

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. Y. HADDAD, S. M. KHAFAGY & L. FATATRY, Proc. pharmaceut. Soc. Egypt XI (No. 12) (1958); J. pharmaceut. Sci. United Arab. Rep. 1, 75 (1960).
[2] S. M. KHAFAGY, L. FATATRY & M. S. AMER, Acta pharmaceut. suecica 2, 403 (1965).
[3] E. H. WHITE & R. E. K. WINTER, Tetrahedron Letters 1963, 137.
[4] K. S. RYBALKO, Ž. obšč. Chim. 33, 2734 (1963), Chem. Abstr. 60, 5561c (1964); M. HOLUB & V. HEROUT, Coll. czechoslov. chem. Commun. 27, 2980 (1962).
[5] R. B. BATES, V. PROCHÁZKA & Z. ČEKAN, Tetrahedron Letters 1963, 877.
[6] C. R. NARAYANAN & N. K. VENKATASUBRAMANIAN, Tetrahedron Letters 1966, 5865.

203. Synthese der 2,5-Diole des A-nor-5 α -Cholestans und A-nor-5 β -Cholestans¹⁾

von R. Heckendorn und Ch. Tamm

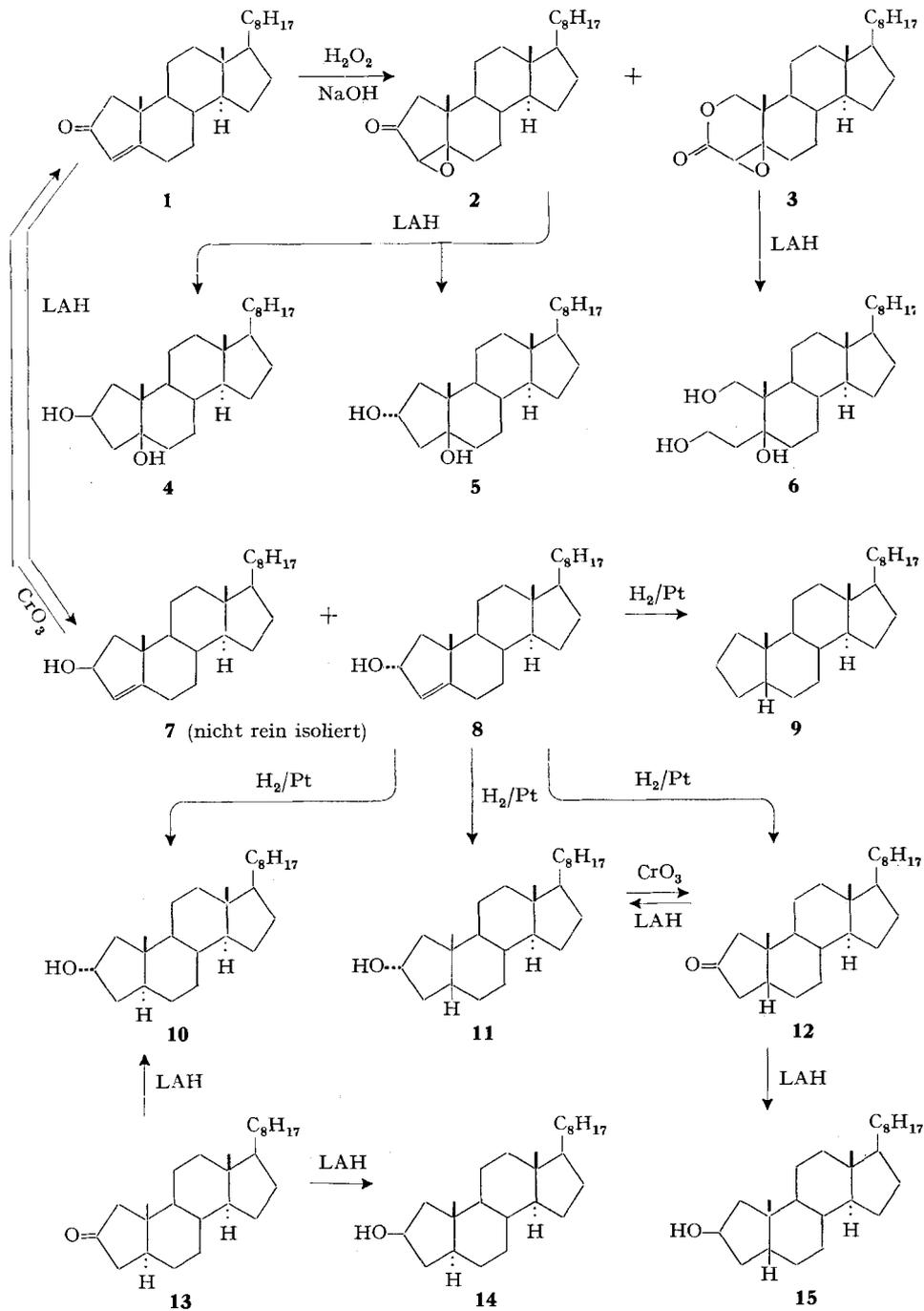
(3. IX. 67)

Zur Synthese von Oxetanen in der A-nor-Steroid-Reihe benötigten wir die beiden Isomerenpaare A-nor-5 α -Cholestan-2 α ,5-diol, A-nor-5 α -Cholestan-2 β ,5-diol sowie A-nor-5 β -Cholestan-2 α ,5-diol und A-nor-5 β -Cholestan-2 β ,5-diol als Ausgangsstoffe. Alle vier Diole sind unbekannt. Im folgenden beschreiben wir ihre Herstellung.

Als Ausgangsmaterial diente das bekannte A-nor- $\Delta^{3(5)}$ -Cholesten-2-on (**1**) [2], für dessen Herstellung wir kürzlich ein verbessertes Verfahren ausgearbeitet hatten [3]. Die Behandlung von **1** mit alkalischem H₂O₂ lieferte neben dem erwarteten Epoxyketon **2** noch eine Substanz C₂₆H₄₂O₃. Ihr UV.-Spektrum zeigte ein schwaches Absorptionsmaximum bei 232 nm (log ϵ = 2,09). Im IR.-Spektrum war eine Carbonylbande bei 1748 cm⁻¹ zu sehen. Ferner zeigte das NMR.-Spektrum 2 H-Atome als Singlett bei 4,03 ppm und 1 weiteres H-Atom ebenfalls als scharfes Singlett bei 3,33 ppm. Diese spektroskopischen Befunde sowie die Analysenwerte sind mit der Struktur des Epoxylactons **3** im Einklang. Es ist somit zusätzlich zur Epoxydation der Doppelbindung eine BAEYER-VILLIGER-Oxydation eingetreten. Unseres Wissens ist dies der erste Fall der Bildung eines Epoxylactons aus einem ungesättigten Keton mit alkalischem H₂O₂. Das Epoxylacton **3** entsteht über das normale Epoxyketon **2**. Bricht man nämlich die Reaktion vorzeitig ab, so isoliert man neben Edukt hauptsächlich 3 β ,5-Epoxy-A-nor-5 β -cholestan-2-on (**2**). Lässt man hingegen das Reagens längere Zeit bei Raumtemperatur einwirken, so findet man neben wenig Edukt praktisch nur noch 4 β ,5-Epoxy-2-oxa-5 β -cholestan-3-on (**3**). Der Oxiranring muss demnach in beiden Verbindungen die gleiche Konfiguration besitzen. Zur weiteren Erhärtung der Strukturformel wurde das Epoxylacton **3** mit LiAlH₄ reduziert. Das in mässiger Ausbeute erhaltene Triol **6** war gegen Perjodsäure in Methanol während 2 Tagen beständig. Das Triol **6** enthält somit keine Glykolgruppierung. Nach Abschluss dieser Untersuchungen publizierte LEVINE die analoge Reaktion in der A-nor-Testosteron-Reihe [4]. Der Autor ordnete dem Epoxidring die β -Konfiguration lediglich aus Analogiegründen zu, ohne sie zu beweisen. Einen exakten chemischen Beweis

¹⁾ Auszugsweise vorgetragen am «Second International Congress on Hormonal Steroids», Milano, 23.–26. Mai 1966, Abstracts p. 21. Vgl. auch [1].

Formelschema 1



Es bedeutet: LAH = LiAlH_4 .

für diese Zuordnung konnten wir durch die nun folgenden Verknüpfungsreaktionen erbringen.

Zunächst wurde das Epoxyketon **2** mit LiAlH_4 reduziert. In quantitativer Ausbeute erhielten wir zwei isomere Diole im Verhältnis von 88:12. Als Hauptprodukt bildete sich A-nor-5 β -cholestan-2 β ,5-diol (**4**), das im IR.-Spektrum eine relativ schwache intramolekulare Assoziationsbande bei 3450 cm^{-1} zeigte, die jedoch bei starker Verdünnung erhalten blieb. Beim Nebenprodukt handelt es sich um A-nor-5 β -Cholestan-2 α ,5-diol (**5**). Dieses Diol, das stark zur Gallertbildung neigt, zeigte im IR.-Spektrum nur eine einzige scharfe Hydroxylbande bei 3610 cm^{-1} . Beide Diole reagierten mit Perjodsäure in Methanol nicht.

Die Reduktion von A-nor- $\Delta^{3(5)}$ -Cholesten-2-on (**1**) mit LiAlH_4 verlief ebenfalls stereoselektiv. Als Hauptprodukt entstand der Allylalkohol **8**. Das Nebenprodukt, den isomeren Allylalkohol **7**, konnten wir bisher nicht rein isolieren, da er bei der Chromatographie rasch zu **8** isomerisiert wird und unter Wasserabspaltung leicht in ein Dien übergeht²⁾. Versuche, den zweiten Allylalkohol durch Trennung der Acetylderivate zu erhalten, schlugen ebenfalls fehl. Um auszuschliessen, dass mit der Reduktion von **1** eine Allylumlagerung verbunden war, wurden Mutterlaugenrückstände von **8**, welche die beiden isomeren Allylalkohole **7** und **8** im Verhältnis von ca. 1:1 enthielten, mit $\text{CrO}_3\text{-H}_2\text{SO}_4$ in Aceton [5] oxydiert. Das Oxydationsprodukt zeigte im Dünnschichtchromatogramm nur einen einzigen Fleck, der A-nor- $\Delta^{3(5)}$ -Cholesten-2-on entsprach. Kristallisation ergab reines **1**, das nach Dünnschichtchromatogramm, Schmelzpunkt, Misch-Schmelzpunkt und IR.-Spektrum mit authentischem **1** identisch war.

Um die 2 α -Konfiguration der Hydroxylgruppe des Allylalkohols **8** zu beweisen, verknüpften wir ihn mit dem bekannten A-nor-Cholestan-2 α -ol (**10**) [6]. Die Stereochemie dieses Alkohols ist von DAUBEN *et al.* [6] eindeutig bewiesen worden.

Zur Verknüpfung wurde **8** mit Pt in Äthanol katalytisch hydriert. Als Hauptprodukt entstand das noch unbekannte A-nor-5 β -Cholestan-2 α -ol (**11**). Die Oxydation mit $\text{CrO}_3\text{-H}_2\text{SO}_4$ in Aceton [5] ergab das bekannte A-nor-5 β -Cholestan-2-on (**12**) [7], womit die *cis*-Verknüpfung der Ringe A und B bewiesen war. Als Nebenprodukt der Hydrierung entstand der isomere Alkohol **10** (5% d. Th.). Diesen Alkohol erhielten wir (neben dem isomeren Alkohol **14**) aus dem bekannten A-nor-5 α -Cholestan-2-on (**13**) [8] durch Reduktion mit LiAlH_4 nach den Angaben von DAUBEN *et al.* [6].

Bei der obigen katalytischen Reduktion entstanden noch in kleiner Ausbeute zwei weitere Stoffe. Beim einen dürfte es sich um A-nor-5 β -Cholestan (**9**) [7] handeln. Der andere war mit A-nor-5 β -Cholestan-2-on (**12**) [7] identisch. Da der Katalysator nicht vorhydriert worden war, dürfte dieses Keton via A-nor- $\Delta^{3(5)}$ -Cholesten-2-on (**1**) entstanden sein.

Damit ist die Konfiguration des Allylalkohols **8** eindeutig bewiesen, d. h. er kann für die weiteren Untersuchungen als Relais-Verbindung dienen. Bevor diese weiteren Reaktionen beschrieben werden, wollen wir die obigen Ergebnisse der A-nor-Reihe mit dem Verlauf der Reduktion von Δ^4 -Cholesten-3-on vergleichen. Bekanntlich

²⁾ Reduktion von A-nor- $\Delta^{3(5)}$ -Cholesten-2-on (**1**) mit Lithium-tri-*t*-butoxy-aluminiumhydrid in Äther oder mit Aluminiumisopropylat in Isopropanol nach MEERWEIN-PONNDORF ergab die beiden isomeren Allylalkohole **7** und **8** im gleichen Verhältnis, wie sie bei der Reduktion mit LiAlH_4 entstanden waren.

liefert Cholestan-3-on bei der Reduktion mit LiAlH_4 nur den äquatorialen Alkohol (vgl. [9]). In der A-nor-Reihe bewirkt die Einführung einer Doppelbindung in die 3,5-Stellung eine Umkehr der stereochemischen Verhältnisse. Vergleicht man die Modelle von A-nor-Cholestan-2-on (**13**) und A-nor- $\Delta^{3(5)}$ -Cholesten-2-on (**1**) miteinander, so sieht man, dass im letzteren Fall der Ring A zu den restlichen Ringen B, C und D des Steroidskeletts einen Winkel von ca. 30° bildet. Ähnlich ist der Fall bei A-nor- 5β -Cholestan-2-on (**12**), wobei dieser Winkel fast 60° beträgt. Da in der Literatur keine Angaben über die Reduktion von **12** mit LiAlH_4 zu finden waren, führten wir diese Reaktion durch. Dabei entstand wie erwartet zu 85% A-nor- 5β -Cholestan- 2α -ol (**11**) neben einer kleinen Menge des Epimeren **15**.

Der wahre Grund für die grosse Stereoselektivität bei der Reduktion von **1** mit LiAlH_4 ist allerdings nicht ersichtlich. Vermutlich hängt der Verlauf der Reduktion mit der Abwinkelung des Ringes A zusammen.

Auf Grund der nunmehr bekannten Konfiguration des Allylalkohols **8** ist es möglich geworden, die Stereochemie aller weiteren neuen Derivate des A-nor- 5α - bzw. A-nor- 5β -cholestans durch gegenseitige Verknüpfungen festzulegen.

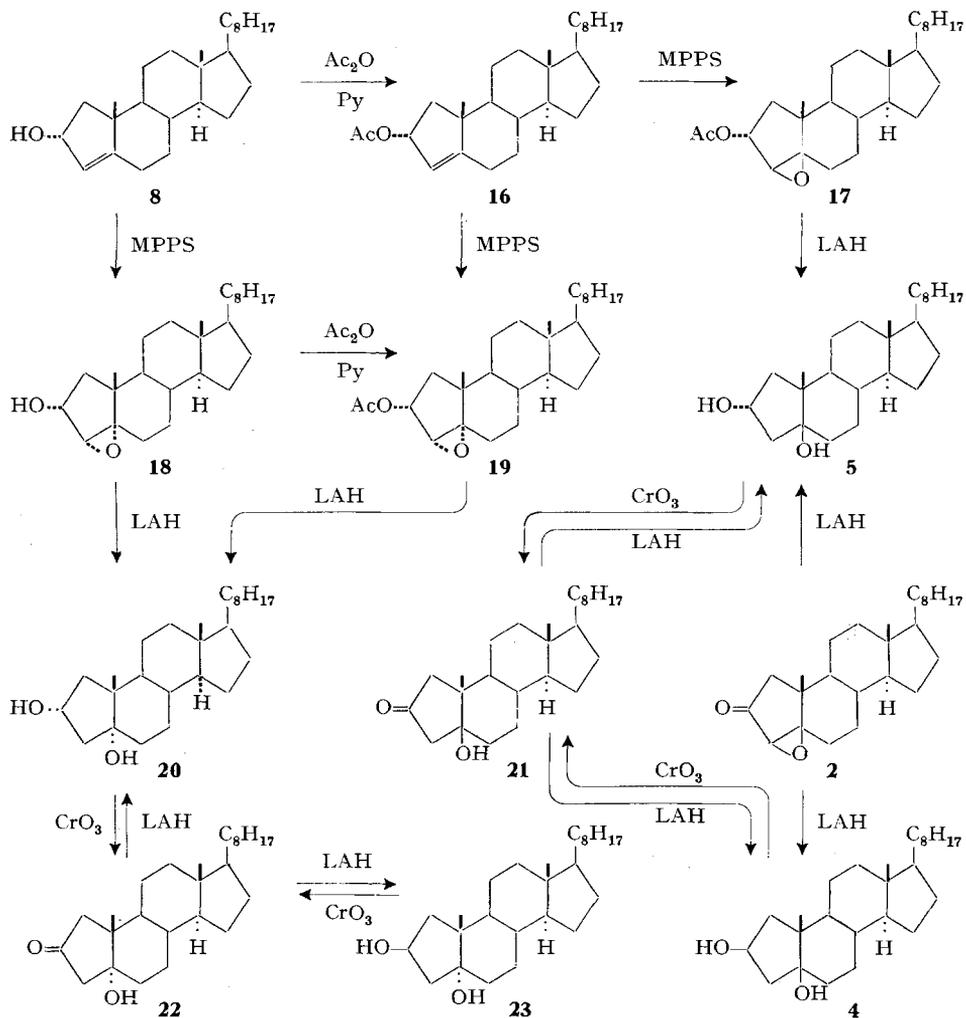
Behandlung des Allylalkohols **8** mit Monoperphtalsäure in Äther lieferte in sehr guter Ausbeute den *cis*-Epoxyalkohol **18**. Ein zweites Isomeres konnte auch mit Hilfe von chromatographischen Methoden nicht entdeckt werden. Die grosse Stereoselektivität dieser Reaktion war auf Grund von früheren Beobachtungen zu erwarten, nach denen Allylalkohole, ungeachtet sterischer Hinderungen durch tertiäre Methylgruppen immer den entsprechenden *cis*-Epoxyalkohol ergeben [10]. Die acetylierten Allylalkohole hingegen liefern infolge normaler sterischer Effekte die *trans*-Epoxyacetate. Im Falle der freien Allylalkohole kann der Übergangszustand durch Wasserstoffbrückenbildung stabilisiert werden. Dadurch wird die Aktivierungsenergie für die Bildung des Übergangszustandes stark herabgesetzt. Infolgedessen ergab die Behandlung des Allylacetats **16** mit Monoperphtalsäure ein Gemisch von zwei Epoxyacetaten im Verhältnis von ca. 45:55. – Das bei der Säulenchromatographie zuerst eluierte 2α -Acetoxy- $3\beta,5$ -epoxy-A-nor- 5β -cholestan (**17**) lieferte bei der Reduktion mit LiAlH_4 das *trans*-Diol **5**. Diese Substanz war identisch mit dem Diol, das durch Reduktion des Epoxyketons **2** mit LiAlH_4 erhalten worden war. Diese Verknüpfung beweist die β -Stellung des Epoxidrings in $3\beta,5$ -Epoxy-A-nor-cholestan-2-on (**2**). Damit im Einklang ist der positive COTTON-Effekt des Circular dichroismus (CD) des Epoxyketons **2** ($\Delta\epsilon_{\max} = +5,04$ bei 312 nm in Dioxan)³⁾. Wie WEHRLI *et al.* [11] kürzlich festgestellt haben, zeigen auch die 3-Oxo- $4\beta,5\beta$ -epoxide mit sechsgliedrigem Ring A einen positiven COTTON-Effekt⁴⁾. Auch das CD des Epoxy lactons **3** ist durch einen positiven COTTON-Effekt ($\Delta\epsilon_{\max} = 5,85$ bei 235 nm in Dioxan)³⁾ gekennzeichnet, was die β -Konfiguration des Oxiranrings in dieser Verbindung bestätigt. Die weiter oben beschriebene Epoxidation von A-nor- $\Delta^{3(5)}$ -Cholesten-2-on (**1**) mit alkalischem Peroxid verläuft demnach sterisch gleich wie bei Δ^4 -Cholesten-3-on. In beiden Fällen entsteht nur das β -ständige Epoxid.

Das später eluierte Produkt der Epoxidation von **16** erwies sich als identisch mit dem Acetylierungsprodukt von $3\alpha,5$ -Epoxy-A-nor- 5α -cholestan- 2α -ol (**18**). Es handelt

³⁾ Wir danken Herrn PD Dr. G. SNATZKE, Organisch-chemisches Institut der Universität Bonn, bestens für die Aufnahme und Diskussion des Circular dichroogramms.

⁴⁾ Zu den allgemeinen Regeln für Epoxy-Sechsringketone vgl. [12].

Formelschema 2



Es bedeuten: Ac = $\text{CH}_3\text{CO}-$; LAH = LiAlH_4 ; MPPS = Monoperphthalsäure; Py = Pyridin

sich deshalb um 2 α -Acetoxy-3 α ,5-epoxy-5 α -A-nor-cholestan (19). LiAlH_4 -Reduktion sowohl von 18 wie auch von 19 ergab ein neues *cis*-Diol, das im IR.-Spektrum eine starke intramolekulare Assoziationsbande zeigte. Gegen Perjodsäure in Methanol war auch dieses Diol vollkommen beständig. Es besitzt also die Struktur des A-nor-5 α -Cholestan-2 α ,5 α -diols (20). Vorsichtige Oxydation mit CrO_3 - H_2SO_4 in Aceton [5] führte in guter Ausbeute zu 5-Hydroxy-A-nor-5 α -cholestan-2-on (22). Dieses Ketol 22 gab nun bei der Reduktion mit LiAlH_4 wiederum zwei Diole im Verhältnis von ca. 45:55. Das bei der Säulenchromatographie zuerst eluierte Diol war identisch mit 20. Das später eluierte Diol ist das noch fehlende vierte Isomere der gesuchten 2,5-Diole, nämlich A-nor-5 α -Cholestan-2 β ,5 α -diol (23).

Die beiden aus dem Epoxyketon **2** erhaltenen Diole **4** und **5** lieferten bei der Oxydation mit $\text{CrO}_3\text{-H}_2\text{SO}_4$ in Aceton [5] 5-Hydroxy-A-nor-5 β -cholestan-2-on (**21**). Bei der Reduktion von **21** mit LiAlH_4 entstanden in quantitativer Ausbeute die beiden Diole **4** und **5** im Verhältnis von ca. 55:45 zugunsten des *trans*-Isomeren.

Die Reduktion der 2-Ketogruppe bei A-nor-5 α - bzw. -5 β -Cholesterderivaten verläuft also je nach Ringverknüpfung und Substituenten ganz verschieden. Dies wird aus den Gegenüberstellungen in der Tabelle deutlich. Ist die Ringverknüpfung der Ringe A und B *trans*, so entsteht vornehmlich der 2 β -Alkohol. Umgekehrt bildet sich bei A/B-*cis*-Verknüpfung hauptsächlich der 2 α -Alkohol. Ähnlich verhält sich das ungesättigte Keton. Der Epoxidring in 3,5-Stellung bewirkt eine grössere sterische Hinderung für den LiAlH_4 -Komplex als eine 5ständige Hydroxylgruppe, die aber ihrerseits eine viel grössere sterische Hinderung als ein 5ständiges Wasserstoffatom hervorruft.

Reduktion von 2-Keto-A-nor-Steroiden mit LiAlH_4

Verbindung	Hydroxyle	
	ψ -äquatorial	ψ -axial
A-nor-5 α -Cholestan-2-on (13)	90% (2 β -OH)	10% (2 α -OH)
A-nor-5 β -Cholestan-2-on (12)	85% (2 α -OH)	15% (2 β -OH)
A-nor- $\Delta^{3(5)}$ -Cholesten-2-on (1)	80% (2 α -OH)	20% (2 β -OH)
3 β ,5-Epoxy-A-nor-5 β -cholestan-2-on (2)	12% (2 α -OH)	88% (2 β -OH)
5-Hydroxy-A-nor-5 β -cholestan-2-on (21)	55% (2 α -OH)	45% (2 β -OH)
5-Hydroxy-A-nor-5 α -cholestan-2-on (22)	55% (2 β -OH)	45% (2 α -OH)

Nachdem nun der sterische Verlauf der Epoxydation des Allylalkohols **8** und seines Acetylderivats abgeklärt war, schien es interessant, auch die Epoxylierung des isomeren Allylalkohols **7** zu studieren. Zu diesem Zwecke wurden Mutterlaugenrückstände von **7**, welche die beiden Isomeren im Verhältnis von ca. 1:1 enthielten, mit Monoperphtalsäure behandelt. Neben dem bereits weiter oben beschriebenen 3 α ,5-Epoxy-A-nor-5 α -cholestan-2 α -ol (**18**) entstanden noch zwei weitere isomere Epoxide, die durch Chromatographie an Kieselgel voneinander getrennt werden konnten. Zuerst wurde 3 α ,5-Epoxy-A-nor-5 α -cholestan-2 β -ol (**24**) eluiert, welches bei der Reduktion mit LiAlH_4 in A-nor-5 α -cholestan-2 β ,5-diol (**23**) überging. Diese Substanz war mit dem Diol **23** identisch, welches in 55-proz. Ausbeute bei der Reduktion des Ketols **22** entstand. Das dritte Isomere, 3 β ,5-Epoxy-A-nor-5 β -cholestan-2 β -ol (**25**), gab bei der Reduktion mit LiAlH_4 wie erwartet A-nor-5 β -cholestan-2 β 5-diol (**4**). Es war identisch mit dem *cis*-Diol, das in 88-proz. Ausbeute aus dem Epoxyketon **2** entsteht.

Die Epoxydation von A-nor- $\Delta^{3(5)}$ -Cholesten-2 β -ol (**7**) verläuft weniger stereospezifisch als beim isomeren Allylalkohol **8**. Die sterische Hinderung durch die 19-Methylgruppe macht sich hier so stark bemerkbar, dass sich der Wasserstoffbrücken-Effekt nicht mehr voll auswirken kann.

Es schien auch in diesem Falle interessant, festzustellen, ob die Epoxydation nach Acetylierung des Allylalkohols **7** anders läuft. Zu diesem Zweck wurde ein Gemisch der beiden Allylalkohole **7** und **8** im Verhältnis von ca. 3:2 acetyliert, mit Monoperphtalsäure epoxydiert und hierauf mit LiAlH_4 reduziert. Das Rohprodukt zeigte

im Dünnschichtchromatogramm (Fließmittel: Methylenchlorid-Methanol-(94:6)) Flecke von allen vier Diolen, allerdings in verschiedenen Intensitäten. Nach präparativer Chromatographie an Kieselgel wurden erhalten:

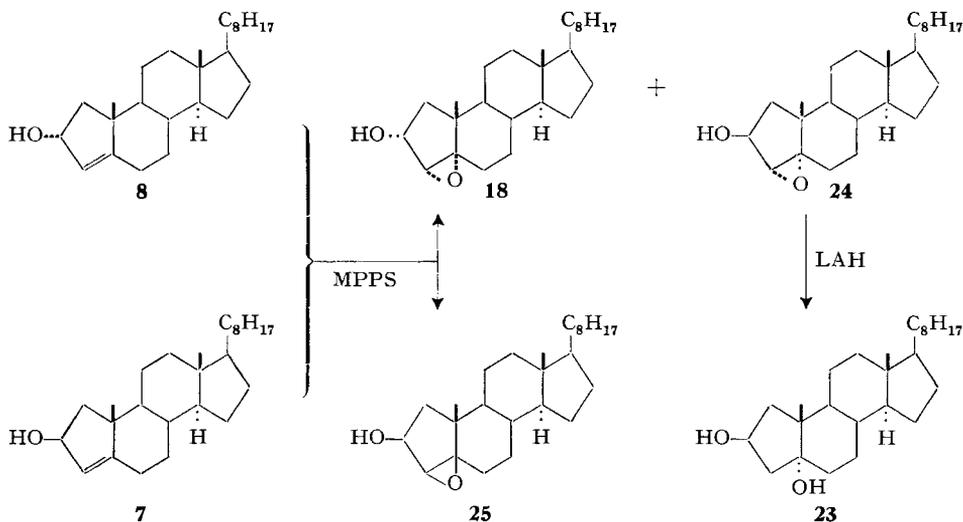
A-nor-5 α -Cholestan-2 α ,5-diol (**20**): ca. 30%,

A-nor-5 β -Cholestan-2 α ,5-diol (**5**): ca. 25%,

A-nor-5 α -Cholestan-2 β ,5-diol (**23**): ca. 26%,

A-nor-5 β -Cholestan-2 β ,5-diol (**4**): ca. 2%.

Formelschema 3



Es bedeuten: LAH = LiAlH₄; MPPS = Monoperphthalsäure

Demnach verläuft die Epoxylierung des Acetats von A-nor- $\Delta^{3(6)}$ -Cholestan-2 β -ol (**7**) wie erwartet einheitlich, während sie beim epimeren Acetat **16** die beiden Epoxide zu fast gleichen Teilen liefert. Beim Acetylderivat **16** heben sich die sterischen Hindernisse, hervorgerufen durch die 19-Methylgruppe und die α -ständige Acetoxygruppe, fast auf. Im Falle des Acetylderivats **7** hingegen dirigiert die β -ständige 19-Methylgruppe, unterstützt von der 2 β -Acetoxygruppe, die Epoxydation nach der α -Seite des Steroidgerüsts.

Damit sind alle vier 2,5-Diole des A-nor-5 α - bzw. A-nor-5 β -Cholestans für weitere Untersuchungen verfügbar.

Wir danken dem «SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG» (Projekte Nr. 2627 und 3524) bestens für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Alle Smp. sind auf dem KOFLER-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze ca. $\pm 2^\circ$. Substanzproben zur Messung der Spektren und optischen Drehungen wurden ca. 2 Std. bei 50–60° und 0,02 Torr, und zur Elementaranalyse, falls nichts anderes vermerkt ist, 16 Std. bei 60–70° und 0,02 Torr getrocknet. Die optischen Drehungen wurden in Chloroform bestimmt. Die Elementaranalysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium des Instituts (E. THOMMEN).

Die Adsorptionschromatographien wurden nach der Durchlaufmethode [13] an neutralem Al_2O_3 der angegebenen Aktivitätsstufe (M. WOELM, Eschwege), an Silicagel nach DUNCAN [14] (SiO_2 , Korngrösse 0,15–0,30 mm) und an Kieselgel (SiO_2 , Korngrösse 0,05–0,20 mm, E. MERCK AG, Darmstadt) durchgeführt. Für die Dünnschichtchromatographie (DC) nach STAHL [15] dienten Kieselgel G (E. MERCK AG, Darmstadt) und Al_2O_3 (FLUKA AG, Buchs SG) als Adsorbentien. Die Flecke wurden durch J_2 -Dämpfe sichtbar gemacht.

Übliches Aufarbeiten bei LiAlH_4 -Reduktionen heisst: Zersetzen des Reaktionsgemisches unter guter Kühlung mit Eis und 2N H_2SO_4 bis zur kongsoauren Reaktion, Ausschütteln mit Äther, Waschen der Ätherlösung mit 2N H_2SO_4 , 10-proz. KHCO_3 , Wasser und gesättigter NaCl -Lösung, Trocknen mit Na_2SO_4 und Eindampfen.

Abkürzungen: Ae = Äther, Al = Äthanol, An = Aceton, Be = Benzol, Chf = Chloroform, Md = Dichlormethan (Methylenchlorid), Me = Methanol, Pe = Petroläther, W = Wasser.

1. *Epoxydation von A-nor- $\Delta^8(5)$ -Cholestan-2-on (1)*: 3 β ,5-Epoxy-A-nor-5 β -cholestan-2-on (2) und 4 β ,5-Epoxy-2-oxa-5 β -cholestan-3-on (3). Zu einer Lösung von 160 mg **1** vom Smp. 96–97° in 9 ml Dioxan wurden bei 22° unter Rühren gleichzeitig 2 ml 5-proz. NaOH und 0,7 ml 30-proz. H_2O_2 getropft. Das Gemisch wurde unter Lichtausschluss 7 Std. gerührt und dann über Nacht bei 3° stehengelassen. Nach Verdünnen mit 30 ml W wurde zweimal mit Ae extrahiert. Da hierbei Emulsionen störten, wurde mit HCl bis zur kongsoauren Reaktion versetzt und dreimal kalt mit Ae extrahiert. Die vereinigten Extrakte gaben nach dem Waschen mit ges. NaCl -Lösung, Trocknen mit Na_2SO_4 und Eindampfen 170 mg Rohprodukt, das an 50 g Kieselgel chromatographiert wurde. Zum Eluieren dienten 60 ml Lösungsmittel pro Fraktion.

Die Fraktionen 3–5 (112 mg, eluiert mit Be-Ae-(97:3)) stellten ein Gemisch dar und wurden nochmals separat aufgetrennt (siehe unten).

Die Fraktionen 11–14 (22 mg entspr. 14% d. Th., eluiert mit Be-Ae-(92:8)) ergaben nach Dünnschichtchromatogramm reines Edukt **1**.

Die Fraktionen 3–5 (112 mg aus der obigen Chromatographie) wurden nun an 62 g Kieselgel chromatographiert. Zum Eluieren dienten pro Fraktion 25 ml Be.

Die Fraktionen 12–17 aus letzterer Chromatographie (73 mg; 44%) ergaben aus An-Me 3 β ,5-Epoxy-A-nor-5 β -cholestan-2-on (2) in Nadeln vom Smp. 88–89°. $[\alpha]_D^{22} = +89^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,186$). IR.-Spektrum (fest in KBr): Banden bei 1747 cm^{-1} (C=O), 1190 und 855 cm^{-1} (Epoxyd). UV.-Spektrum (in Cyclohexan): $\lambda_{\text{max}} = 304 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 1,6$).

$\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_2$ (386) Ber. C 80,77 H 10,95% Gef. C 80,52 H 10,99%

Die Fraktionen 19–26 (37 mg; 21%) ergaben aus An-Me 4 β ,5-Epoxy-2-oxa-5 β -cholestan-3-on (3) in langen Nadeln vom Smp. 103–104°. $[\alpha]_D^{25} = +88^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,120$). IR.-Spektrum (fest in KBr): Banden bei 1748 cm^{-1} (C=O), 1292 und 1056 cm^{-1} (Epoxyd). NMR.-Spektrum (in CDCl_3): Singlett bei 3,33 ppm (1 H), Singlett bei 4,03 ppm (2 H).

$\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_3$ (402) Ber. C 77,56 H 10,52% Gef. C 77,53 H 10,48%

2. *Triol 6 aus 4 β ,5-Epoxy-2-oxa-5 β -cholestan-3-on (3)*. Eine Lösung von 145 mg **3** vom Smp. 103–104° in 7 ml abs. Ae wurde bei –5° mit 100 mg LiAlH_4 versetzt und unter Rühren 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Übliches Aufarbeiten ergab 89 mg Rohprodukt. Extraktion der wässrigen Phasen mit Ae im KUTSCHER-STEUEDEL-Apparat ergab nur noch Spuren organisches Material. Das Rohprodukt wurde an 30 g Kieselgel chromatographiert. Zum Eluieren dienten 10 ml Md-Me-(96:4) pro Fraktion.

Die Fraktionen 1–11 ergaben 10 mg öliges Material, das verworfen wurde.

Die Fraktionen 13–17 (75 mg; 51%) ergaben nach einmaligem Umkristallisieren aus Pe-Me 45 mg reines 1,2-*seco*-1,2-Dihydroxy-A-nor-5 β -cholestan-5-ol (6) in Plättchen vom Smp. 184–186°. $[\alpha]_D^{25} = +12^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,236$). IR.-Spektrum (in Chf): Banden bei 3632 cm^{-1} (O–H frei), 3450–3200 cm^{-1} (O–H assoziiert) und 1054 cm^{-1} (C–OH). Zur Analyse wurde das Triol 5 Std. bei 115°/0,02 Torr und drei Tage über P_2O_5 bei 0,05 Torr getrocknet.

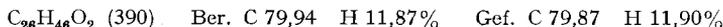
$\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{O}_3$ (408) Ber. C 76,41 H 11,84% Gef. C 76,67 H 11,95%

Perjodsäure-Titration: 13 mg Triol **6** vom Smp. 184–186° wurden in 8 ml Me gelöst und mit 2 ml 0,025M HJO_4 -Lösung versetzt. Nach 48 Std. war kein HJO_4 -Verbrauch nachzuweisen. Nach Ausschütteln mit Ae und Eindampfen wurden 13 mg Triol zurückerhalten.

3. *A-nor-5 β -Cholestan-2 β ,5-diol* (**4**) und *A-nor-5 β -Cholestan-2 α ,5-diol* (**5**) aus dem Epoxyketon **2**. Eine Lösung von 77 mg 3 β ,5-Epoxy-*A-nor-5 β -cholestan-2-on* vom Smp. 88–89° in 6 ml abs. Ae wurde bei –5° mit 50 mg LiAlH₄ versetzt und 4 Std. unter Rühren unter Rückfluss gekocht. Nach üblichem Aufarbeiten resultierten 78 mg Rohprodukt, das an 30 g Kieselgel chromatographiert wurde. Zum Eluieren dienten 15 ml Md-Me-(97:3) pro Fraktion.

Die Fraktionen 1–13 ergaben nur Spuren öliges Material.

Die Fraktionen 14–18 (69 mg; 88%) ergaben aus Nitromethan *A-nor-5 β -Cholestan-2 β ,5-diol* (**4**) in Plättchen vom Smp. 164–165°. $[\alpha]_D^{25} = +47^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,075$). IR.-Spektrum (in Chf): Banden bei 3605 cm⁻¹ (O–H frei), 3400–3500 cm⁻¹ (O–H assoziiert) und 1076 cm⁻¹ (C–OH). Die Assoziationsbande veränderte sich beim Verdünnen von 4 · 10⁻³M auf 2 · 10⁻³M nicht.

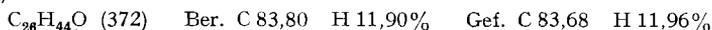


Das Diol war gegen HJO₄ in Me beständig.

Die Fraktionen 19–23 (9 mg; 12%) ergaben nach zweimaligem Umkristallisieren aus Nitromethan *A-nor-5 β -Cholestan-2 α ,5-diol* (**5**) als mikrokristallines Pulver vom Smp. 189–192°. $[\alpha]_D^{25} = +41^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,304$). IR.-Spektrum (in Chf): Banden bei 3610 cm⁻¹ (O–H) und 1057 cm⁻¹ (C–OH). $C_{26}H_{46}O_2$ (390) Ber. C 79,94 H 11,87% Gef. C 79,69 H 11,80%

Das Diol war gegen HJO₄ in Me beständig.

4. LiAlH₄-Reduktion von *A-nor- $\Delta^3(5)$ -Cholesten-2-on* (**1**). Zu einer Suspension von 600 mg LiAlH₄ in 30 ml abs. Ae wurde unter Rühren eine Lösung von 1,19 g **1** vom Smp. 96–97° in 30 ml abs. Ae während 10 Min. getropft. Hierauf wurde 2 Std. unter Rückfluss gekocht und wie üblich aufgearbeitet. Nach Dünnschichtchromatogramm enthielt das Rohprodukt die beiden isomeren Allylalkohole im Verhältnis von ca. 8:2. Nach fünfmaligem Umkristallisieren aus Pe-Ae wurden 770 mg reines *A-nor- $\Delta^3(5)$ -Cholesten-2 α -ol* (**8**) in feinen Nadeln vom Smp. 126–127° erhalten. $[\alpha]_D^{25} = +88^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,160$). IR.-Spektrum (in Md): Banden bei 3600 cm⁻¹ (O–H), 1657 cm⁻¹ (C=C) und 1030 cm⁻¹ (C–OH). UV.-Spektrum (in Cyclohexan): $\lambda_{max} = 199,5$ nm ($\log \epsilon = 396$) und 240 nm ($\log \epsilon = 2,00$).



Die Mutterlaugen enthielten den isomeren *Allylalkohol* **7**. Es gelang nicht, diese Substanz durch Kristallisation oder mit Hilfe der Säulenchromatographie rein zu erhalten.

5. CrO₃-Oxydation eines Gemisches der beiden *Allylalkohole* **7** und **8**. Eine Lösung von 5 mg Gemisch aus Mutterlaugen von **8**, das die beiden Isomeren im Verhältnis von ca. 1:1 enthielt, in 5 ml Aceton wurde unter Rühren bei 0° mit 0,01 ml Oxydationslösung⁵⁾ versetzt. Nach 10 Min. wurde die Lösung mit W versetzt und mit Ae ausgeschüttelt. Die Ae-Extrakte gaben nach Waschen mit 10-proz. KHCO₃- und ges. NaCl-Lösung, Trocknen mit Na₂SO₄ und Eindampfen 4 mg Rohprodukt, das im Dünnschichtchromatogramm nur einen einzigen Fleck mit dem Rf-Wert von **1** zeigte. Kristallisation aus Al-W gab 2,5 mg *A-nor- $\Delta^3(5)$ -Cholesten-2-on* vom Smp. 96–97°. Nach Smp., Misch-Smp., Dünnschichtchromatogramm und IR.-Spektrum identisch mit authentischem Präparat.

6. Katalytische Hydrierung von *A-nor- $\Delta^3(5)$ -Cholesten-2 α -ol* (**8**). Eine Lösung von 113 mg **8** vom Smp. 126–127° in 30 ml Al wurde in Gegenwart von 60 mg PtO₂, H₂O bei 22° hydriert. Nach ca. 1 Std. war ein Mol-Äq. H₂ aufgenommen worden. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen der Lösung resultierten 115 mg Rohprodukt, das im Dünnschichtchromatogramm einen grossen und drei kleinere Flecke zeigte. Das Rohprodukt wurde an 33 g Kieselgel chromatographiert. Zum Eluieren dienten 10 ml Be-Ae-(94:6) pro Fraktion.

Die Fraktionen 1–3 gaben nur Spuren öliges Material.

Die Fraktion 4 (8 mg, 7%) gab aus Me-Ae *A-nor-5 β -Cholestan* (**9**) vom Smp. 52–54° (Lit.: Smp. 45–46° [7]).

Die Fraktionen 6–8 (5 mg; 4,5%) gaben aus Me-W *A-nor-5 β -Cholestan-2-on* (**12**) in Nadeln vom Smp. 109–110°. Nach Smp., Misch-Smp. und Dünnschichtchromatogramm mit Präparat von **12** identisch, das durch Oxydation von *A-nor-5 β -Cholestan-2 α -ol* (**11**) gewonnen wurde (siehe unten).

⁵⁾ Oxydationslösung nach [5]: 2,67 g CrO₃ + 2,30 ml konz. H₂SO₄ mit W auf 10,0 ml aufgefüllt.

Die Fraktionen 10–16 (95 mg; 84%) gaben aus Me-W *A-nor-5 β -Cholestan-2 α -ol* (**11**) in verfilzten Nadelchen vom Smp. 83–84°. $[\alpha]_D^{23} = +36^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,991$). IR.-Spektrum (in Md): Banden bei 3600 cm^{-1} (O–H) und 1032 cm^{-1} (C–OH).

$\text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{O}$ (374) Ber. C 83,35 H 12,38% Gef. C 83,52 H 12,38%

Die Fraktionen 18–24 (6 mg; 5%) gaben aus Me-W 4 mg *A-nor-5 α -Cholestan-2 α -ol* (**10**) in Nadeln vom Smp. 154–156°. Nach Smp., Misch-Smp., Dünnschichtchromatogramm und IR.-Spektrum identisch mit Präparat von **10**, das aus *A-nor-5 α -Cholestan-2-on* (**13**) durch Reduktion mit LiAlH_4 gewonnen wurde (Vgl. [6]).

7. *A-nor-5 β -Cholestan-2-on* (**12**) aus *A-nor-5 β -Cholestan-2 α -ol* (**11**). Eine Lösung von 20 mg **11** vom Smp. 183–184° in 6 ml An wurde bei 22° unter Rühren mit 0,05 ml Oxydationslösung⁵⁾ versetzt. Nach 30 Min. wurde das Gemisch mit W verdünnt und mit Ae ausgeschüttelt. Die Ae-Extrakte gaben nach Waschen mit 10-proz. KHCO_3 - und ges. NaCl-Lösung, Trocknen mit Na_2SO_4 und Eindampfen 21 mg Rohprodukt, das im Dünnschichtchromatogramm nur einen einzigen Fleck zeigte. Umkristallisation aus Me-W gab 17 mg (86%) *A-nor-5 β -Cholestan-2-on* in Nadeln vom Smp. 109–110°. Das IR.-Spektrum (in Md) zeigte die Carbonylbande bei 1730 cm^{-1} . Lit.-Smp.: 106–107° [7].

8. *LiAlH₄-Reduktion von A-nor-5 β -Cholestan-2-on* (**12**). Eine Lösung von 15 mg **12** vom Smp. 109–110° in 3 ml abs. Ae wurde bei 0° unter Rühren mit 8 mg LiAlH_4 versetzt und dann 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Übliches Aufarbeiten gab 15 mg öliges Rohprodukt, das im Dünnschichtchromatogramm einen Hauptfleck und einen kleinen Nebenfleck zeigte. Es wurde an 7 g Kieselgel chromatographiert. Zum Eluieren dienten 5 ml Be-Ae-(9:1) pro Fraktion.

Die Fraktionen 5–7 (12 mg; 80%) gaben aus Me-W *A-nor-5 β -Cholestan-2 α -ol* (**11**) in verfilzten Nadelchen vom Smp. 83–84°. Nach Smp., Misch-Smp. und Dünnschichtchromatogramm identisch mit Präparat von **11**, erhalten aus *A-nor- $\Delta^3(5)$ -5 α -Cholesten-2 α -ol* (**8**) durch katalytische Hydrierung.

Die Fraktionen 10–14 (2 mg; 13%) gaben aus Me-W 1 mg *A-nor-5 β -Cholestan-2 β -ol* (**15**) in verfilzten Kristallen vom Smp. 85–87°. Im Dünnschichtchromatogramm einheitlich. Mangels Substanz war eine weitere Charakterisierung nicht möglich.

9. *Epoxydation von A-nor- $\Delta^3(5)$ -Cholesten-2 α -ol* (**8**). 250 mg Allylalkohol **8** vom Smp. 126–127° wurden mit 16 ml einer Lösung von Monoperphthalsäure in Ae (enthaltend 40 mg Persäure pro ml) versetzt und 26 Std. bei 22° im Dunkeln stehengelassen. Das Gemisch wurde mit Ae verdünnt und gewaschen mit 10-proz. KJ-, 0,1 N $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -, 10-proz. KHCO_3 - und ges. NaCl-Lösung. Das nach Trocknen mit Na_2SO_4 und Eindampfen erhaltene Rohprodukt (262 mg) wurde an 60 g Kieselgel chromatographiert. Zum Eluieren dienten 25 ml Ae pro Fraktion.

Die Fraktionen 1–6 ergaben 10 mg unbrauchbares Öl.

Die Fraktionen 7–9 (241 mg; 92%) gaben nach zweimaligem Umkristallisieren aus Nitromethan 3 α ,5-Epoxy-*A-nor-5 α -cholestan-2 α -ol* (**18**) in feinen Nadelchen vom Smp. 102–104°. $[\alpha]_D^{23} = +64^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,795$). IR.-Spektrum (in Md): Banden bei 3580 cm^{-1} (O–H), 1070 cm^{-1} (C–OH) und 870 cm^{-1} (Epoxyd).

$\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_2$ (388) Ber. C 80,35 H 11,41% Gef. C 80,09 H 11,72%

10. *2 α -Acetoxy-A-nor- $\Delta^3(5)$ -cholesten* (**16**) aus **8**. Eine Lösung von 530 mg *A-nor- $\Delta^3(5)$ -Cholesten-2 α -ol* vom Smp. 126–127° in 7 ml Pyridin und 5 ml Acetanhydrid wurde 25 Std. bei 34° stehengelassen. Hierauf wurde sechsmal mit Be im Vakuum bei einer maximalen Badtemperatur von 36° zur Trockne abgedampft. Der Rückstand wurde in Ae aufgenommen und mit kalter 0,1 N HCl, kalter 10-proz. KHCO_3 - und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen mit Na_2SO_4 und Eindampfen resultierte ein öliges Rückstand von 590 mg, der im Kühlschrank zu sternchenförmigen Kristallen erstarrte. Das Dünnschichtchromatogramm (Al_2O_3) zeigte nur einen einzigen Fleck. Aus Al wurden 434 mg (73,5%) Kristalle erhalten. Nach Umkristallisieren aus Al reines 2 α -Acetoxy-*A-nor- $\Delta^3(5)$ -cholesten* in Nadeln vom Smp. 40–42°. $[\alpha]_D^{25} = +94^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,238$). IR.-Spektrum (in Md): Banden bei 1720 cm^{-1} (C=O), 1650 cm^{-1} (C=C) und 1230 cm^{-1} (O–CO). UV.-Spektrum (in Cyclohexan): $\lambda_{\text{max}} = 195 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 4,12$).

$\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_2$ (414) Ber. C 81,10 H 11,18% Gef. C 81,20 H 11,24%

11. *2 α -Acetoxy-3 α ,5-epoxy-A-nor-5 α -cholestan* (**19**) aus **18**. 115 mg 2 α ,5-Epoxy-*A-nor-5 α -cholestan-2 α -ol* vom Smp. 102–104° wurden mit 2 ml Pyridin und 1 ml Acetanhydrid versetzt und

25 Std. bei 35° stehengelassen. Das Gemisch wurde im Vakuum fünfmal mit Be bei einer maximalen Badtemperatur von 35° abgedampft. Der Rückstand wurde in Ae aufgenommen und mit kalter 0,5N HCl, kalter 10-proz. KHCO₃- und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen mit Na₂SO₄ und Eindampfen resultierte öliges Rohprodukt (131 mg). Aus Me 106 mg (83,5%) Kristalle. Nach Umkristallisation aus Me reines 2 α -Acetoxy-3 α ,5-epoxy-A-nor-5 α -cholestan in breiten Nadeln vom Smp. 80–81°. $[\alpha]_D^{23} = +63^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,075$). IR.-Spektrum (fest in KBr): Banden bei 1727 cm⁻¹ (C=O), 1236 cm⁻¹ (O–CO), 1040 und 930 cm⁻¹ (Epoxid).

C₂₈H₄₆O₃ (430) Ber. C 78,09 H 10,77% Gef. C 78,22 H 10,78%

12. *Epoxydation von 2 α -Acetoxy-A-nor- $\Delta^{3(5)}$ -cholesten (16)*. 350 mg 2 α -Acetoxy-A-nor- $\Delta^{3(5)}$ -cholesten vom Smp. 40–42° wurden mit 22 ml einer Lösung von Monoperphthalsäure (enthaltend 44 mg Persäure pro ml) versetzt und 55 Std. bei 22° im Dunkeln stehengelassen. Das Gemisch wurde mit Ae verdünnt und mit 10-proz. KJ-, 0,1N Na₂S₂O₃-, 10-proz. KHCO₃- (eiskalt) und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Das nach Trocknen mit Na₂SO₄ und Eindampfen erhaltene Rohprodukt (365 mg, im Dünnschichtchromatogramm zwei nahe beieinander liegende Flecke) wurden an 127 g Kieselgel chromatografiert. Zum Eluieren dienten 20 ml Pe-Ae-(4:1) pro Fraktion.

Die Fraktionen 1–22 ergaben nur Spuren öliges Material.

Die Fraktionen 23–26 (153 mg; 42%) ergaben nach zweimaligem Umkristallisieren aus Me 2 α -Acetoxy-3 β ,5-epoxy-A-nor-5 β -cholestan (17) in groben Plättchen vom Smp. 94–95°. $[\alpha]_D^{24} = +53^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,104$). IR.-Spektrum (fest in KBr): Banden bei 1750 cm⁻¹ (C=O), 1240 cm⁻¹ (O–CO), 1021 und 846 cm⁻¹ (Epoxid).

C₂₈H₄₆O₃ (430) Ber. C 78,09 H 10,77% Gef. C 77,89 H 10,69%

Die Fraktionen 27–31 (210 mg; 57%) gaben nach zweimaligem Umkristallisieren aus Me 2 α -Acetoxy-3 α ,5-epoxy-A-nor-5 α -cholestan (19) in breiten Nadeln vom Smp. 80–81°. Nach Smp., Misch-Smp. und Dünnschichtchromatogramm identisch mit Präparat von 19, das durch Acetylierung des Epoxyalkohols 18 gewonnen wurde.

13. *A-nor-5 α -cholestan-2 α ,5-diol (20)*. – 13.1. *Aus 3 α ,5-Epoxy-A-nor-5 α -cholestan-2 α -ol (18)*. Eine Lösung von 54 mg 18 vom Smp. 102–104° in 6 ml abs. Ae wurde bei 0° mit 25 mg LiAlH₄ versetzt und unter Rühren 4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das nach üblichem Aufarbeiten erhaltene Rohprodukt (53 mg) lieferte aus Pe 40 mg (74%) Kristalle. Nach Umkristallisieren aus Pe reines A-nor-5 α -cholestan-2 α ,5-diol in verfilzten Nadeln vom Smp. 136–138°. $[\alpha]_D^{25} = +13^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,031$). IR.-Spektrum (in CCl₄): Banden bei 3615 cm⁻¹ (O–H frei), 3580–3300 cm⁻¹ (O–H assoziiert) und 1065 cm⁻¹ (C–OH). Mit H₂JO₄ in Me keine Reaktion.

C₂₆H₄₆O₂ (390) Ber. C 79,94 H 11,87% Gef. C 80,19 H 11,89%

13.2. *Aus 2 α -Acetoxy-3 α ,5-epoxy-A-nor-5 α -cholestan (19)*. Eine Lösung von 200 mg 19 vom Smp. 80–81° in 25 ml abs. Ae wurde bei 0° mit 100 mg LiAlH₄ versetzt und 4 Std. unter Rühren unter Rückfluss gekocht. Das nach üblichem Aufarbeiten erhaltene Rohprodukt (183 mg) lieferte aus Pe 152 mg (83%) reines A-nor-5 α -cholestan-2 α ,5-diol (20) vom Smp. 136–138°. Nach Smp., Misch-Smp. und Dünnschichtchromatogramm identisch mit dem bei 13.1. erhaltenen Diol.

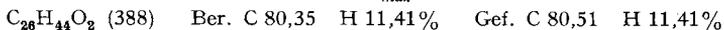
14. *A-nor-5 α -cholestan-2-on (22) aus A-nor-5 α -cholestan-2 α ,5-diol (20)*. Eine Lösung von 60 mg 20 vom Smp. 136–138° in 20 ml Aceton wurde bei –5° mit 0,07 ml Oxydationslösung⁵⁾ versetzt. Das Gemisch wurde 30 Min. bei –5° bis 0° gerührt, dann mit W verdünnt und mit Ae ausgeschüttelt. Die Ae-Extrakte gaben nach Waschen mit verd. NaHSO₃-, 10-proz. KHCO₃- und ges. NaCl-Lösung, Trocknen mit Na₂SO₄ und Eindampfen 60 mg krist. Rohprodukt, das nach Umkristallisieren aus Pe 46 mg (78%) Kristalle gab. Umkristallisieren aus Pe gab reines A-nor-5 α -cholestan-2-on in Plättchen vom Smp. 185–205° $[\alpha]_D^{24} = +139^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,097$). IR.-Spektrum (in Md): Banden bei 3600 cm⁻¹ (O–H), 1736 cm⁻¹ (C=O) und 1050 cm⁻¹ (C–OH). UV.-Spektrum (in Cyclohexan): $\lambda_{max} = 288,5$ nm ($\log \epsilon = 1,46$); 298,5 nm ($\log \epsilon = 1,52$); 309 nm ($\log \epsilon = 1,49$) und 321,5 nm ($\log \epsilon = 1,24$).

C₂₆H₄₄O₂ (388) Ber. C 80,35 H 11,41% Gef. C 80,57 H 11,50%

15. *A-nor-5 β -cholestan-2 α ,5-diol (5) aus 2 α -Acetoxy-3 β ,5-epoxy-A-nor-5 β -cholestan (17)*. Eine Lösung von 58 mg 17 vom Smp. 94–95° in 10 ml abs. Ae wurde bei 0° mit 30 mg LiAlH₄ versetzt und 4 Std. unter Rühren unter Rückfluss erhitzt. Das nach üblichem Aufarbeiten erhaltene Rohprodukt (57 mg) gab nach zweimaligem Umkristallisieren aus Nitromethan reines A-nor-5 β -

Cholestan-2 α ,5-diol als mikrokristallines Pulver vom Smp. 189–192°. Nach Smp., Misch-Smp. und Dünnschichtchromatogramm identisch mit Präparat von **5**, erhalten durch LiAlH₄-Reduktion des Epoxyketons **2**.

16. *5-Hydroxy-A-nor-5 β -cholestan-2-on (21)*. – 16.1. *Aus A-nor-5 β -Cholestan-2 β ,5-diol (4)*. Eine Lösung von 57 mg Diol **4** vom Smp. 164–165° in 12 ml Aceton wurde bei –5° mit 0,06 ml Oxydationslösung⁵⁾ versetzt. Das Gemisch wurde 30 Min. bei –5° bis 0° gerührt, dann mit W verdünnt und mit Ae ausgeschüttelt. Die Ae-Extrakte gaben nach Waschen mit verd. NaHSO₃-, 10-proz. KHCO₃- und ges. NaCl-Lösung, Trocknen mit Na₂SO₄ und Eindampfen 57 mg krist. Rohprodukt, das aus Pe 49 mg (87%) Kristalle gab. Nach Umkristallisieren aus Pe A-nor-5 β -Cholestan-2-on in dünnen, breiten Blättchen vom Smp. 145–147°. $[\alpha]_D^{25} = -41^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,991$). IR.-Spektrum (in Md): Banden bei 3600 cm⁻¹ (O–H frei), 3450 cm⁻¹ (O–H assoziiert), 1741 cm⁻¹ (C=O), 1067 cm⁻¹ (C–OH) und 1025 cm⁻¹. UV.-Spektrum (in Cyclohexan): $\lambda_{max} = 297$ nm ($\log \epsilon = 1,42$).



16.2. *Aus A-nor-5 β -Cholestan-2 α ,5-diol (5)*. Eine Lösung von 20 mg Diol **5** vom Smp. 189–192° in 5 ml Aceton wurde bei –5° mit 0,02 ml Oxydationslösung⁵⁾ versetzt. Das Gemisch wurde 30 Min. bei –5° bis 0° gerührt und dann, wie unter 16.1. beschrieben, aufgearbeitet. Das Rohprodukt (20 mg) gab aus Pe 15 mg (75%) Kristalle, die nach Umkristallisieren aus Pe 5-Hydroxy-A-nor-5 β -cholestan-2-on (**21**) in Plättchen vom Smp. 145–147° lieferten. Nach Smp., Misch-Smp. und Dünnschichtchromatogramm identisch mit einem Präparat von **21**, erhalten aus dem Diol **4** durch Oxydation.

17. *LiAlH₄-Reduktion von 5-Hydroxy-A-nor-5 β -cholestan-2-on (21)*. Eine Lösung von 23 mg Ketol **21** vom Smp. 145–147° in 5 ml abs. Ae wurde bei –5° mit 15 mg LiAlH₄ versetzt und 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Übliches Aufarbeiten ergab 23 mg Rohprodukt, das an 15 g Kieselgel aufgetrennt wurde. Zum Eluieren dienten 5 ml Md-Me-(97:3) pro Fraktion.

Die Fraktionen 1–12 ergaben 3 mg öliges, unbrauchbares Material.

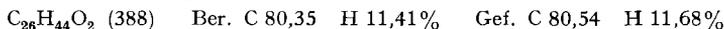
Die Fraktionen 13–19 (9 mg; 39%) gaben aus Nitromethan A-nor-5 β -Cholestan-2 β ,5-diol (**4**) in Plättchen vom Smp. 164–165°. Nach Smp., Misch-Smp. und Dünnschichtchromatogramm identisch mit einem Präparat von **4**, erhalten aus dem Epoxyketon **2** durch LiAlH₄-Reduktion.

Die Fraktionen 20–31 (11 mg; 48%) gaben aus Nitromethan A-nor-5 β -Cholestan-2 α ,5-diol (**5**) als mikrokristallines Pulver vom Smp. 189–192°. Identisch mit einem Präparat von **5**, erhalten aus dem Epoxyketon **2** durch LiAlH₄-Reduktion.

18. *Epoxydation eines Gemisches von A-nor- $\Delta^3(5)$ -Cholesten-2 α -ol (8) und A-nor- $\Delta^3(5)$ -cholesten-2 β -ol (7)*. 282 mg eines Gemisches, das nach Dünnschichtchromatogramm die beiden Isomeren **7** und **8** im Verhältnis von ca. 1:1 enthielt, wurden mit 20 ml einer Lösung von Monoperphthalsäure in Ae (Gehalt: 40 mg Persäure pro ml) versetzt und 47 Std. bei 22° im Dunkeln stehengelassen. Das Gemisch wurde mit Ae verdünnt und gewaschen mit 10-proz. KJ-, 0,1 N Na₂S₂O₃-, 10-proz. KHCO₃- und ges. NaCl-Lösung. Das nach Trocknen mit Na₂SO₄ und Eindampfen erhaltene Rohprodukt (290 mg) (im Dünnschichtchromatogramm mit Ae als Fließmittel 3 Flecke) wurde an 150 g Kieselgel chromatographiert, wobei zum Eluieren 30 ml Ae pro Fraktion dienten.

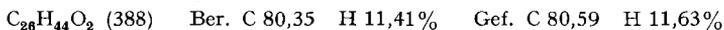
Die Fraktionen 1–11 ergaben 10 mg gelbes Öl.

Die Fraktionen 12 und 13 (30 mg; 10%) gaben nach zweimaligem Umkristallisieren aus Me 3 α ,5-Epoxy-A-nor-5 α -cholestan-2 β -ol (**24**) in feinen Nadeln vom Smp. 127–129° (Sintern bei 122°); $[\alpha]_D^{26} = +45^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,628$). IR.-Spektrum (in Md): Banden bei 3600 cm⁻¹ (O–H), 1067 cm⁻¹ (C–OH), 960 und 940 cm⁻¹ (Epoxid).



Die Fraktion 14 ergab 10 mg Gemisch, bestehend aus **24** und **25**.

Die Fraktionen 15–17 (94 mg; 32%) gaben nach dreimaligem Umkristallisieren aus Me-W 3 β ,5-Epoxy-A-nor-5 β -cholestan-2 β -ol (**25**) in Nadeln vom Smp. 144–146° (Sintern bei 136°). $[\alpha]_D^{24} = +43^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,062$). IR.-Spektrum (in Md): Banden bei 3580 cm⁻¹ (O–H), 1072 cm⁻¹ (C–OH), 1035 und 875 cm⁻¹ (Epoxid).



Die Fraktion 18 (30 mg) war ein Gemisch von **18** und **25**.

Die Fraktionen 19–22 (130 mg; 44%) gaben nach zweimaligem Umkristallisieren aus Nitromethan 3 α ,5-Epoxy-A-nor-5 α -cholestan-2 α -ol (**18**) in Nadelchen vom Smp. 102–104°. Nach Smp.,

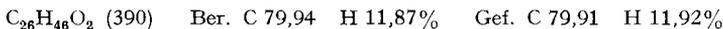
Misch-Smp. und Dünnschichtchromatogramm identisch mit einem Präparat von **18**, erhalten durch Epoxydation des Allylalkohols **8**.

19. *LiAlH₄-Reduktion von 5-Hydroxy-A-nor-5 α -cholestan-2-on (22)*. Eine Lösung von 405 mg Ketol **22** vom Smp. 185–205° in 40 ml abs. Ae wurde bei –5° mit 150 mg LiAlH₄ versetzt und unter Rühren 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Übliches Aufarbeiten gab 407 mg Rohprodukt, das an 126 g Kieselgel chromatographiert wurde. Zum Eluieren dienten 40 ml Md-Me-(97:3) pro Fraktion.

Die Fraktionen 1–7 ergaben nur Spuren öliges Material.

Die Fraktionen 8–12 (166 mg; 41%) lieferten nach zweimaligem Umkristallisieren aus Pe *A-nor-5 α -Cholestan-2 α ,5-diol (20)* in verfilzten Nadeln vom Smp. 136–138°. Nach Smp., Misch-Smp. und Dünnschichtchromatogramm identisch mit einem Präparat von **20**, das durch Reduktion des Epoxyalkohols **18** erhalten wurde.

Die Fraktionen 13–19 (230 mg; 56,5%) gaben nach zweimaligem Umkristallisieren aus Nitromethan *A-nor-5 α -Cholestan-2 β ,5-diol (23)* in feinen Nadeln vom Smp. 166–175° (Sintern bei 150°). $[\alpha]_D^{26} = +22 \pm 2^\circ$ ($c = 1,217$). IR.-Spektrum (in Chf): Banden bei 3608 cm⁻¹ (O–H frei), 3440 cm⁻¹ (O–H assoziiert) und 1060 cm⁻¹ (C–OH).



20. *A-nor-5 α -Cholestan-2 β ,5-diol (23) aus 3 α ,5-Epoxy-A-nor-5 α -cholestan-2 β -ol (24)*. Eine Lösung von 18 mg Epoxyalkohol **24** vom Smp. 122/127–129° in 4 ml abs. Ae wurde bei –5° mit 7 mg LiAlH₄ versetzt und 4 Std. unter Rühren unter Rückfluss gekocht. Das nach üblichem Aufarbeiten erhaltene Rohprodukt (18,5 mg) ergab aus Nitromethan 14 mg (76%) Kristalle. Umkristallisieren aus Nitromethan lieferte *A-nor-5 α -Cholestan-2 β ,5-diol* in feinen Nadeln vom Smp. 166–175° (Sintern bei 150°). Nach Smp., Misch-Smp. und Dünnschichtchromatogramm identisch mit einem Präparat des Diols **23**, erhalten aus Ketol **22** durch LiAlH₄-Reduktion.

21. *5-Hydroxy-A-nor-5 α -cholestan-2-on (22) aus A-nor-5 α -cholestan-2 β ,5-diol (23)*. Eine Lösung von 16 mg Diol **23** vom Smp. 150°/165–175° in 4 ml Aceton wurde bei –5° mit 0,015 ml Oxydationslösung⁵⁾ versetzt. Das Gemisch wurde 30 Min. bei –5° bis 0° gerührt, hierauf mit W verdünnt und mit Ae ausgeschüttelt. Die Ae-Extrakte gaben nach Waschen mit verd. NaHSO₃, 10-proz. KHCO₃- und ges. NaCl-Lösung, Trocknen mit Na₂SO₄ und Eindampfen 16 mg krist. Rohprodukt, das aus Pe 12 mg (76%) Kristalle gab. Nach Umkristallisation reines *A-nor-5 α -cholestan-2-on* in Plättchen vom Smp. 185–205°. Nach Smp., Misch-Smp. und Dünnschichtchromatogramm identisch mit einem Präparat des Ketols **22**, das aus dem Diol **20** durch Oxydation erhalten wurde.

22. *LiAlH₄-Reduktion von 3 β ,5-Epoxy-A-nor-5 β -cholestan-2 β -ol (26)*. Eine Lösung von 17 mg Epoxyalkohol **25** vom Smp. 136/144–146° in 4 ml abs. Ae wurde bei –5° mit 6 mg LiAlH₄ versetzt und 4 Std. unter Rühren unter Rückfluss gekocht. Übliches Aufarbeiten ergab 17 mg Kristalle. Nach Umkristallisieren aus Nitromethan 13 mg (75%) reines *A-nor-5 β -cholestan-2 β ,5-diol (4)* in Plättchen vom Smp. 164–165°. Nach Smp., Misch-Smp. und Dünnschichtchromatogramm identisch mit einem Präparat des Diols **4**, erhalten durch Reduktion von Epoxyketon **2**.

23. *Acetylierung eines Gemisches von A-nor- $\Delta^{3(5)}$ -cholesten-2 α -ol (8) und A-nor- $\Delta^{3(5)}$ -cholesten-2 β -ol (7) mit anschließender Epoxydation und LiAlH₄-Reduktion*. 210 mg eines Gemisches von **8** und **7** im Verhältnis von ca. 3:2 wurden mit 3 ml Pyridin und 2 ml Acetanhydrid versetzt und bei 35° 24 Std. stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde sechsmal mit Be im Vakuum bei einer maximalen Badtemperatur von 34° abgedampft, der Rückstand in Ae aufgenommen und mit kalter 0,1N HCl, 10-proz. KHCO₃- und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Das nach Trocknen mit Na₂SO₄ und Eindampfen erhaltene Rohprodukt (240 mg) wurde mit 16 ml einer Lösung von Monoperphthal-säure in Ae (enthaltend ca. 50 mg Persäure pro ml) versetzt. Nach zweitägigem Stehen bei 22° wurde mit Ae verdünnt und mit 10-proz. KJ-, 0,1N Na₂S₂O₃-, 10-proz. KHCO₃- und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen mit Na₂SO₄ und Eindampfen erhielt man 257 mg Rohprodukt, das in 30 ml abs. Ae gelöst und bei –5° mit 150 mg LiAlH₄ versetzt wurde. Nach 4-stdg. Kochen unter Rückfluss wurde wie üblich aufgearbeitet. Das feste Rohprodukt (228 mg) zeigte im Dünnschichtchromatogramm 4 Flecke (Fließmittel Md-Me-(94:6)) mit Rf-Werten, wie sie für die vier isomeren Diole typisch sind. Das Gemisch wurde an 120 g Kieselgel chromatographiert. Zum Eluieren dienten 25 ml Md-Me-(98:2) pro Fraktion.

Die Fraktionen 1–33 ergaben 20 mg unbrauchbares Material, das im Dünnschichtchromatogramm keinen Fleck mit dem Rf-Wert eines Diols zeigte.

Die Fraktionen 34–36 (68 mg; 30%) gaben nach zweimaligem Umkristallisieren aus Pe *A-nor-5 α -Cholestan-2 α ,5-diol* (**20**) in verfilzten Nadeln vom Smp. 136–138°. Nach Smp., Misch-Smp. und Dünnschichtchromatogramm identisch mit einem Präparat des Diols **20**, das durch Reduktion des Epoxyalkohols **18** gewonnen wurde.

Die Fraktionen 37 und 38 (10 mg; 4,5%) bestanden nach Dünnschichtchromatogramm aus einem Gemisch von ca. 7 mg *A-nor-5 β -Cholestan-2 β ,5-diol* (**4**) und ca. 3 mg *A-nor-5 α -Cholestan-2 β ,5-diol* (**23**).

Die Fraktionen 39–42 (59 mg; 26%) gaben nach zweimaligem Umkristallisieren aus Nitromethan *A-nor-5 α -Cholestan-2 β ,5-diol* (**23**) in Nadeln vom Smp. 166–175° (Sintern bei 150°). Nach Smp., Misch-Smp. und Dünnschichtchromatogramm identisch mit einem Präparat des Diols **23**, das durch Reduktion des Ketols **22** erhalten worden war.

Die Fraktionen 43 und 44 (9 mg; 4%) waren nach Dünnschichtchromatogramm ein Gemisch von *A-nor-5 α -Cholestan-2 β ,5-diol* (**23**) und *A-nor-5 β -Cholestan-2 α ,5-diol* (**5**).

Die Fraktionen 45–55 (55 mg; 24%) gaben nach zweimaligem Umkristallisieren aus Nitromethan reines *A-nor-5 β -Cholestan-2 α ,5-diol* (**5**) als mikrokristallines Pulver vom Smp. 189–192°. Nach Smp., Misch-Smp. und Dünnschichtchromatogramm identisch mit einem Präparat des Diols **5**, das durch Reduktion des Epoxyacetats **17** erhalten worden war.

SUMMARY

Treatment of *A-nor- $\Delta^{3(5)}$ -cholestene-2-one* (**1**) with alkaline hydrogen peroxide gave *3 β ,5-epoxy-A-nor-cholestane-2-one* (**2**) and the epoxy lactone **3** (BAEYER-VILLIGER reaction). LiAlH_4 -reduction of **2** yielded *A-nor-5 β -cholestane-2 β ,5-diol* (**4**) (main product) and *A-nor-5 β -cholestane-2 α ,5-diol* (**5**). LiAlH_4 -reduction of **1** led mainly to *A-nor- $\Delta^{3(5)}$ -cholestene-2 α -ol* (**8**). Catalytic hydrogenation of **8** gave the known *A-nor-5 α -cholestane-2 α -ol* (**10**), *A-nor-5 β -cholestane-2 α -ol* (**11**) (main product), *A-nor-5 β -cholestane* (**9**) and *A-nor-5 β -cholestane-2-one* (**12**). By LiAlH_4 -reduction of the ketones **12** and **13** the two additional alcohols **14** and **15** were obtained.

A-nor-5 α -cholestane-2 α ,5-diol (**20**) was prepared by treating **8** with monophtalic acid and subsequent reduction of *3 α ,5-epoxy-A-nor-5 α -cholestane-2 α -ol* (**18**) with LiAlH_4 . CrO_3 -oxidation of **20** gave *5-hydroxy-A-nor-5 α -cholestane-2-one* (**22**). LiAlH_4 -reduction of **22** led to **20** and *A-nor-5 α -cholestane-2 β ,5-diol* (**23**). – Epoxidation of the *2 α -acetoxy-A-nor- $\Delta^{3(5)}$ -cholestene* (**16**) gave the two epoxyacetates **17** and **19**. LiAlH_4 -reduction of **17** yielded the diol **5**, and that of **19** the diol **20**.

The stereochemistry of the new diols **4**, **5**, **20** and **23** and of all intermediates has been proved by the various interconversions.

Institut für Organische Chemie
der Universität Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] CH. TAMM & R. HECKENDORN, International Congress Series No. 132, Proceedings of the Second International Congress on Hormonal Steroids, Milan, May 1966, p. 227.
- [2] T. L. JACOBS & N. TAKAHASHI, J. Amer. chem. Soc. **80**, 4865 (1958).
- [3] R. HECKENDORN & CH. TAMM, Helv. **50**, 1499 (1967).
- [4] S. D. LEVINE, Tetrahedron Letters **1965**, 2233.
- [5] K. BOWDEN, I. M. HEILBRON, E. R. H. JONES & B. C. L. WEEDON, J. chem. Soc. **1946**, 39.
- [6] W. G. DAUBEN, G. A. BOSWELL & W. H. TEMPLETON, J. Amer. chem. Soc. **83**, 5006 (1961).
- [7] A. WINDAUS & K. MIELKE, Liebigs Ann. Chem. **536**, 116 (1938).
- [8] A. WINDAUS & CL. UIBRIG, Ber. deutsch. chem. Ges. **47**, 2384 (1914); A. WINDAUS & O. DALMER, *ibid.* **52**, 162 (1919).
- [9] L. F. FIESER & M. FIESER: «Steroids», Reinhold Publishing Corp., New York 1959, p. 260.

- [10] R. ALBRECHT & CH. TAMM, *Helv.* **40**, 2219 (1957); H. B. HENBEST & R. A. L. WILSON, *J. chem. Soc.* **1957**, 1962.
 [11] H. WEHLRI, C. LEHMANN, J. J. BONET, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *Helv.* **49**, 2218 (1966).
 [12] M. LEGRAND, R. VIENNET & J. CAUMARTIN, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* **253**, 2378 (1961); P. CRABBÉ, F. MCCAPRA, F. COMER & A. I. SCOTT, *Tetrahedron* **20**, 2455 (1964); C. DJERASSI, W. KLYNE, T. NORIN, G. OHLOFF & E. KLEIN, *ibid.* **21**, 163 (1965).
 [13] T. REICHSTEIN & C. W. SHOPPEE, *Discuss. Farad. Soc. Nr. 7*, 305 (1949).
 [14] G. R. DUNCAN, *J. Chromatography* **8**, 37 (1962).
 [15] Vgl. E. STAHL, *Dünnschichtchromatographie*, Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962; K. RANDEATH, *Dünnschichtchromatographie*, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstrasse, 2. Aufl. 1965.

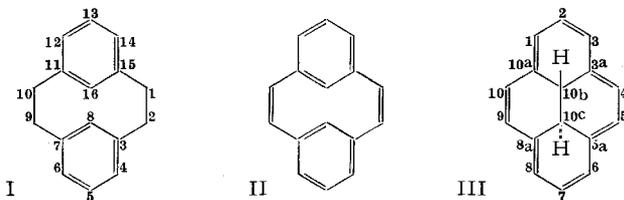
204. [2.2. ...] Metacyclophane¹⁾

von K. Burri und W. Jenny

(5. IX. 67)

Einleitung. – Das erste Glied in der Reihe der [2.2. ...] Metacyclophane wurde schon 1899 von PELLEGRIN [1] dargestellt. Er erhielt seinen als «*m*-dixylylène» bezeichneten Kohlenwasserstoff in schwankenden Ausbeuten durch Einwirkung von Natrium und Brombenzol auf α, α' -Dibrom-*m*-xylol in ätherischer Lösung. Bis heute dienen zur Darstellung von [2.2]Metacyclophan (I) und seinen Derivaten ausschliesslich Variationen dieser WURTZ-Reaktion [2–7]. Höhere Metacyclophane konnten auch in der Folgezeit nicht isoliert werden.

PELLEGRIN erhielt aber als Nebenprodukt ausser Biphenyl einen Kohlenwasserstoff der Summenformel $C_{16}H_{12}$, der in glatter Reaktion zwei Mol Brom addierte. Er schrieb ihm die Struktur eines [2.2]Metacyclophan-1,9-diens (II) zu. Ein späterer Versuch, diese Verbindung aus einem ähnlichen Ansatz zu isolieren, schlug fehl [2]. Ausserdem scheiterte die Synthese von II aus I an der Reaktionsträgheit der α -



Stellungen von Verbindung I [4] [8], sodass bis heute noch nicht abgeklärt ist, ob PELLEGRIN's Hypothese den Tatsachen entspricht. Sie erscheint eher zweifelhaft, nachdem erkannt wurde, dass das vermutete 8,16-Dimethylderivat von II als *trans*-10b,10c-Dimethyl-10b,10c-dihdropyren vorliegt [9]. 10b,10c-Dihdropyren (III, das Valenztautomere von II) stellt vermutlich eine äusserst zersetzliche Verbindung dar [10]. Die Klärung dieses Sachverhaltes war nicht zuletzt eines der Ziele der vorliegenden Arbeit. Ihr Resultat wird Gegenstand einer späteren Mitteilung sein [11].

¹⁾ Teilweise vorgetragen am 3. Internationalen Farbensymposium in Interlaken (16./19. Mai 1967).