

SUMMARY

The 8-methyl group of riboflavin and lumiflavin is shown to be activated, in agreement with B. & A. PULLMAN'S LCAO-MO-model. Chemical evidence for this is given by reactions of 8-chloro-7,10-dimethyl-flavin with nucleophilic agents, of 8-methylflavins with NO and CO groups, and by the base-catalysed dimerisation of 8-methylflavins giving rise to a new class of flavin-like pigments. The particular redox-behaviour of these "biflavins" is described and their possible biochemical importance is discussed.

Anstalt für Anorganische Chemie der Universität Basel

234. Substitution und Elimination durch Aluminiumoxyd: 3-Benzoyloxycholesten-(1) und 1-Benzoyloxy-cholesten-(2)

von Ch. Tamm und R. Albrecht

(27. VIII. 59)

Die Reduktion von Cholesten-(1)-on-(3) (I) mit LiAlH_4 verläuft praktisch stereospezifisch, indem man etwa 70% Cholesten-(1)-ol-(3 β) (II) und nur etwa 5,5% Cholestanol-(3 α) erhält¹⁾ 2)³⁾. Ein ähnliches Verhalten zeigt I gegenüber NaBH_4 , wo Cholestanol-(3 β) das Hauptprodukt darstellt⁴⁾. Behandlung von Cholesten-(1)-on-(3) (I) mit Al-Isopropylat führt zu einem komplexen Stoffgemisch, in welchem ebenfalls Cholesten-(1)-ol-(3 β) (II) die Hauptkomponente ist³⁾. In keinen von diesen Reaktionen hatte sich das epimere Cholesten-(1)-ol-(3 α) (VII) in fassbaren Mengen gebildet. Die Herstellung dieses noch unbekanntenen Allylkohols gelang jetzt auf folgende Weise:

Wurde reines krist. 3 β -Benzoyloxy-cholesten-(1) (IV) an «neutralem» Al_2O_3 der Aktivitätsstufe I⁵⁾ nach der üblichen Durchlaufmethode⁶⁾ chromatographiert, so konnte man nur noch sehr wenig Ausgangsmaterial unverändert zurückgewinnen. Statt dessen waren mindestens drei neue krist. Produkte, nämlich Cholestadien-(1,3) (IX), 3 α -Hydroxy-cholesten-(1) (VII) und Subst. CHT 208, sowie ein schwer trennbares Kristallgemisch entstanden. Für die weitere Untersuchung dieser und der weiter unten beschriebenen analogen Reaktionen wurde die Behandlung mit Al_2O_3 standardisiert, indem eine Lösung der Benzoate in Petroläther nach der Adsorption an das Al_2O_3 noch 18 Std. bei 22° stehengelassen⁷⁾ und erst dann die Elution vor-

1) Pl. A. PLATTNER, A. FÜRST & H. ELS, *Helv.* **37**, 1399 (1954).

2) W. BERGMANN, M. KITA & D. J. GIANCOLA, *J. Amer. Chem. Soc.* **76**, 4974 (1954).

3) R. ALBRECHT & CH. TAMM, *Helv.* **40**, 2216 (1957).

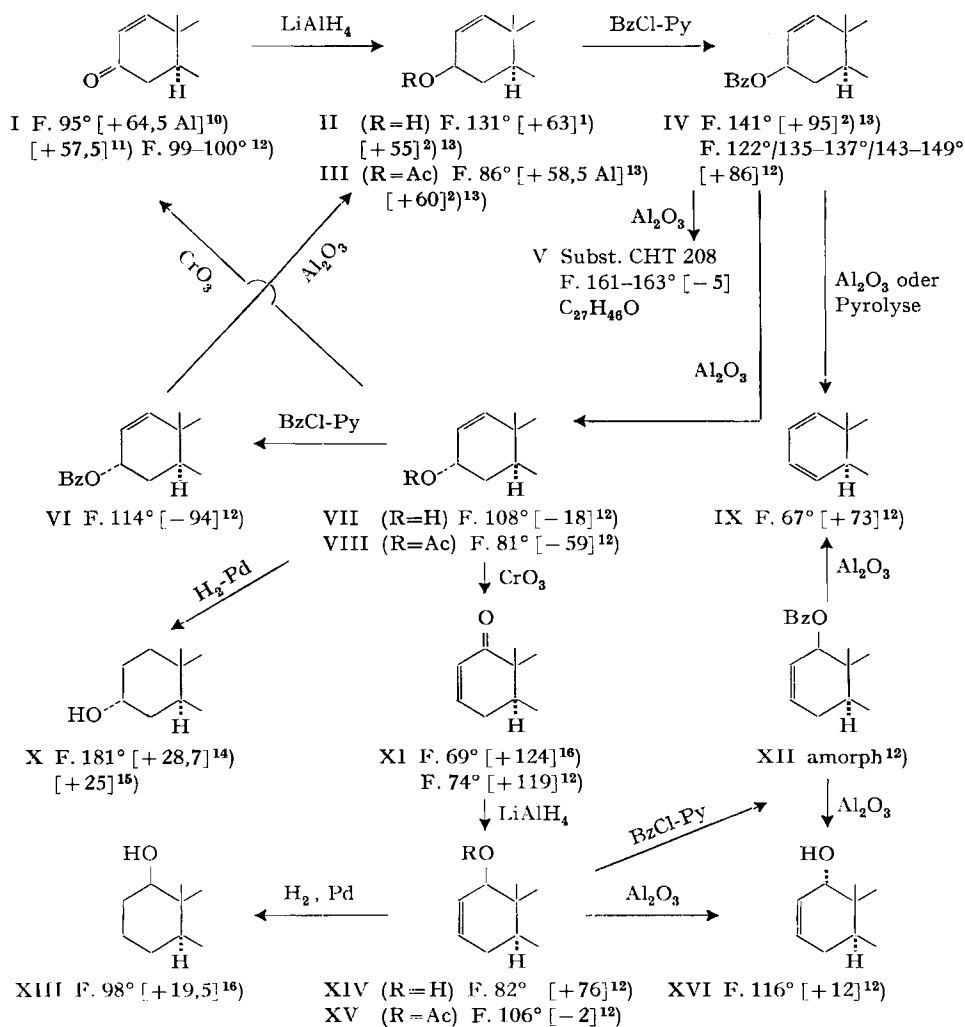
4) NaBH_4 sättigt gleichzeitig die Δ^1 -Doppelbindung ab.

5) Es wurde Aluminiumoxyd (Al_2O_3) der Fa. M. WOELM, Eschwege, Deutschland, verwendet. Zur Standardisierung der Aktivitäten vgl. H. BROCKMANN & H. SCHODDER, *Ber. deutsch. Chem. Ges.* **74**, 73 (1941); G. HESSE, I. DANIEL & G. WOHLLEBEN, *Angew. Chem.* **64**, 103 (1952).

6) T. REICHSTEIN & C. W. SHOPPEE, *Disc. Farad. Soc. Nr. 7*, 305 (1949).

7) Vermutlich lassen sich durch Schütteln der Lösungen mit Al_2O_3 kürzere Reaktionszeiten erzielen.

Formelschema



Ac = CH₃CO–; Bz: C₆H₅·CO–; Py = Pyridin. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht in Chloroform als Lösungsmittel an, wenn nicht Al (= Äthanol) angegeben ist.

¹⁰⁾ A. BUTENANDT, L. MAMOLI, H. DANNENBERG, L. W. MASCH & J. PALAND, Ber. deutsch. chem. Ges. **72**, 1617 (1939).

¹¹⁾ C. DJERASSI & C. R. SCHOLZ, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 2404 (1947).

¹²⁾ Exper. Teil dieser Arbeit.

¹³⁾ H. B. HENBEST & R. A. L. WILSON, J. Chem. Soc. **1956**, 3289.

¹⁴⁾ G. VAVON & B. JAKUBOWICZ, Bull. Soc. Chim. France [4] **53**, 581 (1933).

¹⁵⁾ R. P. LINSTAD, 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. EASTMAN, *ibid.* **74**, 3852 (1952).

¹⁶⁾ P. STRIEBEL & CH. TAMM, Helv. **37**, 1094 (1954).

genommen wurde⁸⁾. Die Konstitution der aus dem Benzoat IV erhaltenen Stoffe, über deren Ausbeuten Tabelle 1 orientiert, wurde wie folgt ermittelt:

Cholestadien-(1,3) (IX). Die Analysenwerte der ersten Substanz vom Smp. 67–68°, die eluiert wurde, wiesen auf die Formel $C_{27}H_{44}$ eines doppelt ungesättigten Kohlenwasserstoffs hin. Das UV.-Spektrum (vgl. Fig.) zeigte in Hexan ein Maximum bei 262 m μ ($\log \epsilon = 3,74$), das sehr gut mit den berechneten Werten eines homoannularen konjugierten Diens übereinstimmte⁹⁾. Der erhaltene Kohlenwasserstoff war verschieden vom bekannten Cholestadien-(2,4), so dass *Cholestadien-(1,3) (IX)* vorliegt; es ist durch Elimination von Benzoesäure entstanden. Der gleiche Kohlenwasserstoff wurde in wesentlich besserer Ausbeute auch durch Pyrolyse von 3β -Benzoyloxy-cholesten-(1) (IV) bei 280–300° erhalten.

Tabelle 1. Al_2O_3 -Behandlung der *O*-Benzoylderivate von 3α - und 3β -Hydroxy-cholesten-(1) und 1β -Hydroxy-cholesten-(2) sowie von 3α - und 3β -Hydroxycholestan

Ausgangsmaterial	Isolierte Reaktionsprodukte ¹⁷⁾	Ausbeute in % der Theorie
3β -Benzoyloxy-cholesten-(1) (IV)	Cholestadien-(1,3) (IX)	4,3%
	3β -Benzoyloxy-cholesten-(1) (IV) . . .	9 %
	Cholesten-(1)-ol-(3α) (VII)	23–34 %
	Subst. CHT 208 (V)	2,5%
	«Kristallgemisch»	13,5%
3α -Benzoyloxy-cholesten-(1) (VI)	Cholesten-(1)-ol-(3β) (II)	48 %
1β -Benzoyloxy-cholesten-(2) (XII)	Cholestadien-(1,3) (IX)	2,8%
	Cholesten-(2)-ol-(1α) (XVI)	4,6% ¹⁸⁾
3β -Benzoyloxy-cholestan	Cholesten-(2)	3 %
	3β -Benzoyloxy-cholestan	70 %
	Cholestanol-(3β)	10 %
3α -Benzoyloxy-cholestan	Cholesten-(2)	13 %
	3α -Benzoyloxy-cholestan	60 %
	Cholestanol-(3α)	15 %

Die auf IX folgenden Chromatografiefraktionen enthielten unverändertes Edukt IV.

3α -Hydroxy-cholesten-(1) (VII). Der dritte Stoff vom Smp. 108–110°, der eluiert wurde, hatte nach den Analysenwerten ($C_{27}H_{46}O$), dem IR.-Spektrum, das eine HO-Bande zeigte und keine C=O-Streckschwingung aufwies, und dem UV.-Spektrum (vgl. Tab. 2) den Benzoylrest verloren. Es lag ein Alkohol vor, der von Cholesten-(1)-ol-(3β) (II) verschieden war. Sein Acetylderivat unterschied sich ebenfalls von

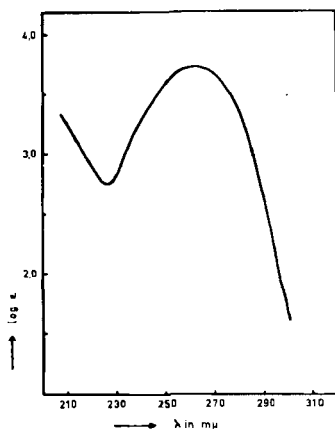
⁸⁾ Das Verhalten der ungesättigten Benzoate gegenüber «saurem» und «alkalischem» Al_2O_3 sowie gegenüber Al_2O_3 verschiedener Aktivitäten und bei verschiedenen Temperaturen wurde noch nicht geprüft.

⁹⁾ Zur Berechnung der Absorptionsmaxima nach den von WOODWARD und FIESER angegebenen Regeln vgl. L. DORFMAN, Chem. Reviews 53, 47 (1953).

¹⁷⁾ Reihenfolge nach abnehmender Eluierbarkeit.

¹⁸⁾ Die Ausbeute konnte nicht genau bestimmt werden, da ein rohes Präparat von XII als Edukt verwendet werden musste.

3β -Acetoxy-cholesten-(1) (III). Behandlung des Alkohols mit CrO_3 in Eisessig lieferte ein Gemisch, aus dem sich nach Al_2O_3 -Chromatographie Cholesten-(2)-on-(1) (XI) (etwa 10%) und als Hauptprodukt Cholesten-(1)-on-(3) (I) (etwa 60%) in reinen Kristallen abtrennen liessen. Bei der katalytischen Hydrierung des Allylalkohols mit Pd-Kohle in Cyclohexan wurde quantitativ Cholestanol-(3α) (X) erhalten. Daraus folgt eindeutig, dass es sich bei dieser neuen Verbindung um das gesuchte 3α -Hydroxy-cholesten-(1) (VII) handelt. Die Ausbeuten an isoliertem VII schwankten zwischen 23 und 34%. Die Entstehung von etwas Cholesten-(2)-on-(1) (XI) bei der CrO_3 -Oxydation von VII ist auf eine parallel verlaufende Allylumlagerung zurückzuführen, die vor der eigentlichen Dehydrierung stattgefunden haben muss¹⁹).



UV.-Absorptionsspektrum von Cholestadien-(1,3) (IX) in Hexan
 $\lambda_{\text{max}} = 262 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,74$), ber. auf $\text{C}_{27}\text{H}_{44}$
 (aufgenommen mit einem BECKMAN-Spektrophotometer Modell DK2)

Subst. CHT 208 (V). Das vierte Produkt vom Smp. 161–163° der Al_2O_3 -Chromatographie des Benzoats IV, das vorläufig als Subst. CHT 208 bezeichnet wird, war nach dem IR.- und UV.-Spektrum (vgl. Tab. 2) ebenfalls ein ungesättigter Alkohol, dessen Analysenwerte auf die Summenformel $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}$ passten. Er unterschied sich von 3α - und 3β -Hydroxycholesten-(1) deutlich. Subst. CHT 208 ist auch kein einfaches Allylumlagerungsprodukt der 3-Hydroxy-Verbindungen, wie wir zuerst vermutet hatten, denn sie war weder mit 1α - noch mit 1β -Hydroxy-cholesten-(2) (XIV bzw. XVI) identisch. (Zur Herstellung von XIV und XVI siehe unten.) Der neue Alkohol wurde nur in sehr geringem Ausmass gebildet und war nur nach sehr mühsamer fraktionierter Kristallisation rein abzutrennen. Wir konnten ihn deshalb noch nicht näher untersuchen.

Kristallgemisch. Schliesslich wurde noch ein kristallines Gemisch von Alkoholen eluiert, das sich durch fraktionierte Kristallisation nicht auftrennen liess. Vermutlich enthält es noch etwas Cholesten-(1)-ol-(3α) (VII) und Subst. CHT 208. Ein einfaches Allylumlagerungsprodukt konnte darin bisher nicht aufgefunden werden.

¹⁹⁾ Ob sich VII bereits mit Eisessig allein unter diesen Bedingungen umlagert, wurde nicht untersucht.

Ganz analog reagierte auch das zu IV epimere 3α -Benzoyloxy-cholesten-(1) (VI) mit Al_2O_3 . VI liess sich glatt aus Cholesten-(1)-ol-(3α) (VII) durch Umsatz mit Benzoylchlorid und Pyridin gewinnen. Das Benzoat VI lieferte Cholesten-(1)-ol-(3β) (II) in 48% Ausbeute. Die Substitution des Benzoatrests durch die Hydroxylgruppe ist hier offenbar dank seiner quasi-axialen Konfiguration²⁰⁾ begünstigter im Vergleich zum vorhergehenden Beispiel, wo höchstens 34% an epimerisiertem Alkohol erhalten wurden. Die relativ geringe Menge an 3α -Benzoylverbindung, die für die Al_2O_3 -Chromatographie zur Verfügung stand, erlaubte es nicht, weitere Reaktionsprodukte mit Sicherheit nachzuweisen.

Da bei diesen Umwandlungen Allylumlagerungen nicht von vornherein auszuschliessen waren, war es gegeben, die zu erwartenden Reaktionsprodukte, nämlich die beiden epimeren Δ^2 -ungesättigten 1-Hydroxycholestene kennen zu lernen. Für diesen Zweck wurde Cholesten-(2)-on-(1) (XI) mit LiAlH_4 in siedendem Äther behandelt. Auch diese Reduktion verlief stereospezifisch. Der in 80% Ausbeute erhaltene Allylalkohol ging bei der katalytischen Hydrierung mit Pd-Kohle in Cyclohexan in 1β -Hydroxycholestan (XIII) über. Es kommt ihm deshalb die Konstitution von Cholesten-(2)-ol-(1β) (XIV) zu. Wie das Δ^1 -3-Keton hat auch das Δ^2 -1-Keton mit LiAlH_4 ausschliesslich eine quasi-äquatoriale²⁰⁾ Hydroxygruppe ergeben. Offenbar wird die sterische Hinderung der 1-Ketogruppe (bedingt durch C-19-Methyl und C-2- und C-11-Wasserstoff) durch die Ringdoppelbindung an C-2 bedeutend vermindert, denn das gesättigte 1-Keton liefert bei der LiAlH_4 -Reduktion nur 28% äquatorialen und 52% axialen Alkohol²¹⁾.

Es schien uns interessant, auch den Benzoesäureester XII von 1β -Hydroxycholesten-(2) (XIV) der Behandlung mit Al_2O_3 zu unterziehen. XII kristallisierte bisher nicht. Nach der Chromatographie des amorphen Benzoats XII liessen sich sowohl das Eliminations- als auch das Substitutionsprodukt fassen, nämlich in Spuren Cholestadien-(1,3) (IX) und ein Alkohol (im IR. fehlte die $\text{C}=\text{O}$ -Streckschwingung; statt dessen war eine HO-Bande sichtbar), dem wir die Konstitution von Cholesten-(2)-ol-(1α) (XVI) erteilen, da er sich sowohl von Cholesten-(2)-ol-(1β) (XIV) wie auch von den beiden Δ^1 -ungesättigten 3-Hydroxycholestenen II und VII deutlich unterschied²²⁾. Die Ausbeute an isoliertem Substitutionsprodukt XVI war viel niedriger als bei den 3-Hydroxy-Verbindungen. – Ein etwas unerwartetes Resultat ergab XIV nach Acetylierung mit Acetanhydrid und Pyridin (24 Std. bei 37°) und anschliessender Al_2O_3 -Chromatographie. In ziemlich schlechter Ausbeute wurden zwei krist. Stoffe erhalten: Die leichter eluierbare Verbindung zeigte im IR. keine HO-Bande mehr, jedoch eine $\text{C}=\text{O}$ -Streckschwingung; es handelt sich um das erwartete Acetylderivat XV. Die später abgelöste Substanz zeigte im IR. eine HO-Bande und war mit dem oben beschriebenen 1α -Hydroxycholesten-(2) (XVI) identisch. Die Bildung eines epimerisierten Allylalkohols aus einem Acetat an der Al_2O_3 -Säule

²⁰⁾ In Δ^1 - und Δ^3 -Steroiden ist infolge der *trans*-Anellierung Ring A so verzerrt, dass 3- resp. 1-äquatorial und axial fast wie in gesättigten Ringen unterscheidbar sind im Gegensatz zur Allylstellung in Cyclohexen, wo kein derartiger Unterschied besteht.

²¹⁾ H. B. HENBEST & R. A. L. WILSON, J. chem. Soc. 1956, 3289. – Auch NaBH_4 reduziert 1-Ketocholestan vorwiegend zum axialen Alkohol. Vgl. spätere Mitteilung.

²²⁾ Für die Verknüpfung mit dem bekannten Cholestanol-(1α) durch Hydrierung reichte das Material nicht aus.

ist ungewöhnlich, da sich die letzteren in der Regel beim Chromatographieren nicht verändern.

Für die beobachteten Veränderungen der Benzoylderivate ist der Kontakt mit Al_2O_3 notwendig, denn z. B. an Silicagel blieben sie aus, wie ein Versuch mit 3 β -Benzoyloxy-cholesten-(1) (IV) lehrte. Die unveresterten freien Allylalkohole erwiesen sich auch an Al_2O_3 beständig. Die Epimerisierung besteht somit, zunächst rein formal, in einem Austausch einer O-Acylgruppe durch ein Hydroxyl. Eine C=C-Doppelbindung in Allylstellung ist für diese Substitution und die beschriebenen Nebenreaktionen eine weitere strukturelle Voraussetzung. Aus den folgenden Versuchen geht nämlich hervor, dass sich die entsprechenden gesättigten Benzoate beim Kontakt mit Al_2O_3 prinzipiell anders verhalten:

So wurde 3 β -Benzoyloxy-cholestan bei der Standardbehandlung im wesentlichen nicht verändert, denn etwa 70% der eingesetzten Menge wurde als solche zurückgewonnen (vgl. Tab. 1). Daneben entstanden durch Elimination etwa 2% Cholesten-(2) und durch Verseifung etwa 10% 3 β -Hydroxycholestan²³). Epimerisierung trat nicht ein. Aus Tabelle 1 ist auch ersichtlich, dass sich das epimere 3 α -Benzoyloxy-cholestan analog verhielt. Lediglich begünstigte die axiale Konfiguration der Benzoyloxygruppe die Elimination auf Kosten des regenerierten Edukts etwas²⁴).

Über den Mechanismus der Substitutionsreaktion bei den α,β -ungesättigten Benzoylverbindungen wird in der folgenden Mitteilung berichtet²⁵).

UV.-Spektren. Dank der von REICHSTEIN und Mitarb.²⁶) kürzlich entwickelten Methodik zur Aufnahme von UV.-Spektren im kurzwelligen Gebiet war es möglich,

Tabelle 2. Kurzwellige UV.-Spektren der Allylalkohole und ihrer Acetylderivate in Cyclohexan²⁷)

Substanz	λ_{max} in $\text{m}\mu$ ²⁸)	$\log \epsilon$	Lit.
Cholesten-(1)-ol-(3 α) (VII)	190	3,96	12)
O-Acetylderivat VIII	191	4,015	12)
Cholesten-(1)-ol-(3 β) (II)	189	3,72	26)
O-Acetylderivat III	190,5	3,86	26)
Cholesten-(1)	190	3,84	26)
Cholesten-(2)-ol-(1 α) (XVI)	190,5	3,83	12)
Cholesten-(2)-ol-(1 β) (XIV)	190	3,72	12)
O-Acetylderivat XV	190	3,76	12)
Cholesten-(2)	189,5	3,75	26)
Alkohol V (Subst. CHT 208) $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}$	190	3,745	12)

²³) Eine Verseifung der Benzoyloxygruppe an Al_2O_3 hatten schon früher A. BUTENANDT & L. POSCHMANN, Ber. deutsch. chem. Ges. **77**, 392 (1944) beim sog. Lumioestron-benzoat beobachtet.

²⁴) F. C. CHANG & R. T. BLICKENSTAFF, Chemistry & Ind. **1958**, 590; J. Amer. chem. Soc. **80**, 2726 (1958), sowie G. H. DOUGLAS, P. S. ELLINGTON, G. D. MEAKINS & R. SWINDELLS, J. chem. Soc. **1959**, 1720, berichteten ganz kürzlich über das Verhalten von gesättigten Tosyloxy-steroiden an Al_2O_3 , wobei sie eine Substitution der Tosyloxy-Gruppe durch eine epimere Hydroxylgruppe sowie Elimination von p-Toluolsulfonsäure feststellten.

²⁵) H. DAHN, R. MENASSÉ & CH. TAMM, Helv. **42**, 2189 (1959).

²⁶) K. STICH, G. ROTZLER & T. REICHSTEIN, Helv. **42**, 1480 (1959).

²⁷) Aufgenommen mit einem BECKMAN Spektrophotometer Modell DK2 in N_2 -Atmosphäre nach der von K. STICH *et al.*²⁶) beschriebenen Methodik.

die Absorptionsmaxima der ungesättigten Alkohole und ihrer Acetylderivate zu bestimmen (s. Tabelle 2). Alle Stoffe zeigten in Cyclohexanlösung wie erwartet ein Maximum im Bereich von 189–191 μ für eine disubstituierte C=C-Bindung. Weder die allylische Hydroxy- noch die Acetoxygruppe beeinflussen das spektrale Verhalten der olefinischen Ringdoppelbindung, wie der Vergleich mit Cholesten-(2) und Cholesten-(3) zeigt. Lediglich Cholesten-(1)-ol-(3 α) (VII) und sein Acetylderivat VIII zeigten eine merkliche Erhöhung der Extinktion. Nach dem UV.-Spektrum scheint der nicht aufgeklärte Alkohol CHT 208 (V) eine zwei- oder dreifach, jedenfalls keine vierfach substituierte Doppelbindung zu enthalten.

Experimenteller Teil²⁹⁾

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 optischen Drehung, der UV.- und IR.-Spektren wurden 1 Std. bei 0,02 Torr und 50–70° getrocknet. Die IR.-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-IR.-Zweistrahlspektrophotometer, Modell 21, mit NaCl-Optik im Spektrollabor der Org.-chem. Anstalt der Universität (Dr. P. ZOLLER, K. STICH und G. ROTZLER) und teils an der spektralanalytischen Abteilung der SANDOZ AG. (Dres. H. G. LEE-MANN und M. KOHLER) und die UV.-Spektren mit einem Unicam-Quarz-Spektrophotometer SP 500 mit Sekundär-Elektronenvervielfacher JP 28 im Spektrollabor der Org.-chem. Anstalt aufgenommen. Bei den Banden der IR.-Spektren bedeuten: s = stark, m = mittel, w = schwach. Die üblichen C-H-Schwingungen werden nicht angegeben. Die Mikroanalysen verdanken wir teils dem mikroanalytischen Laboratorium der Org.-chem. Anstalt (E. THOMMEN) (OAB), teils dem mikroanalytischen Laboratorium der SANDOZ AG. (Dr. W. SCHÖNIGER) (S). Übliches Aufarbeiten bedeutet: Aufnehmen in Äther oder Chloroform, Waschen mit 2-n. HCl (bei CrO₃-Oxydation mit 2-n. H₂SO₄), 2-n. Na₂CO₃-Lösung und Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen. Die Chromatographien wurden nach der Durchlaufmethode⁸⁾ an neutralem Al₂O₃ der Aktivitätsstufe I (vgl. ⁵⁾) oder an Silicagel (SiO₂) engporig, Körngrösse 0,15–0,3 mm, durchgeführt. Dabei gelten die folgenden Abkürzungen: Ae = Äther, Bc = Benzol, Chf = Chloroform, Pe = Petroläther und Pn = Pentan.

Behandlung von 3 β -Benzoyloxy-cholesten-(1) (IV) mit Al₂O₃

1. *Benzoylierung von Cholesten-(1)-ol-(3 β) (II)*. Eine Lösung von 2,05 g Cholesten-(1)-ol-(3 β) (II) vom Smp. 121–133° in 16 ml Pyridin wurde bei 0° mit 2,75 ml Benzoylchlorid versetzt und 17 Std. bei 20° stehengelassen. Hierauf wurde bei 0° mit 5 ml Methanol versetzt, im Vakuum stark eingeeigt und gründlich mit Äther ausgeschüttelt. Der nach Waschen der Ätherlösungen mit 2-n. HCl, 2-n. Na₂CO₃-Lösung und Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen im Vakuum resultierende Rückstand lieferte aus Äther-Methanol 2,29 g Blättchen vom Doppelsmp. 122°/132–137°. $[\alpha]_D^{25} = +86^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,038 in Chloroform). UV.-Spektrum in Alkohol: Maxima bei 230 μ (log $\epsilon = 4,18$); 271 μ (log $\epsilon = 2,92$) und 280 μ (log $\epsilon = 2,88$). Zur Analyse 24 Std. bei 60° getrocknet.

C₃₄H₅₀O₂ (490,74) Ber. C 83,21 H 10,27% Gef. C 83,18 H 10,45% (OAB)

2. *Chromatographie an Al₂O₃*. 1,95 g von obigem 3 β -Benzoyloxy-cholesten-(1) (IV) wurden in Petroläther gelöst, auf eine Säule mit 100 g Al₂O₃ (WOELM, neutral, Aktivitätsstufe I) gegeben und 18 Std. bei 22° stehengelassen. Hierauf wurde mit je 200 ml Lösungsmittel pro Fraktion eluiert (siehe Tab. 3).

Weitere Verarbeitung der Fraktionen von Tabelle 3. – Fraktionen 23–25 wurden mit den Mutterlaugen der Fraktionen 26 und 28 in der «Sammelfraktion» weiterverarbeitet (siehe unten).

Fraktion 26: Nach fraktionierter Kristallisation der Mutterlaugenrückstände (214 mg) aus Äthylacetat und dann aus Methanol noch 41 mg VII vom Smp. 108–112°. Die Mutterlaugenrückstände (57 mg) wurden in der «Sammelfraktion» weiterverarbeitet (siehe unten).

²⁸⁾ Die Werte sind für Streulicht korrigiert; vgl. ²⁶⁾.

²⁹⁾ Bei der Ausführung der Versuche war Herr W. ZÜRCHER in sehr geschickter und gewissenhafter Weise behilflich.

Tabelle 3. Al_2O_3 -Chromatographie von 1,95 g Krist. IV

Frakt. Nr.	Lösungsmittel	Eindampfrückstand	
		roh in mg	Erste Kristallisation
1-2	Pe	24	amorph, verworfen
3	Pe	100	aus Äther-Methanol: 63 mg <i>Cholestadien-(1,3)</i> (IX) vom Smp. 61-63
4-6	Pe	23	amorph, verworfen
7-10	Be	39	amorph, verworfen
11	Be-Ac (99:1)	186	aus Äther-Methanol: 175 mg 3β -Benzoyloxy-cholesten-(1) (IV) vom Doppelsmp. 129-134°/143-149°
12-14	Be-Ac (99:1)	20	amorph, verworfen
15-17	Be-Ac (98:2)	3	amorph, verworfen
18-22	Ae	7	amorph, verworfen
23-25	Ae	24	amorph, enthält <i>Cholesten-(1)-ol-(3α)</i> (VII)
26	Ae	407	aus Methanol: 193 mg <i>Cholesten-(1)-ol-(3α)</i> (VII) vom Smp. 109-111°
27	Ae	348	aus Benzol-Petroläther: 18 mg <i>Subst. CHT 208</i> (V) vom Smp. 143-159°
28	Ae	147	aus Äthylacetat: 30 mg «Kristallgemisch» vom Smp. 122-140°
29	Ae	57	aus Äthanol: 16 mg «Kristallgemisch» vom Smp. 120-130°
30-34	Ae	77	amorph, verworfen
35-48	Ac-Chf (99:1), (98:2), (95:5), (90:10), (50:50)	29	amorph, verworfen

Fraktion 27: Die Mutterlaugenrückstände (312 mg) gaben aus Methanol 100 mg «Kristallgemisch» vom Smp. 103-112°/130-137° und 52 mg «Kristallgemisch» vom Smp. 109-129°. Die weitere Kristallisation aus Methanol lieferte noch 44 mg krist. VII vom Smp. 104-107°.

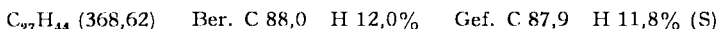
Fraktion 28: Die Mutterlaugenrückstände (117 mg) ergaben aus Äthylacetat 47 mg «Kristallgemisch» vom Smp. 110-132°, dann aus Aceton-Wasser noch 47 mg krist. VII vom Smp. 104-113°.

Fraktion 29: Die Mutterlaugen wurden mit der «Sammelfraktion» vereinigt (siehe unten).

«Sammelfraktion»: Alle obigen verbliebenen Mutterlaugenrückstände wurden vereinigt und aus Methanol nochmals fraktioniert kristallisiert. Es resultierten noch 20 mg *Subst. CHT 208* vom Smp. 133-150°, 62 mg «Kristallgemisch» vom Smp. 118-125° sowie 330 mg Mutterlaugenrückstände, die noch VII (etwa 50% = 165 mg) angereichert enthielten.

Total wurden somit erhalten: 63 mg *Cholestadien-(1,3)* (IX), 175 mg 3β -Benzoyloxy-cholesten-(1) (IV), 358 mg *Cholesten-(1)-ol-(3 α)* (VII) (plus ca. 165 mg angereichertes Material), 38 mg *Substanz CHT 208* (V) und 207 mg «Kristallgemisch» (Die Prozentzahlen sind in Tab. 1 angegeben).

3. *Charakterisierung der krist. Reaktionsprodukte von Tabelle 3.* - *Cholestadien-(1,3)* (IX) (aus Fraktion 3): Nach Umkristallisieren aus Äther-Methanol Nadeln vom Smp. 67-68°. $[\alpha]_D^{25} = +73^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,029$ in Chloroform). UV.-Spektrum vgl. Fig. Zur Analyse bei 100° kurz geschmolzen:



3β -Benzoyloxy-cholesten-(1) (IV) (aus Fraktion 11): Nach Umkristallisieren aus Äther-Methanol Blättchen vom Doppelsmp. 135-139°/144°. Misch-Smp. mit Ausgangsmaterial war gleich.

Cholesten-(1)-ol-(3 α) (VII) (aus Fraktion 26): Nach Umkristallisieren aus wenig Methanol Prismen vom Smp. 108-110°. $[\alpha]_D^{25} = -18^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,090$ in Chloroform). UV.-Spektrum vgl.

Tab. 2. IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 : Banden bei 2,79–2,80 μ (m); 8,21–8,25 μ (w); 9,59 μ (s); 9,97 μ (s); 10,71 μ (m) und 11,93–11,95 μ (m). IR.-Spektrum in CS_2 : Banden bei 2,79 μ (m) (O–H); 3,34 μ (s) (C=C); 9,64 μ (s); 9,98–10,00 μ (s) und 10,73–10,75 μ (m); 11,96–11,98 μ (m); 12,87–12,89 μ (w) und 13,30 μ (s). IR.-Spektrum fest in KBr: Banden bei 3,06–3,10 μ (s); 8,64 μ (w); 9,55 μ (m); 9,85 und 9,95 μ (s); 10,71 μ (m); 11,83–11,84 μ (m); 12,82 μ (w) und 13,30 μ (m). Zur Analyse 6 Std. bei 50° und 0,02 Torr getrocknet.

$\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}$ (386,64) Ber. C 83,87 H 11,99% Gef. C 84,01 H 12,10% (OAB)

a) *Oxydation mit CrO_3 -Eisessig*: Eine Lösung von 320 mg VII vom Smp. 108–110° in 1 ml Benzol und 7 ml Eisessig wurde portionsweise mit insgesamt 3,1 ml 2-proz. CrO_3 -Eisessig-Lösung (entspr. 1,1 O-Äquiv.) bei 22° innert 4 Std. versetzt. Hierauf war noch freies CrO_3 nachweisbar. Nach Zugabe von 5 ml Methanol ergab übliches Aufarbeiten 315 mg Rohprodukt. Es lieferte aus Methanol 285 mg Blättchen vom Smp. 78–80° und $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +82^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,793$ in Chloroform), das jedoch ein Mischkristallinat darstellte. 250 mg dieser Kristalle wurden an 8 g Al_2O_3 chromatographiert.

Fraktion 1 (39 mg, eluiert mit Pe-Be-(5:1)) gab aus Methanol 31 mg Kristalle vom Smp. 69–71°. Nach Umkristallisieren aus Methanol reines *Cholesten-(2)-on-(1)* (XI) (ca. 10%) in Nadeln vom Smp. 70–71°. $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +119^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,091$ in Chloroform). Misch-Smp. mit authent. Material vom Smp. 72–73°: 70–72°. UV.-Spektrum in Alkohol: Maxima bei 227 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,97$) und 332 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 1,84$).

Fraktion 2 (28 mg, eluiert mit Pe-Be-(5:1)) gab aus Methanol 22 mg Mischkristallinat vom Smp. 77–79°.

Die Fraktionen 3–14 (155 mg, eluiert mit Pe-Be-(2:1) (1:1) und Be) lieferten aus Methanol 127 mg Kristalle vom Smp. 98–100°. Nach Umkristallisieren aus Methanol reines *Cholesten-(1)-on-(3)* (I) (ca. 60%) in Nadeln vom Smp. 99–100°. $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +62^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,356$ in Chloroform). Misch-Smp. mit authent. Material vom Smp. 97–99°: 98–100°. UV.-Spektrum in Alkohol: Maxima bei 230 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,02$) und 322 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 1,70$). IR.-Spektrum in CS_2 : Bande bei 5,96 μ (Δ^1 -3-Keton).

Zur Sicherheit wurde eine Probe von 50 mg vom obigen *Cholesten-(1)-on-(3)* (I) vom Smp. 99–100° in 3 ml Cyclohexan gelöst und in Gegenwart von 40 mg 10-proz. Pd-Kohle bei 22° hydriert. Nach 1 Std. waren 3,03 ml H_2 (ber. für 1 Mol. H_2 : 2,91 ml) aufgenommen, worauf die Hydrierung unterbrochen wurde. Nach Filtrieren und Eindampfen ergab das Rohprodukt (50 mg) aus Methanol 42 mg *Cholestanon-(3)* in Nadeln vom Smp. 130–131°. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +41^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,234$ in Chloroform). Mischsmp. mit authent. Material vom Smp. 127–129°: 128–131°.

b) *Hydrierung zu Cholestanol-(3 α)* (X): Eine Lösung von 35 mg *Cholesten-(1)-ol-(3 α)* (VII) vom Smp. 108–110° in 3 ml Cyclohexan wurde in Gegenwart von 25 mg 10-proz. Pd-Kohle bei 22° hydriert. Nach 2 Std. waren 2,25 ml H_2 (ber. für 1 Mol. H_2 : 2,02 ml) aufgenommen, worauf nach weiteren 2 Std. die Hydrierung unterbrochen wurde. Nach Filtrieren und Eindampfen ergab das Rohprodukt (35 mg) aus Methanol 27 mg Kristalle vom Smp. 178–181°. Nach Umkristallisieren aus Methanol reines *Cholestanol-(3 α)* (X) in Nadeln vom Smp. 181–183° $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +24^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,028$ in Chloroform). Misch-Smp. mit authent. Material vom Smp. 182–184°: 181–183°.

Eine Probe von 30 mg obigem *Cholestanol-(3 α)* (X) vom Smp. 181–183° wurde in 0,5 ml Benzol und 2 ml Eisessig gelöst und mit 0,29 ml 2-proz. CrO_3 -Eisessig-Lösung 3 Std. bei 22° stehen gelassen. Nach Zugabe von einigen Tropfen Methanol ergab übliches Aufarbeiten 28 mg Rohprodukt. Aus Methanol 23 mg Kristalle vom Smp. 123–127°. Nach Umkristallisieren aus Methanol *Cholestanon-(3)* in Prismen vom Smp. 127–129°. Mischprobe mit authent. Material schmolz gleich.

c) *Acetylierung*: 224 mg *Cholesten-(1)-ol-(3 α)* (VII) wurden mit 3 ml abs. Pyridin und 3 ml Acetanhydrid 18 Std. bei 35–40° stengelassen. Übliches Aufarbeiten lieferte 246 mg Rohprodukt, das an 12 g Silicagel chromatographiert wurde. Die mit Benzol eluierten Fraktionen (233 mg) ergaben aus Äther-Methanol 110 mg Kristalle vom Smp. 79–84°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther-Methanol reines *3 α -Acetoxy-cholesten-(1)* (VIII) in Nadeln vom Smp. 81–84°. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -59^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,323$ in Chloroform). UV.-Spektrum vgl. Tab. 2. Zur Analyse bei 0,02 Torr kurz geschmolzen.

$\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}_2$ (428,67) Ber. C 81,2 H 11,3 O 7,5% Gef. C 81,3 H 11,3 O 7,5% (S)

Subst. CHT 208 (V) (aus Fraktion 27). Nach Umkristallisieren aus Äther-Aceton Blättchen vom Smp. 163–164°. $[\alpha]_D^{21} = -5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,035$ in Chloroform). UV.-Spektrum vgl. Tab. 2. IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 : Banden bei 2,80 μ (m) (O–H) und 9,67–9,69 μ (s); 10,04–10,06 μ (m); 10,76–10,82 μ (s) und 12,00–12,04 μ (s). IR.-Spektrum fest in KBr: Banden bei 3,05 μ (s) (O–H); 7,66 μ (w); 8,51 μ (w); 9,28 μ (w); 9,50–9,57 μ (s); 9,86–9,87 μ (m); 10,45 μ (w); 10,75 μ (w); 11,73 μ (m) und 13,08 μ (m). Zur Analyse 5 Std. bei 100° und 0,02 Torr getrocknet.

$\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}$ (386,64) Ber. C 83,9 H 12,0 O 4,1% Gef. C 83,5 H 12,3 O 4,5% (S)

Behandlung von Cholesten-(1)-ol-(3 α) (VII) mit Al_2O_3 . – 120 mg Cholesten-(1)-ol-(3 α) (VII) wurden in Petroläther gelöst und auf eine Säule mit 5 g Al_2O_3 (WOELM, neutral, Aktivitätsstufe 1) gegeben und 18 Std. stehengelassen. Hierauf wurde wie üblich eluiert. Mit Petroläther wurde kein Material abgelöst (kein Cholestadien-(1, 3) (IX)). Die folgenden mit Benzol und Äther eluierten Fraktionen (99 mg) gaben aus Äther-Methanol 62 mg Kristalle vom Smp. 97–99° (rohes Ausgangsmaterial).

Behandlung von Cholesten-(1)-ol-(3 β) (II) mit Al_2O_3 . – 200 mg Cholesten-(1)-ol-(3 β) (II) vom Smp. 125–128° wurden an 6 g Al_2O_3 chromatographiert. Mit Petroläther und Benzol waren nur Spuren eluierbar (kein Cholestadien-(1, 3) (IX)). Die folgenden mit Äther eluierten Fraktionen lieferten aus Äther-Methanol 167 mg Kristalle vom Smp. 125–131°, Misch-Smp. mit Ausgangsmaterial ebenso.

Behandlung von 3 β -Benzoyloxy-cholesten-(1) (IV) mit Silicagel. – 75 mg 3 β -Benzoyloxy-cholesten-(1) (IV) vom Smp. 128–135° wurden an 2,3 g Silicagel chromatographiert. Die mit Pe-Be (9:1) eluierten Fraktionen lieferten aus Äther-Methanol 54 mg Nadeln vom Smp. 137–139°. $[\alpha]_D^{26} = +83^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,498$ in Chloroform). Misch-Smp. mit Ausgangsmaterial war gleich.

Pyrolyse von 3 β -Benzoyloxy-cholesten-(1) (IV): Cholestadien-(1,3) (IX). – 500 mg 3 β -Benzoyloxy-cholesten-(1) (IV) vom Doppelsmp. 123–125°/133° wurden im Molekular Kolben bei 12 Torr 20 Min. auf 280–300° (Badtemp.) erhitzt. Es trat vollständige Sublimation ein. Das Sublimat wurde in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit 2-n. Na_2CO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Es resultierten 449 mg Neutralprodukt. Aus Äther-Methanol kristallisierten 209 mg IV vom Smp. 125–131° aus. Die Mutterlaugen wurden an 7,5 g Al_2O_3 chromatographiert.

Die Fraktionen 1 und 2 (120 mg, eluiert mit Pe) gaben aus Äther-Methanol 55 mg Cholestadien-(1,3) (IX) in Nadeln vom Smp. 67–68°, Misch-Smp. mit oben beschriebenem Material ebenso.

Die Fraktionen 3–7 (eluiert mit Pe) lieferten noch 26 mg amorphes Material. Nicht untersucht.

Fraktion 8 (eluiert mit Äther) gab aus Äther-Methanol 42 mg IV.

Die Fraktionen 9–13 (eluiert mit Ae) gaben 22 mg amorphes Material.

Das Material der Fraktionen 8–13 und die 209 mg krist. IV (total 273 mg) wurde nochmals analog pyrolysiert und aufgearbeitet. Es resultierten 14 mg krist. IX vom Smp. 58–66° und 101 mg krist. IV vom Smp. 136–139°. Insgesamt wurden erhalten: 69 mg Cholestadien-(1,3) (IX).

Behandlung von 3 α -Benzoyloxy-cholesten-(1) (VI) mit Al_2O_3

1. *Benzoylierung von Cholesten-(1)-ol-(3 α) (VII)*. Eine Lösung von 70 mg Cholesten-(1)-ol-(3 α) (VII) vom Smp. 106–108° in 1,5 ml Pyridin wurde bei 0° mit 0,2 ml Benzoylchlorid versetzt und 18 Std. bei 22° stehengelassen. Nach Zugabe von einigen Tropfen Methanol wurde die Lösung im Vakuum stark eingeeengt und in üblicher Weise aufgearbeitet. Es resultierten 80 mg Rohprodukt, das aus Äther-Methanol 70 mg Kristalle vom Smp. 95–112° gab, die sich durch Umkristallisieren nicht weiter reinigen liessen. Sie wurden deshalb an 3,5 g Silicagel chromatographiert.

Die Fraktionen 1–5 (eluiert mit Pe und Pe-Be-(9:1) und (4:1) gaben Spuren amorphes Material.

Fraktion 6 (eluiert mit Pe-Be-(3:1)) gab aus Äther-Methanol 3 mg Blättchen vom Smp. 129–140°. Nicht weiter untersucht.

Fraktion 7 (eluiert mit Pe-Be-(3:1)) gab aus Äther-Methanol 34 mg Kristalle vom Smp. 95–120°.

Die Fraktionen 8–10 (eluiert mit Pe-Be-(3:1)) gaben aus Äther-Methanol 18 mg Blättchen vom Smp. 113–116°.

Die Mutterlaugen von Fraktion 6, Fraktion 7 sowie die Mutterlaugen der Fraktionen 8–10 (total 50 mg) wurden nochmals analog an 5 g Silicagel chromatographiert. Aus den mit Pe-Be (3:1) eluierten Fraktionen resultierten zunächst einige mg Kristalle vom Smp. 88–110° sowie 14,5 mg Kristalle vom Smp. 116–119°. Die letzteren Kristalle wurden mit den 18 mg Kristallen vom Smp. 113–116° der ersten Chromatographie vereinigt (32,5 mg) und aus Äther-Methanol umkristallisiert. Es resultierten 26 mg VI in Blättchen vom Smp. 114–117°. $[\alpha]_D^{25} = -94^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,260$ in Chloroform). Zur Analyse 3 Std. bei 80° und 0,02 Torr getrocknet.

$C_{34}H_{50}O_2$ (490,74) Ber. C 83,2 H 10,3 O 6,5% Gef. C 83,2 H 10,1 O 6,6% (S)

2. *Chromatographie an Al_2O_3 : Cholesten-(1)-ol-(3 β) (II)*. 21 mg 3 α -Benzoyloxy-cholesten-(1) (VI) vom Smp. 114–117° wurden in Petroläther gelöst, auf eine Säule mit 700 mg neutralem Al_2O_3 (WOELM, Aktivitätsstufe I) gegeben, 24 Std. stehengelassen und dann wie üblich chromatographiert. Die mit Petroläther, Petroläther-Benzol-Gemischen, Benzol und Benzol-Äther-Gemischen eluierten Fraktionen enthielten praktisch kein Material. Die folgenden mit Äther eluierten Fraktionen (10 mg) lieferten aus Äther-Methanol 8 mg Kristalle vom Smp. 111–126°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren reines *Cholesten-(1)-ol-(3 β) (II)* vom Smp. 124–128°, Misch-Smp. mit authent. Material ebenso.

Cholesten-(2)-ol-(1 β) (XIV) aus XI. – Zu einer Suspension von 80 mg $LiAlH_4$ in 10 ml trockenem Äther wurde bei 22° unter Rühren innert 30 Min. eine Lösung von 100 mg Cholesten-(2)-on-(1) (XI) vom Smp. 74–75° in 3 ml trockenem Äther getropft. Hierauf wurde 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit Äther verdünnt, vorsichtig Wasser zugegeben und mit 2-n. H_2SO_4 bis pH ca. 3 versetzt. Die weitere übliche Aufarbeitung lieferte 100 mg Rohprodukt, das an 3 g Al_2O_3 chromatographiert wurde. Die mit Pe-Be-(1:1), Be und Be-Ae-(9:1) eluierten Fraktionen lieferten aus Aceton 80 mg Kristalle vom Smp. 81–83°. Nach Umkristallisieren aus Aceton Prismen vom Smp. 82–84°. $[\alpha]_D^{25} = +76^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,971$ in Chloroform). UV.-Spektrum vgl. Tab. 2. IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 : Banden bei 2,79–2,80 μ (m) (O–H); 9,79 μ (s); 10,05 μ (m); 10,56 μ (s) und 11,45 μ (s). IR.-Spektrum fest in KBr: Banden bei 3,00–3,02 μ (s) (O–H); 6,03 μ (w) (C=C); 9,77 μ (s); 10,56 μ (m); 12,86 μ (w); 13,56 μ (m) und 14,60 μ (w). IR.-Spektrum fest in Nujol: Banden bei 3,00–3,03 μ (s) (O–H); 6,01 μ (w) (C=C); 9,73 μ (s); 10,50 μ (m); 12,82 μ (w); 13,6 μ (m) und 14,6 μ (m). – Zur Analyse 12 Std. bei 50° und 0,02 Torr getrocknet.

$C_{27}H_{46}O$ (386,64) Ber. C 83,87 H 11,99% Gef. C 83,83 H 11,85% (OAB)

Hydrierung von XIV zu Cholestanol-(1 β) (XIII). – Eine Lösung von 50 mg Cholesten-(2)-ol-(1 β) (XIV) vom Smp. 82–84° in 3 ml Cyclohexan wurde in Gegenwart von 40 mg 10-proz. Pd-Kohle bei 22° hydriert. Nach 90 Min. waren 3,25 ml H_2 (ber. für 1 Mol H_2 : 2,91 ml) aufgenommen, worauf nach weiteren 2 Std. die Hydrierung unterbrochen wurde. Nach Filtrieren und Eindampfen ergab das Rohprodukt aus Äther-Methanol 38 mg Kristalle vom Smp. 99–101°. Nach Umkristallisieren aus Äther-Methanol Nadeln vom Smp. 100–101°. $[\alpha]_D^{26} = +19^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,067$ in Chloroform). Misch-Smp. mit authent. Material vom Smp. 98–99°: 98–101° und mit Cholestanol-(1 α) vom Smp. 102–103°: 88–98° (Depression).

Acetylierung von Cholesten-(2)-ol-(1 β) (XIV). – 55 mg Cholesten-(2)-ol-(1 β) (XIV) vom Smp. 81–84° wurden mit 1 ml abs. Pyridin und 1 ml Acetanhydrid 24 Std. bei 35° stehengelassen. Übliches Aufarbeiten ergab 63 mg Rohprodukt, das an 2,5 g Al_2O_3 chromatographiert wurde.

Die Fraktionen 1–7 (eluiert mit Pe und Pe-Be-(1:1) ergaben nur Spuren amorphes Material.

Die Fraktionen 8–16 (13 mg, eluiert mit Pe-Be-(1:1) und Be) kristallisierten nach längerem Stehen. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther-Methanol *1 β -Acetoxy-cholesten-(2) (XV)* in langen Nadeln vom Smp. 106–109° $[\alpha]_D^{21} = -2^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,375$ in Chloroform). UV.-Spektrum vgl. Tab. 2. IR.-Spektrum fest in KBr: Banden bei 5,76 μ (s) (C=O); 6,01–6,02 μ (w) (C=C); 8,06 μ (s) (Acetat); 9,82 μ (s); 10,33 μ (m); 10,47 μ (m); 11,30 μ (w); 12,88 μ (w) und 14,38 μ (w).

Die Fraktionen 17–23 (eluiert mit Be-Ae-(9:1) und (1:1)) lieferten relativ wenig Material, das nicht kristallisierte.

Die Fraktionen 24–29 (eluiert mit Ae) ergaben nach längerem Stehen 17,5 mg Kristalle vom Smp. 98–110° Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton *Cholesten-(2)-ol-(1 α) (XVI)* in Nadeln vom Smp. 116–118°. $[\alpha]_D^{21} = +12^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,100$ in Chloroform). UV.-Spektren vgl.

Tab. 1. IR.-Spektrum fest in KBr: Banden bei 3,07 μ (s) (O-H); 9,28–9,29 μ (m); 9,57 μ (s); 9,83–9,87 μ (m), 10,60 μ (m); 11,84 μ (w) und 13,10 μ (s).

Behandlung von 1 β -Benzoyloxy-cholesten-(2) (XII) mit Al₂O₃

1. *Benzoylierung von Cholesten-(2)-ol-(1 β) (XIV)*. Eine Lösung von 100 mg Cholesten-(2)-ol-(1 β) (XIV) vom Smp. 81–85° wurde bei 0° mit 0,3 ml Benzoylchlorid versetzt und hierauf 18 Std. bei 22° stehengelassen. Nach Zugabe von einigen Tropfen Methanol und Einengen im Vakuum ergab übliches Aufarbeiten 135 mg Rohprodukt, das auch nach Chromatographie an Silicagel nicht kristallisierte. Es wurden 127 mg Material eluiert.

2. *Behandlung des amorphen 1 β -Benzoyloxy-cholesten-(2) XII) mit Al₂O₃*. 127 mg des obigen Materials an 4 g Al₂O₃ (neutral, Aktivitätsstufe I) wie üblich chromatographiert.

Die Fraktionen 1–4 (eluiert mit Pe) lieferten aus Äther-Methanol 2,7 mg Kristalle vom Smp. 50–61°. Nach Umkristallisieren aus Äther-Methanol *Cholestadien-(1,3) (IX)* in Nadeln vom Smp. 59–63°. Misch-Smp. mit oben beschriebenem Material vom Smp. 67°: 60–66°.

Die Fraktionen 5–11 (eluiert mit Pe und Pe-Bc-(4:1)) gaben 43 mg amorphes Material. Nach den IR.-Spektren, die keine HO-Banden, jedoch C=O-Streckschwingungen zeigten, dürfte unverändertes XII vorliegen. Es wurde nochmals sorgfältig an 1,3 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Petroläther, Petroläther-Benzol-Gemischen, Benzol und Benzol-Äther-Gemischen eluierten Fraktionen lieferten keine Kristalle. Die mit Äther abgelösten Fraktionen ergaben aus Äther-Methanol 4,6 mg Kristalle vom Smp. 97–111°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther-Methanol *Cholesten-(2)-ol-(1 α) (XVI)* in Blättchen und aus Aceton in Nadeln vom Smp. 112–114°. Misch-Smp. mit XVI aus XIV bereitet vom Smp. 111–113°: 112–114°. IR.-Spektrum in CH₂Cl₂: Banden bei 2,79–2,80 μ (m); 9,76–9,85 μ (s); 10,38 μ (m); 10,71 μ (m) und 11,93 μ (m).

Behandlung von 3 α -Benzoyloxy-cholestan mit Al₂O₃. – Eine Lösung von 300 mg 3 α -Benzoyloxy-cholestan (Blättchen vom Smp. 100–102°; $[\alpha]_D^{20} = +24^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,837 in Chloroform³⁰)) in 50 ml Petroläther wurde auf eine Säule mit 10 g Al₂O₃ (neutral, Aktivitätsstufe I) gebracht, 24 Std. stehengelassen und dann wie üblich chromatographiert.

Fraktion 1 (eluiert mit Pe) gab nur Spuren amorphes Material.

Die Fraktionen 2–11 (eluiert mit Pe, Pe-Bc-(3:1) und (1:1)) lieferten aus Äther-Methanol 39 mg Kristalle vom Smp. 62–69°. Nach Umkristallisieren aus Äther-Methanol reines *Cholesten-(2)* in Nadeln vom Smp. 66–68°. $[\alpha]_D^{26} = +65^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1,944 in Chloroform). Misch-Smp. mit authent. Material war gleich.

Die Fraktionen 12–21 (eluiert mit Be und Bc-Ac-(3:1) und Ae) ergaben aus Äther-Methanol 192 mg reines *3 α -Benzoyloxy-cholestan* in Blättchen vom Smp. 99–102°. Misch-Smp. mit Ausgangsmaterial war gleich.

Die Fraktionen 22–27 (eluiert mit Ae-Chf-(9:1) und (3:1)) ergaben aus Methanol 20,5 mg *Cholestanol-(3 α)* in Blättchen vom Smp. 178–184°. Misch-Smp. mit authent. Material war gleich.

Behandlung von 3 β -Benzoyloxy-cholestan mit Al₂O₃. – Eine Lösung von 300 mg 3 β -Benzoyloxy-cholestan (Nadeln vom Doppel-Smp. 133–135°/152–156°) in 50 ml Petroläther wurden auf eine Säule mit 10 g Al₂O₃ (neutral, Aktivitätsstufe I) gebracht, 24 Std. stehengelassen und dann wie üblich chromatographiert.

Fraktion 1 (eluiert mit Pe) gab eine Spur amorphes Material.

Die Fraktionen 2 und 3 (eluiert mit Pe) ergaben aus Äther-Methanol 9 mg *Cholesten-(2)* in Nadeln vom Smp. 69–70°.

Die Fraktionen 4 und 5 (eluiert mit Pe) lieferten nur Spuren amorphes Material.

Die Fraktionen 6–15 (eluiert mit Pe-Bc-(3:1) (1:1) und Be) lieferten aus Äther-Methanol 211 mg *3 β -Benzoyloxy-cholestan* in Nadeln vom Doppelsmp. 134–138°/154–155°. Misch-Smp. mit authent. Material war gleich.

Die Fraktionen 16–22 (eluiert mit Be, Bc-Ac-(9:1), (3:1) und (1:1)) gaben Spuren amorphes Material.

Die Fraktionen 23–28 (eluiert mit Ae, Ae-Chf-(9:1), (3:1), (1:1), Chf und Essigester) lieferten 31 mg *Cholestanol-(3 β)* in Nadeln vom Tripel-Smp. 124–126°/136°/145°. Misch-Smp. mit authent. Material war gleich.

³⁰) In der Literatur waren bisher keine Drehwerte für diesen Stoff angegeben.

Zusammenfassung

3 β -Benzoyloxy-cholesten-(1) (IV) ergab bei der Behandlung mit «neutralem» aktiviertem Al₂O₃ drei neue Reaktionsprodukte: Cholestadien-(1,3) (IX) (Elimination), 3 α -Hydroxycholesten-(1) (VII) (Substitution) und einen mit VII isomeren ungesättigten Alkohol, der nicht aufgeklärt wurde. IX wurde auch durch Pyrolyse von IV erhalten. Analog lieferte 3 α -Benzoyloxy-cholesten-(1) (VI) mit Al₂O₃ 3 β -Hydroxycholesten-(1) (II) als Hauptprodukt.

Cholesten-(2)-on-(1) (XI) ging bei der Reduktion mit LiAlH₄ ausschliesslich in 1 β -Hydroxycholesten-(2) (XIV) über. Durch Benzoylierung und Al₂O₃-Behandlung von XIV wurde 1 α -Hydroxycholesten-(2) (XVI) erhalten. Nach Acetylierung und Al₂O₃-Chromatographie ergab XIV neben dem Acetylderivat XV ebenfalls den epimeren Alkohol XVI.

Bei den Reaktionen mit Al₂O₃ wurden keine Allylumlagerungen beobachtet.

Im Gegensatz zu den α,β -ungesättigten Benzoyloxy-Verbindungen waren die entsprechenden gesättigten Benzoylderivate an Al₂O₃ weitgehend beständig. 3 α - und 3 β -Benzoyloxy-cholestan lieferten beide etwas Cholesten-(2) (Elimination) und durch Verseifung etwas freien, nicht epimerisierten Alkohol.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel und
Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium SANDOZ, Basel

235. Über eine Substitutionsreaktion bei 3-Benzoyloxy-cholesten-(1) durch Aluminiumoxyd: Untersuchung mit Hilfe von isotopem Sauerstoff

von H. Dahn, R. Menassé und Ch. Tamm

(27. VIII. 59)

In der vorhergehenden Mitteilung¹⁾ wurde berichtet, dass gewisse Allylbenzoate der Steroidreihe, nämlich 3 β -Benzoyloxy-cholesten-(1) (I), 3 α -Benzoyloxy-cholesten-(1) (III) und 1 β -Benzoyloxy-cholesten-(2) (V) bei Behandlung mit Aluminiumoxyd die epimeren Alkohole II bzw. IV bzw. VI liefern.

Für diese Reaktion lassen sich verschiedene Mechanismen formulieren: es ist denkbar, dass das Benzoat in 2 Stufen hydrolysiert und epimerisiert wird, wobei die Reihenfolge dieser beiden Schritte nicht *a priori* feststeht; es ist aber auch denkbar, dass die Benzoyloxygruppe als Ganzes durch OH ersetzt wird. Der erstgenannte Weg einer *O-Acyl*spaltung kommt dem normalen Hydrolysemechanismus von Estern gleich²⁾; Hydrolyse durch Al₂O₃ wurde bei gesättigten Steroidbenzoaten nachgewiesen: z. B. wird Cholestanol-(3 β)-benzoat durch Al₂O₃ zu ca. 10% zu Cholestanol verseift, wobei keine Inversion eintritt¹⁾. Zugunsten der Annahme des zweiten Weges, der einer *O-Alkyl*spaltung entspricht und bei Allylestern nicht ungewöhnlich ist²⁾, kann man die beobachtete Inversion anführen. Eine eindeutige Entscheidung

¹⁾ CH. TAMM & R. ALBRECHT, Helv. 42, 2177 (1959).

²⁾ C. K. INGOLD, Structure and Mechanism in Organic Chemistry, London 1953.