +34° (in Chloroform); 2. Cholestanol-(3 α) (I) (4%). 3. Cholesten-(1)-ol-(3 β) (X) (24%, Hauptprodukt) und 4. Cholestandiol-(2 α , 3 β) (XIX) (7%), das auch bei der Reduktion mit Al-Isopropylat erhalten worden war. Die Analysenwerte des Kristallisats vom Smp. 69–70° stimmten auf die Formel C₂₇H₄₆. Der Stoff gab mit Tetranitromethan eine starke Gelbfärbung. Der Schmelzpunkt stimmte gut mit dem Literaturwert des erwarteten Cholestens-(1) (XXVI) überein; die spez. Drehung wich aber erheblich ab, lag zwischen den Werten von Cholesten-(1) (XXVI) und Cholesten-(2) (XXI) und liess auf ein isomorph kristallisierendes Gemisch von etwa 65% XXVI und etwa 35% XXI schliessen. Die Vermutung bestätigte sich, indem das Mischkristallisat zwar wieder ein scharf schmelzendes Epoxylierungsprodukt vom Smp. 84–86° lieferte, dessen spez. Drehung aber wieder auf ein analoges Gemisch von 1,2 α -Oxido- und 2,3 α -Oxido-cholestan hinwies. Nach Reduktion des Oxydgemisches mit LiAlH₄ liessen sich durch fraktionierte Kristallisation und Chromatographie an Al₂O₃ etwa 58% reines 1 α -Hydroxycholestan (XXIX) und etwa 29% reines 3 α -Hydroxycholestan (I) abtrennen, was mit den Drehwerten der vorhergehenden Mischkristallisate gut übereinstimmt. Die Bildungsweise der Olefine dürfte als eine durch die Anwesenheit der Lewis-Säure begünstigte Hydrogenolyse des α , β -ungesättigten Ketons aufzufassen sein, wobei intermediär das Carbonium-Ion C auftritt. Die Addition von H⁺ führt zum Olefin XXVI. Das Kation C steht offenbar im Gleichgewicht mit dem Carbonium-Ion D, das seinerseits das Olefin XXI liefert. Die Bildung von XXI ist verständlich, da XXI thermodynamisch stabiler als XXVI ist³⁹).



Das Auftreten des Allylalkohols X und des gesättigten Alkohols I als weitere Reduktionsprodukte ist normal. Überraschend und noch nicht zu erklären ist jedoch die Bildung des 2,3-Diols XIX. Da beide Hydroxyle äquatorial sind, dürfte ein 2,3-Epoxyd als Zwischenprodukt ausser Betracht fallen, obwohl Epoxyde beim Chromatographieren an Al₂O₃ in α -Glykole übergehen können⁴⁰). Die Herkunft der beiden O-Atome ist somit unklar. Man könnte an eine Disproportionierung des α , β -ungesättigten Ketons zum Olefingemisch und zum Diol den-

³⁸) Reihenfolge nach abnehmender Eluierbarkeit.

³⁹) R. B. Turner, W. R. Meador & R. E. Winkler, J. Amer. chem. Soc. **79**, 4122 (1957).

⁴⁰) Unpublizierte Versuche der Herren W. Schütt & W. Kreis.

ken. Die Reduktion verläuft praktisch gleich, wenn man unter Luftausschluss (im N_2 -Strom) und im Dunkeln arbeitet (Nr. 4 b in Tab. 1). Ein radikalischer Mechanismus und Beteiligung von Luft-Sauerstoff scheint damit auszuschließen. Die Ausbeute und Zusammensetzung des Olefingemisches veränderte sich nicht wesentlich, als die Menge an $AlCl_3$ stark erhöht wurde (Nr. 4 c und 4 d in Tab. 1) oder die Reaktionsdauer von 1,5–2 Std. auf 24 Std. ausgedehnt und $AlCl_3$ in Portionen zum Reaktionsgemisch zugegeben wurde (Nr. 4 e in Tab. 1). Wurde BF_3 statt $AlCl_3$ als *Lewis*-Säure verwendet, so verlief die Reaktion prinzipiell gleich, aber etwas langsamer, da noch 22% Ausgangsmaterial VI und nur 6% Olefingemisch gefunden wurden (vgl. Nr. 5 in Tab. 1).

Vergleicht man die Zahl der Stufen, Schwierigkeit der Trennungsoptionen und die Ausbeuten der verschiedenen Wege, die von Cholesten-(1)-on-(3) (VI) zu 1-Ketocholestan (XXVIII) führen, so ist die hier beschriebene Reaktionsfolge, die über X, XI, XVI zu XII führt und dann in die früher beschriebenen Stufen³⁾ einmündet, weit aus am ergiebigsten. Die Gesamtausbeute an 1-Ketocholestan (XXVIII) bezogen auf Cholesten-(1)-on-(3) (VI) beträgt nach 7 Reaktionsstufen etwa 30%.

Wir danken Herrn Prof. *T. Reichstein* für das Interesse, das er unserer Arbeit entgegengebracht hat. Ferner danken wir dem „*Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung*“ für die gewährte Unterstützung.

Experimenteller Teil.

Alle Smp. wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze bis 200° etwa $\pm 2^\circ$, darüber etwa $\pm 3^\circ$. Substanzproben zur Messung der spez. Drehung, der UV.- und IR.-Spektren wurden, falls nicht anders vermerkt, 1 Std. bei 0,02 Torr und 60–70° und zur Analyse bei 0,01 Torr über P_2O_5 bei angegebener Zeit und Temperatur getrocknet. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Äther oder Chloroform, Waschen mit 2-n. HCl (bei CrO_3 -Oxydationen mit 2-n. H_2SO_4), 2-n. Sodalösung und Wasser, Trocknen mit Na_2SO_4 und Eindampfen. Alle Chromatographien wurden nach der Durchlaufmethode⁴¹⁾ mit alkalifreiem Al_2O_3 der Aktivitätsstufe I von *M. Woelm*, Eschwege, Deutschland, durchgeführt. Nachweis von freiem CrO_3 bei Oxydationen, sowie Tetranitromethanproben nach *H. P. Sigg* et al.⁴²⁾. Im folgenden werden die nachstehenden Abkürzungen verwendet: Ae = Äther, Al = Äthanol, An = Aceton, Be = Benzol, Chf = Chloroform, Me = Methanol, Pe = Petroläther und W = Wasser.

Reduktion von Cholesten-(1)-on-(3) (VI) mit $NaBH_4$. Zu einer Lösung von 1,6 g Cholesten-(1)-on-(3) (VI) vom Smp. 96–97,5° in 75 ml 80-proz. wässrigem Dioxan wurde im Lauf von 1 Std. eine Lösung von 500 mg $NaBH_4$ in 50 ml 80-proz. wässrigem Dioxan zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 6 Std. stengelassen, dann bei 0° mit 2-n. H_2SO_4 bis pH = 3 versetzt, mit 150 ml Wasser verdünnt und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt (1,60 g) wurde an 45 g Al_2O_3 chromatographiert (Chromatogramm I).

Die Fraktionen 1–3 (325 mg, eluiert mit Be) gaben aus Me 250 mg Kristallgemisch vom Smp. 120–126°. Nicht weiter aufgetrennt.

⁴¹⁾ *T. Reichstein & C. W. Shoppee*, Disc. Farad. Soc. Nr. 7, 305 (1949).

⁴²⁾ *H. P. Sigg, Ch. Tamm & T. Reichstein*, Helv. 38, 1741 (1955).

Die Fraktionen 4—16 (1,02 g, eluiert mit Be und Be-Ac-Gemischen) gaben aus Me 842 mg Kristalle vom Smp. 137—142°, nach dem Umkristallisieren aus Me *Cholestanol*-(3 β) (II) vom Smp. 141—142°.

100 mg der Kristalle aus den Fraktionen 1—3 des Chromatogramms I wurden in 3 ml Eisessig mit 1,3 ml einer 2-proz. CrO₃-Eisessiglösung oxydiert. Nach Zugabe von einigen Tropfen Me ergab die übliche Aufarbeitung 82 mg Rohprodukt, das an 2,5 g Al₂O₃ chromatographiert wurde (Chromatogramm II).

Die Fraktionen 1—11 (43 mg, eluiert mit Pe und Pe-Be-(1:1)) gaben aus Me 33 mg Kristalle vom Smp. 123—127°, nach Umkristallisieren aus Me *Cholestanon*-(3) vom Smp. 127—129°. Misch-Smp. mit authent. Material war gleich.

Fraktion 12 (9 mg, eluiert mit Pe-Be-(1:1)) gab 7 mg Kristallgemisch vom Smp. 111—119°. Nicht weiter aufgetrennt.

Die Fraktionen 13—21 (17 mg, eluiert mit Be und Be-Ac-Gemischen) gaben aus Me 12 mg Kristalle vom Smp. 95—97°, nach dem Umkristallisieren aus Me *Cholesten*-(1)-*on*-(3) (VI) vom Smp. 96—97,5°. Misch-Smp. mit authent. Material ebenso.

Die Fraktionen 1—3 des Chromatogramms I enthielten somit etwa 60% *Cholestanol*-(3 β) (II) und etwa 40% *Cholesten*-(1)-*ol*-(3 β) (X).

100 mg der Kristalle aus den Fraktionen 4—16 des Chromatogramms I wurden ebenfalls in 3 ml Eisessig mit 1,3 ml 2-proz. CrO₃-Eisessiglösung behandelt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 83 mg Rohprodukt, das an 2,5 g Al₂O₃ chromatographiert wurde (Chromatogramm III).

Die Fraktionen 1—15 (73 mg, eluiert mit Pe und Pe-Be-Gemischen) gaben aus Me 61 mg Kristalle vom Smp. 124—129°, nach Umkristallisieren aus Me *Cholestanon*-(3) vom Smp. 127—129°. Der Misch-Smp. mit authent. Material war gleich.

Die Fraktionen 4—16 des Chromatogramms I enthielten also nur *Cholestanol*-(3 β).

Aus 1,6 g *Cholesten*-(1)-*on*-(3) (VI) wurden somit rein erhalten (umgerechnet): etwa 950 mg *Cholestanol*-(3 β) (II) (= 60%) und etwa 40 mg *Cholesten*-(1)-*ol*-(3 β) (X) (= 2,5 %). Die restliche Menge sind schwer trennbare Kristallgemische.

Reduktion von *Cholesten*-(1)-*on*-(3) (VI) mit LiAlH₄. Zu einer Suspension von 210 mg LiAlH₄ in 20 ml trockenem Ae wurde bei 20° unter Rühren innert 30 Min. eine Lösung von 700 mg *Cholesten*-(1)-*on*-(3) (VI) vom Smp. 95—97° in 15 ml trockenem Ae zugetropft, das Ganze eine weitere halbe Std. unter Rückfluss erwärmt, anschliessend bei 10° tropfenweise mit 7 ml Wasser und dann mit 2-n. H₂SO₄ bis pH = 3 versetzt. Die abgetrennte Ae-Schicht lieferte nach weiterer üblicher Aufarbeitung 690 mg Rohprodukt, das an 21 g Al₂O₃ chromatographiert wurde.

Die Fraktionen 1—3 (51 mg, eluiert mit Pe-Be-(1:1)) gaben aus Ae-Me 37 mg Kristalle vom Smp. 171—180°, nach Umkristallisieren aus Ae-Me *Cholestanol*-(3 α) (I) vom Smp. 183—185°.

Fraktion 4 (31 mg, eluiert mit Be) gab 19 mg eines Kristallgemisches vom Smp. 111—118°. Nicht aufgetrennt.

Die Fraktionen 5—15 (545 mg, eluiert mit Be) gaben aus Me 482 mg Kristalle vom Smp. 129,5—132°, nach dem Umkristallisieren aus Me *Cholesten*-(1)-*ol*-(3 β) (X) (Blättchen) vom Smp. 131—133°; $[\alpha]_D^{27} = +51,0 \pm 2,0$ (c = 1,533 in Chf). Es fanden Plattner et al.⁴): Smp. 129,5—130° und $[\alpha]_D = +63,2^0$ (in Chf); Bergmann et al.⁸): Smp. 131—131,5° und $[\alpha]_D = +54,9^0$ (in Chf); Henbest & Wilson⁵): Smp. 130—132° und $[\alpha]_D = +55^0$ (in Chf).

3 β -Acetoxycholesten-(1) (XI) aus X. Eine Lösung von 4,0 g *Cholesten*-(1)-*ol*-(3 β) (X) vom Smp. 131—133° in 25 ml Pyridin und 12 ml Acetanhydrid wurde 24 Std. bei 35° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung ergab 4,39 g Rohprodukt, das aus Me 3,83 g Nadeln vom Smp. 86—88° lieferte. Es fanden Plattner et al.⁴): Smp. 85,5—86° und $[\alpha]_D = +58,5^0$ (in Al); Bergmann et al.⁸): Smp. 87° und $[\alpha]_D = +60,0^0$ (in Chf); Henbest & Wilson⁵): Smp. 84—86° und $[\alpha]_D = +58^0$ (in Chf).

1, 2 α -Oxido-3 β -acetoxy-cholestan (XVI) aus XI. Zu einer Lösung von 600 mg 3 β -Acetoxycholesten-(1) (XI) vom Smp. 86—88° in 2 ml Chf wurden 36 ml

einer 0,17-m. Perbenzoesäurelösung in Chf (4,5-facher Überschuss) zugegeben, 6 Std. bei 0° und weitere 15 Std. im Dunkeln bei 22° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung (ohne verd. Säure, mit 2-n. Sodalösung so lange gewaschen, bis das Waschwasser frei von Oxydationsmittel war) ergab 615 mg Rohprodukt, das aus Ae-Me 567 mg Kristalle vom Smp. 106—110° lieferte. Nach dem Umkristallisieren aus Al, Nadeln vom Smp. 111—113°, $[\alpha]_D^{24} = +12,6 \pm 2^\circ$ ($c = 1,631$ in Chf). Zur Analyse 10 Min. bei 12 Torr geschmolzen.

$C_{29}H_{48}O_3$ (444,67) Ber. C 78,32 H 10,88% Gef. C 78,74 H 11,27%

1 α , 3 β -Dihydroxycholestan (XII) aus XVI. Zu einer Suspension von 50 mg $LiAlH_4$ in 10 ml trockenem Ae wurde bei 20° unter Rühren innert 30 Min. eine Lösung von 50 mg 1,2 α -Oxido-3 β -acetoxy-cholestan (XVI) vom Smp. 111—113° in 3 ml trockenem Ae zugetrofft. Nach 3 Std. Erwärmen unter Rückfluss wurde die Mischung bei 10° tropfenweise mit 5 ml Wasser versetzt und dann mit 2-n. H_2SO_4 auf Laekmus angesäuert. Nach dem Abtrennen der Ae-Schicht lieferte die weitere übliche Aufarbeitung 49 mg Rohprodukt, das an 1,5 g Al_2O_3 chromatographiert wurde.

Die mit Ae-Chf-(1:1) eluierten Fraktionen (32 mg) gaben aus Al 26 mg Prismen vom Smp. 155—156,5°; Misch-Smp. mit authent. 1 α , 3 β -Dihydroxy-cholestan (XII) ebenso.

1,2 β -Oxidocholestanol-(3 β) (XIV) aus X. Zu einer Lösung von 1,47 g Cholesten-(1)-ol-(3 β) (X) vom Smp. 131—133° in 5 ml Chf wurden bei 0° 46,5 ml einer 0,41-molaren Perbenzoesäurelösung in Chf (5-facher Überschuss) zugegeben und das Ganze 24 Std. bei 22° im Dunkeln stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung (ohne verd. Säure, mit 2-n. Sodalösung so lange gewaschen, bis Waschwasser frei von Oxydationsmittel war) ergab 1,40 g Rohprodukt, das an 45 g Al_2O_3 chromatographiert wurde.

Die Fraktionen 1—9 (34 mg, eluiert mit Pe-Be-(1:3)) gaben amorphes Material.

Die Fraktionen 10—13 (107 mg, eluiert mit Pe-Be-(1:9)) gaben aus Me 92 mg Kristalle (= R.A. 11) vom Smp. 123—125°/139—140°; $[\alpha]_D^{25} = +24,8 \pm 2^\circ$ ($c = 1,168$ in Chf). Die Tetranitromethanprobe zeigte keine Doppelbindung an. Substanz nicht weiter verfolgt. Zur Analyse 3 Std. bei 50° getrocknet. Gef. C 82,56 H 12,33%.

Die Fraktionen 14—23 (138 mg, eluiert mit Be und Be-Ac-(3:1)) gaben aus Me ein Kristallgemisch vom Smp. 87—106°.

Die Fraktionen 24—38 (954 mg, eluiert mit Ae und Ae-Chf-(1:1)) gaben 857 mg Kristalle vom Smp. 169—172°, nach dem Umkristallisieren aus Me 1,2 β -Oxidocholestanol-(3 β) (XIV) in Nadeln vom Smp. 175—176°, $[\alpha]_D^{24} = +56,3 \pm 2^\circ$ ($c = 1,405$ in Chf). *Henbest & Wilson*⁵⁾ fanden: Smp. 172—175° und $[\alpha]_D = +63^\circ$ (in Chf). — Zur Analyse 3 Std. bei 60° getrocknet.

$C_{27}H_{46}O_2$ (402,65) Ber. C 80,54 H 11,52 O 7,95%
Gef. „ 80,74 „ 11,66 „ 8,16%

1,2 β -Oxido-3 β -acetoxy-cholestan (XV) aus XIV. 80 mg 1,2 β -Oxidocholestanol-(3 β) (XIV) vom Smp. 175—176° wurden mit 1,2 ml Pyridin und 1 ml Acetanhydrid bei 35° 48 Std. stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 87 mg Rohprodukt, das aus Ae-Me 75 mg Kristalle vom Smp. 113,5—115° lieferte. Nach dem Umkristallisieren aus Ae-Me, Prismen vom Smp. 115—116°; $[\alpha]_D^{26} = +69,3 \pm 2^\circ$ ($c = 1,294$ in Chf). Misch-Smp. mit 1,2 α -Oxido-3 β -acetoxy-cholestan (XVI) vom Smp. 111—113°: 96—105°. *Henbest & Wilson*⁵⁾ fanden: Smp. 111—113° und $[\alpha]_D = +66^\circ$ (in Chf). — Zur Analyse 2 Std. bei 50° getrocknet.

$C_{29}H_{48}O_3$ (444,67) Ber. C 78,32 H 10,88% Gef. C 78,57 H 11,00%

1,2 β -Oxidocholestanon-(3) (XIII) aus XIV. Eine Lösung von 90 mg 1,2 β -Oxidocholestanol-(3 β) (XIV) vom Smp. 175—176° in 9 ml Pyridin wurde mit CrO_3 -Pyridin-Komplex, bereitet aus 100 mg CrO_3 und 10 ml Pyridin, versetzt, 30 Min. geschüttelt und 20 Std. bei 22° stehengelassen. Nach der Zugabe von 3 ml Wasser ergab die übliche Aufarbeitung 87 mg Rohprodukt, das an 2,5 g Al_2O_3 chromatographiert wurde.

Die Fraktionen 1—4 (48 mg, eluiert mit Be) gaben aus Ae-Me 41 mg Kristalle vom Smp. 106—108°. Nach Umkristallisieren aus Ac-Me, 1,2 β -Oxidocholestanon-(3) (XIII) in

Prismen vom Smp. 109—110,5°; $[\alpha]_D^{25} = +53,20 \pm 2^0$ ($c = 1,289$ in Chf). IR.-Spektrum in CS₂: Maximum bei 5,81 μ (C=O); 10,75 μ ; 11,64 μ ; 12,64 μ (Epoxy-keton). Zur Analyse 24 Std. bei 50° getrocknet.

C₂₇H₄₄O₂ (400,63) Ber. C 80,94 H 11,07% Gef. C 80,70 H 10,89%

Die Fraktionen 5—9 (28 mg, eluiert mit Be-Ac-(1:1) und Ae) gaben aus Chf-Pe 26 mg 1,2-*Oxidocholestanol*-(3 β) (XIV) vom Smp. 171—173°; Misch-Smp. mit Ausgangsmaterial ebenso.

Cholestandiol-(2 β , 3 β) (VIII) aus XIV. Zu einer Suspension von 150 mg LiAlH₄ in 30 ml trockenem Ae wurde bei 22° unter Rühren innert 30 Min. eine Lösung von 150 mg 1,2-*Oxidocholestanol*-(3 β) (XIV) vom Smp. 175—176° in 15 ml trockenem Ae zugegeben. Das Gemisch wurde 3 Std. unter Rückfluss erwärmt, auf 10° abgekühlt, langsam mit 10 cm³ Wasser tropfenweise versetzt, mit 2-n. H₂SO₄ auf pH = 2 angesäuert und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt (138 mg) lieferte aus Al 126 mg Kristalle vom Smp. 169—172°, nach dem Umkristallisieren aus Me, Nadeln vom Smp. 173—174°; Misch-Smp. mit dem Ausgangsmaterial vom Smp. 175—176°: 145—152°. $[\alpha]_D^{25} = +43,20 \pm 2^0$ ($c = 1,251$ in Chf). Zur Analyse 3 Std. bei 60° getrocknet. Für weitere Literaturwerte vgl. Tab. 2.

C₂₇H₄₈O₂ (404,65) Ber. C 80,14 H 11,96% Gef. C 80,24 H 12,12%

2 β , 3 β -Diacetoxycholestan (IX) aus VIII. 40 mg Cholestandiol-(2 β , 3 β) (VIII) vom Smp. 173—174° wurden in 1 ml Pyridin mit 1,5 ml Acetanhydrid bei 35° 24 Std. stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 47 mg Rohprodukt, das an 1,5 g Al₂O₃ chromatographiert wurde.

Die mit Pe-Be-(1:1) eluierten Fraktionen (34 mg) gaben aus Me 27 mg Kristalle vom Smp. 104—108°. Nach Umkristallisieren aus Me, Nadeln vom Smp. 107—108°, $[\alpha]_D^{26} = +34,5^0 \pm 2^0$ ($c = 1,184$ in Chf). Für weitere Literaturwerte vgl. Tab. 2. Zur Analyse 12 Std. bei 50° getrocknet.

C₃₁H₅₂O₄ (488,73) Ber. C 76,18 H 10,72% Gef. C 76,27 H 11,09%

2,3-Seco-cholestan-2,3-disäure (IV) aus VIII. Eine Lösung von 50 mg Cholestandiol-(2 β , 3 β) (VIII) vom Smp. 173—174° in 4 ml Eisessig und 1 ml Benzol wurden mit 1,10 ml 2-proz. CrO₃-Eisessiglösung (entspr. 2,1 O-Äquiv.) versetzt und 12 Std. bei 22° stehengelassen. Nach dieser Zeit war noch freies CrO₃ nachweisbar. Hierauf wurde mit einigen Tropfen Me kurz stehengelassen und dann die übliche Aufarbeitung durchgeführt. Es resultierten 1 mg neutrale Anteile (nicht untersucht). Die vereinigten Sodalösungen und Waschwasser wurden bei 0° mit 2-n. H₂SO₄ bis zur eben kongosäuren Reaktion versetzt und mit Ae ausgeschüttelt. Die Ae-Auszüge gaben nach Waschen mit W, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen 49 mg saure Anteile. Aus Ae-Pe 40 mg Kristalle vom Smp. 196—197°; Misch-Smp. mit authent. 2,3-Seco-cholestan-2,3-disäure (IV) vom Smp. 196—197° ebenso.

Dimethylester V der Disäure IV. 10 mg Säure IV vom Smp. 196—197° in 2 ml Ae wurden mit ätherischem Diazomethan versetzt und 15 Min. bei 22° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 9 mg neutrale Anteile. Aus Me 7 mg Kristalle vom Smp. 60—61°; Misch-Smp. mit authent. 2,3-Seco-cholestan-2,3-disäure-dimethylester (V) vom Smp. 62—63°: 60—63°.

Reduktion von Cholesten-(1)-on-(3) (VI) mit Al-Isopropylat. Eine Lösung von 5 g Cholesten-(1)-on-(3) (VI) vom Smp. 95—97° in 75 ml trockenem Isopropanol wurde mit einer Lösung von 10 g Al-isopropylat in 75 ml Isopropanol versetzt und unter Rückfluss so erwärmt, dass pro Min. 1—2 Tropfen Aceton-Isopropanolgemisch überdestillierten. (Prüfung auf An mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung.) Nach 8 Std. war im Destillat kein An mehr nachweisbar. Nach Eindampfen im Vakuum wurde mit 150 ml kalter 4-n. HCl versetzt, geschüttelt und Ae zugegeben. Die weitere übliche Aufarbeitung ergab 4,8 g Rohprodukt, das an 150 g Al₂O₃ chromatographiert wurde.

Die Fraktionen 1—7 (217 mg, eluiert mit Be-Ac-(9:1) und -(1:1)) gaben aus Me 167 mg Cholesten-(1)-on-(3) (VI) vom Smp. 97—98°; Misch-Smp. mit authent. Material ebenso.

Die Fraktionen 8—12 (eluiert mit Be-Ae-(1:4) und -(1:7)) gaben 97 mg amorphes Material.

Die Fraktionen 13—15 (448 mg, eluiert mit Be-Ae-(1:9)) gaben aus Me 323 mg Kristalle vom Smp. 176—184°. Nach Umkristallisieren aus Me, reines *Cholestanol*-(3 α) (I) vom Smp. 184—186°; Misch-Smp. mit authent. Material ebenso.

17 mg dieser Kristalle wurden wie üblich in Eisessiglösung mit 2-proz. CrO₃-Eisessiglösung behandelt. Die übliche Aufarbeitung gab 19 mg Rohprodukt. Aus Me 13 mg Cholestanon-(3) vom Smp. 127—129°; Misch-Smp. mit authent. Material ebenso.

Die Fraktionen 16—19 (970 mg, eluiert mit Be-Ae-(1:9)) gaben aus Me 683 mg Kristallgemisch vom Smp. 117—131°. Nicht aufgetrennt.

Die Fraktionen 20—29 (1,91 g, eluiert mit Be-Ae-(1:9) und Ae) gaben aus Me 1,63 g *Cholesten*-(1)-*ol*-(3 β) (X) vom Smp. 131—133°; Misch-Smp. mit authent. Material ebenso.

Die Fraktionen 30—36 (811 mg, eluiert mit Chf-Me-(1:1)) gaben aus Chf-Pe 688 mg Kristalle vom Smp. 200—203°. Nach Umkristallisieren aus Chf-Me, *Cholestandiol*-(2 α ,3 β) (XIX) in Nadeln vom Smp. 211—211,5°; $[\alpha]_D^{22} = +22^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,290 in Chf). Weitere Literaturwerte s. Tab. 2. Zur Analyse 24 Std. bei 80° getrocknet.

C₂₇H₄₈O₂ (404,65) Ber. C 80,14 H 11,96% Gef. C 79,71 H 11,92%

2, 3-Seco-cholestan-2, 3-disäure (IV) aus XIX. 25 mg Cholestandiol-(2 α ,3 β) (XIX) vom Smp. 211—211,5° (aus obigem Versuch) wurden genau gleich wie bei der Oxydation von VIII beschrieben mit 2-proz. CrO₃-Eisessiglösung oxydiert. Es resultierten 2 mg neutrale Anteile und 20 mg saure Anteile. Die letzteren gaben aus Chf-Pe 15 mg Kristalle vom Smp. 196—198°. Misch-Smp. mit authent. 2, 3-Seco-cholestan-2, 3-disäure (IV) war gleich. 9 mg dieser Kristalle wurden wie üblich mit ätherischem Diazomethan methyliert. Es resultierten 5 mg Kristalle vom Smp. 60—61°; Misch-Smp. mit authent. 2, 3-Seco-cholestan-2, 3-disäure-dimethylester (V) vom Smp. 62—63°; 60,5—62,5°.

2 α , 3 β -Diacetoxycholestan (XX) aus XIX. 130 mg Cholestan-diol-(2 α ,3 β) (XIX) vom Smp. 211—211,5° wurden mit 5 ml Pyridin und 4 ml Acetanhydrid 48 Std. bei 35° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 159 mg Rohprodukt, das aus Me 133 mg Kristalle vom Smp. 111—113° lieferte. Nach dem Umkristallisieren aus Me, Nadeln vom Smp. 113—113,5°; $[\alpha]_D^{26} = -28,5^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,113 in Chf). IR.-Spektrum in CS₂. Maxima bei: 5,74 μ (C=O, Acetyl); 8,05 μ und 8,14—8,16 μ (C—O—CO—C). Für weitere Literaturwerte vgl. Tab. 2. Zur Analyse 12 Std. bei 50° getrocknet.

C₃₁H₅₂O₄ (488,73) Ber. C 76,18 H 10,72% Gef. C 76,25 H 10,85%

Cholestandiol-(2 α , 3 α) (XVII) aus XXI. Eine Lösung von 1,2 g Cholesten-(2) (XXI) vom Smp. 73—75°, das aus Cholestanol-(3 β) (II) über 3-Bromcholestan nach *Fürst & Plattner*²⁷) bereitet worden war, in 50 ml trockenem Be wurde mit 1,0 g OsO₄ in 50 ml Pyridin versetzt und 4 Tage bei 22° stehengelassen. Anschliessend wurde der Rückstand mit 8,0 g *d*-Mannit und 8,0 g KOH in 30 ml Be, 70 ml Al und 15 ml W 4 Std. unter Rückfluss erwärmt. Die übliche Aufarbeitung gab 1,4 g Rohprodukt, das an 45 g Al₂O₃ chromatographiert wurde.

Die mit Chf eluierten Fraktionen (1,17 g) gaben aus Me 953 mg Kristalle vom Smp. 197—200°. Nach Umkristallisieren aus Me, Nadeln vom Smp. 198—200°; $[\alpha]_D^{22} = +22,3^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,239 in Chf). Für weitere Literaturwerte vgl. Tab. 2. Zur Analyse 24 Std. bei 75° getrocknet.

C₂₇H₄₈O₂ (404,65) Ber. C 80,14 H 11,96% Gef. C 80,18 H 12,20%

2 α , 3 α -Diacetoxycholestan (XVIII) aus XVII. 150 mg Cholestandiol-(2 α ,3 α) (XVII) vom Smp. 198—200° wurden in 6 ml Pyridin mit 5 ml Acetanhydrid 48 Std. bei 35° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 187 mg Rohprodukt, das aus Me 165 mg Kristalle vom Smp. 121—123° lieferte. Nach dem Umkristallisieren aus Me, Blättchen vom Smp. 122—123,5°; $[\alpha]_D^{22} = +22,8^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,256 in Chf). Für weitere Literaturwerte vgl. Tab. 2. Zur Analyse 24 Std. bei 65° getrocknet.

C₃₁H₅₂O₄ (488,73) Ber. C 76,18 H 10,72% Gef. C 76,37 H 10,98%

2,3-Seco-cholestan-2,3-disäure (IV) aus XVII. 70 mg Cholestandiol-(2 α ,3 α) (XVII) vom Smp. 198—200° wurden wie bei VIII beschrieben mit CrO₃-Eisessig oxydiert. Nach analoger Aufarbeitung resultierten 63 mg Kristalle IV vom Smp. 197—199°; Misch-Smp. mit authent. 2,3-Seco-cholestan-2,3-disäure (IV) ebenso.

Dimethylester V aus obiger Säure IV: Smp. und Misch-Smp. mit authent. Ester V 60,5—61,5°.

Reduktion von Cholesten-(1)-on-(3) (VI) mit LiAlH₄-AlCl₃. 1. *Versuch 4a der Tab. 1.* Zu einer Suspension von 100 mg LiAlH₄ in 3 ml abs. Ae wurde bei 20° unter Rühren innert 30 Min. eine Lösung von 500 mg Cholesten-(1)-on-(3) (VI) vom Smp. 95—97° und 620 mg trockenem AlCl₃ in 10 ml abs. Ae (olivgrüne Farbe des Komplexes) getropft und das Ganze eine weitere Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von Äthylacetat (Entfernung des LiAlH₄-Überschusses) ergab die übliche Aufarbeitung 473 mg Rohprodukt, das an 15 g Al₂O₃ chromatographiert wurde.

Die Fraktionen 1—4 (110 mg, eluiert mit Pe) gaben aus An 93 mg Kristalle vom Smp. 68—70°. Nach Umkristallisieren aus An, *Mischkristallisat* von Cholesten-(1) (XXVI) (ca. 65%) und Cholesten-(2) (XXI) (ca. 35%) (weiter unten nur als „olefinisches Mischkristallisat“ bezeichnet) in Nadeln vom Smp. 69—70°, $[\alpha]_D^{26} = +32^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 1,288 in Chf). Mit Tetranitromethan in Chf-Lösung starke Gelbfärbung. UV-Spektrum in Al: λ_{\max} 227 m μ (log ϵ = 2,27), entspricht einem Gehalt von ca. 1% Cholestadien-(1,3).

Die Fraktionen 5—11 (48 mg, eluiert mit Pe-Be-(3:1) und -(1:1)) gaben aus Ae-Me 25 mg Cholesten-(1)-on-(3) (VI) vom Smp. 95—97°.

Die Fraktionen 12—16 (26 mg, eluiert mit Pe-Be-(1:3)) gaben aus Ae-Me 18 mg Kristalle vom Smp. 179—182°, nach dem Umkristallisieren aus Ae-Me Cholestanol-(3 α) (I) vom Smp. 183—185°, $[\alpha]_D^{27} = +29,9^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 1,064 in Chf). Misch-Smp. mit authent. I war gleich. Zur Analyse 3 Std. bei 75° getrocknet.

C₂₇H₄₈O (388,65) Ber. C 83,44 H 12,45% Gef. C 83,44 H 12,59%

Die Fraktionen 17—26 (141 mg, eluiert mit Be) gaben aus Ae-Me 111 mg Kristalle vom Smp. 129—131°, nach dem Umkristallisieren aus Me Cholesten-(1)-ol-(3 β) (X) vom Smp. 130—132°.

Die Fraktionen 27—34 (47 mg, eluiert mit Chf) gaben 28 mg Kristallgemisch vom Smp. 195—204°. Nicht aufgetrennt.

Die Fraktionen 35—39 (51 mg, eluiert mit Chf) gaben aus An 33 mg Kristalle vom Smp. 209—211°, nach dem Umkristallisieren aus Chf-Me Cholestandiol-(2 α ,3 β) (XIX) vom Smp. 211—211,5°. Misch-Smp. mit XIX, erhalten aus der Reduktion von VI mit Al-Isopropylat, war gleich.

2. *Versuch 4b der Tab. 1.* 500 mg Cholesten-(1)-on-(3) (VI) wurden mit 100 mg LiAlH₄ und 620 mg AlCl₃ genau gleich wie in Versuch 4a reduziert, wobei im Dunkeln gearbeitet und N₂ eingeleitet wurde. Die Aufarbeitung ergab 495 mg Rohprodukt, das grob an 15 g Al₂O₃ chromatographiert wurde.

Die Fraktionen 1—4 (120 mg, eluiert mit Pe) gaben aus An 109 mg „olefinisches Mischkristallisat“ vom Smp. 68—70°.

Die Fraktionen 5—10 (eluiert mit Ae) gaben 308 mg Kristallgemische; nicht weiter getrennt.

Die Fraktionen 11—15 (37 mg, eluiert mit Chf) gaben aus Chf-Me 29 mg Cholestandiol-(2 α ,3 β) vom Smp. 211—213°.

3. *Versuch 4c der Tab. 1.* 500 mg Cholesten-(1)-on-(3) (VI) mit 100 mg LiAlH₄ und 2,0 g AlCl₃ genau gleich wie in Versuch 4a reduziert. Es resultierten 460 mg Rohprodukt, das an 15 g Al₂O₃ chromatographiert wurde.

Die Fraktionen 1—4 (152 mg, eluiert mit Pe) gaben aus An 136 mg „olefinisches Mischkristallisat“ vom Smp. 68—70°, $[\alpha]_D^{28} = +34^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 1,300 in Chf). Das restliche Material, mit Chf eluiert, wurde nicht weiter aufgetrennt (279 mg).

4. *Versuch 4d der Tab. 1.* 500 mg Cholesten-(1)-on-(3) (VI) mit 200 mg LiAlH₄ und 6,0 g AlCl₃ wie in Versuch 4a (aber 2 Std. Rückfluss) reduziert. Es resultierten 470 mg Rohprodukt, das an 15 g Al₂O₃ chromatographiert wurde.

Die Fraktionen 1—4 (148 mg, eluiert mit Pe) gaben aus An 137 mg „olefinisches Mischkristallinat“ vom Smp. 68,5—70°. Das restliche Material, mit Chf eluiert, wurde nicht weiter aufgetrennt (303 mg).

5. *Versuch Ae der Tab. 1.* Zu einer Suspension von 150 mg LiAlH_4 in 5 ml trockenem Ae wurde bei 22° unter Rühren innert 30 Min. eine Lösung von 500 mg Cholesten-(1)-on-(3) (VI) und 2,0 g trockenem AlCl_3 in 12 ml Ae zugetropft und das Ganze 24 Std. unter Rückfluss erwärmt. Nach 2 und nach 18 Stunden wurden nochmals je 1,0 g AlCl_3 in 10 ml Ae zugetropft. Die Aufarbeitung ergab 491 mg Rohprodukt, das an 15 g Al_2O_3 chromatographiert wurde.

Die Fraktionen 1—4 (152 mg, eluiert mit Pe) gaben aus An 138 mg „olefinisches Mischkristallinat“ vom Smp. 68—70°.

Die Fraktionen 5—9 (eluiert mit Ae) gaben 272 mg Kristallgemisch; nicht weiter aufgetrennt.

Die Fraktionen 10—13 (46 mg, eluiert mit Chf) gaben aus An 32 mg Kristalle vom Smp. 203—213°. Nach Umkristallisieren aus Chf-Me, *Cholestandiol*-(2 α , 3 β) (XIX) vom Smp. 211—211,5°.

Reduktion von Cholesten-(1)-on-(3) (VI) mit LiAlH_4 - BF_3 (vgl. Versuch Nr. 5 in Tab. 1). Zu einer Suspension von 100 mg LiAlH_4 in 4 ml trockenem Ae wurde bei 22° unter Rühren innert 30 Min. eine Lösung von 500 mg Cholesten-(1)-on-(3) (VI) vom Smp. 95—97° und 2,0 g einer 45-proz. Lösung von BF_3 in Ae getropft und das Ganze 2 Std. unter Rückfluss erwärmt. Nach Zugabe von Äthylacetat ergab die übliche Aufarbeitung 487 mg Rohprodukt, das an 15 g Al_2O_3 chromatographiert wurde.

Die Fraktionen 1—5 (48 mg, eluiert mit Pe) gaben aus An 29 mg Kristalle vom Smp. 48—62°. Nach Umkristallisieren aus An „olefinisches Mischkristallinat“ vom Smp. 67—70°.

Die Fraktionen 6—12 (143 mg, eluiert mit Pe-Be-(3:1)) gaben aus Ae-Me 106 mg *Cholesten*-(1)-on-(3) (VI) vom Smp. 97—99°. Misch-Smp. mit authent. VI war gleich.

Die Fraktionen 13—16 (52 mg, eluiert mit Pe-Be-(1:3)) gaben aus Ae-Me 33 mg *Cholestanol*-(3 α) (I) vom Smp. 182—184°.

Die Fraktionen 17—25 (107 mg, eluiert mit Be und Be-Ae-(1:1)) gaben aus Ae-Me 73 mg Kristalle vom Smp. 129—131° und 141,5—143°. Es scheint ein Gemisch von *Cholestanol*-(3 β) (II) und *Cholesten*-(1)-ol-(3 β) (X) vorzuliegen.

Die Fraktionen 26—29 (eluiert mit Chf) gaben 43 mg amorphes Material.

Die Fraktionen 30—34 (57 mg, eluiert mit Chf) gaben aus An 43 mg Kristalle vom Smp. 205—207°. Nach Umkristallisieren aus Chf-Me *Cholestandiol*-(2 α , 3 β) (XIX) vom Smp. 209—211°.

Cholestanol-(1 α) (XXIX) und *Cholestanol*-(3 α) (I) aus Mischkristallinat von Cholesten-(1) (XXVI) und Cholesten-(2) (XXI) („olefinisches Mischkristallinat“). Eine Lösung von 1,2 g „olefinischem Mischkristallinat“ vom Smp. 69—70° in 10 ml Chf wurde mit 30 ml einer 0,69-molaren Perbenzoesäurelösung in Chf 48 Std. bei 22° im Dunkeln stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung, ohne Waschen mit verd. Säure, ergab 1,25 g Rohprodukt. Aus Chf-Me 1,08 g Epoxydgemisch in Blättchen vom Smp. 86—90°, $[\alpha]_D^{25} = +24,0 \pm 3,0$ ($c = 0,836$ in Chf). Eine Probe von 38 mg Rohprodukt wurde an 1,1 g Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Pe eluierten Fraktionen gaben 14 mg Kristalle vom Smp. 84—86°. Doch wurde keine Trennung in 1,2 α -Oxido- bzw. 2,3 α -Oxido-cholestan erreicht. Die Hauptmenge wurde deshalb direkt weiter verarbeitet. Zu einer Suspension von 1,0 g LiAlH_4 in 200 ml trockenem Ae wurde bei 22° unter Rühren innert 30 Min. eine Lösung von 950 mg des Epoxydgemisches vom Smp. 86—90° in 100 ml trockenem Ae zugetropft. Das Gemisch wurde weitere 30 Min. unter Rückfluss erwärmt, anschliessend bei 10° tropfenweise mit H_2O und dann mit 2-n. H_2SO_4 bis pH = 3 versetzt. Die abgetrennte Ae-Schicht lieferte nach weiterer üblicher Aufarbeitung 950 mg Rohprodukt. Fraktionierte Kristallisation gab aus An 400 mg Kristalle vom Smp. 100—103°. Nach Umkristallisieren aus An reines *Cholestanol*-(1 α) (XXIX) vom Smp. 101—103°. Die Mutterlaugen gaben aus Chf-Me 205 mg Kristalle vom Smp. 180—182°. Nach Umkristallisieren aus Chf-Me, reines *Cholestanol*-(3 α) (I) vom Smp. 182—184°.

Die verbliebenen Mutterlaugen (340 mg) wurden an 10 g Al_2O_3 chromatographiert.

Die Fraktionen 1—10 (158 mg, eluiert mit Be) gaben aus An 107 mg Kristalle vom Smp. 100—103°. Nach dem Umkristallisieren aus An, *Cholestanol-(1 α)* (XXIX) vom Smp. 102—103°.

Die Fraktionen 11—16 (111 mg, eluiert mit Be-Ac-(1:1)) gaben 51 mg Kristalle vom Smp. 142—163°. Nach dem Umkristallisieren aus Chf-Me, *Cholestanol-(3 α)* (I) vom Smp. 173—182° (enthält noch *Cholestanol-(1 α)* (XXIX)).

Aus dem Kristallgemisch von *Cholesten-(1)* (ca. 65%) und *Cholesten-(2)* (ca. 35%), das aus der Reduktion von *Cholesten-(1)-on-(3)* mit $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$ gewonnen wurde, konnten nach anschließender Epoxylierung und Reduktion mit LiAlH_4 die folgenden Substanzen rein isoliert werden: ca. 58% *Cholestanol-(1 α)*, ca. 29% *Cholestanol-(3 α)* und ca. 13% nicht kristallisierbare Mutterlauge. Die Ausbeuten betragen somit: 58% *Cholestanol-(1 α)* (XXIX), 29% *Cholestanol-(3 α)* (I).

Zur Kontrolle wurden 370 mg *Cholestanol-(1 α)* (XXIX) vom Smp. 101—103° wie üblich mit 2-proz. CrO_3 -Eisessiglösung oxydiert. Es resultierten 370 mg neutrale Anteile. Aus Ae-Me 335 mg Kristalle vom Smp. 79—85°. Nach Umkristallisieren aus Ae-Me, *Cholestanon-(1)* (XXVIII), Smp. und Misch-Smp. mit authent. Material: 84—86°.

Die Mikroanalysen verdanken wir unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung E. Thommen).

Zusammenfassung.

Cholesten-(1)-on-(3) (VI) gibt bei der Reduktion mit NaBH_4 vorwiegend *Cholestanol-(3 β)* (II) und mit LiAlH_4 neben Spuren von *Cholestanol-(3 α)* (I) *Cholesten-(1)-ol-(3 β)* (X) als Hauptprodukt.

Mit Perbenzoesäure geht 3β -Acetoxycholesten-(1) (XI) in das α -Oxyd XVI über, während *Cholesten-(1)-ol-(3 β)* (X) das β -Oxyd XIV liefert. Die Konstitution dieser Epoxyde wird bewiesen.

Die Reduktion von *Cholesten-(1)-on-(3)* (VI) mit Al-Isopropylat führte zu einem komplexen Stoffgemisch. Nach Trennung an Al_2O_3 wurden erhalten: *Cholestanol-(3 α)* (I), *Cholesten-(1)-ol-(3 β)* (X) und *Cholestandiol-(2 α , 3 β)* (XIX). Die Konstitution von XIX ergibt sich aus der Überführung in die 2,3-Seco-cholestan-2,3-disäure IV und aus dem Vergleich mit den isomeren 2,3-Diolen, von denen das $2\beta, 3\beta$ -Diol VIII und das $2\alpha, 3\alpha$ -Diol XVII neu hergestellt wurden.

Die Reduktionen von *Cholesten-(1)-on-(3)* (VI) mit $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$ und $\text{LiAlH}_4\text{-BF}_3$, die eingehend studiert wurden, lieferten ebenfalls ein Stoffgemisch, bestehend aus einem Mischkristallisat von 65% *Cholesten-(1)* (XXVI) und 35% *Cholesten-(2)* (XXI), *Cholestanol-(3 α)* (I), *Cholesten-(1)-ol-(3 β)* (X) und *Cholestandiol-(2 α , 3 β)* (XIX).

Die vorliegenden Untersuchungen ergeben eine Verbesserung der Synthese von 1-Ketocholestan (XXVIII).

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.