

- [19] a) *T. Förster*, *Z. Elektrochem.* **54**, 42 (1950); b) *A. Weller* in «Progress in Reaction Kinetics», Vol. 1, Pergamon Press, London, 1961, S. 187.
- [20] a) *S. G. Cohen, G. A. Davis & W. D. K. Clark*, *J. Amer. chem. Soc.* **94**, 869 (1972) und darin zitierte Literatur; b) *R. S. Davidson, P. F. Lamberts & M. Santhanam*, *J. chem. Soc.* **1972**, 2351.
- [21] a) *H. Leonhardt & A. Weller*, *Ber. Bunsenges. physik. Chem.* **67**, 791 (1963); b) *D. Rehm & A. Weller*, *ibid.* **73**, 834 (1969).
- [22] a) *G. S. Hammond & P. A. Leermakers*, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 207 (1962); b) [13] S. 94.
- [23] *G. Porter & F. Wilkinson*, *Proc. Roy. Soc. A* **254**, 1 (1961).
- [24] *P. Debye*, *Trans. Electrochem. Soc.* **82**, 205 (1942).
- [25] Siehe [16], Kapitel 4–9B und darin zitierte Literatur.
- [26] a) *J. C. Dalton & N. J. Turro*, *Mol. Photochemistry* **2**, 133 (1970); b) *P. J. Wagner*, *ibid.* **3**, 23 (1971).
- [27] *M. I. Al-Joboury & D. W. Turner*, *J. chem. Soc.* **1964**, 4434.
- [28] *S. G. Hadley*, *J. phys. Chemistry* **75**, 2083 (1971).
- [29] *C. G. Hatchard & C. A. Parker*, *Proc. Roy. Soc., Ser. A*, **235**, 518 (1956).

## 236. Synthese von 3-Oxacholestanen

von **Rudolf Sandmeier** und **Christoph Tamm**

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

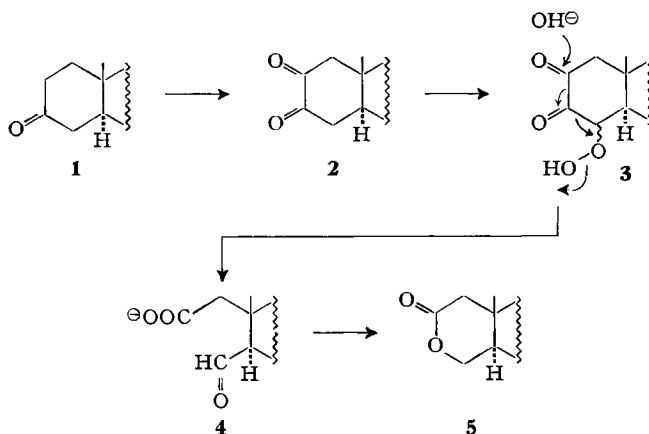
(25. VI. 73)

*Summary.* Successive treatment of 5 $\alpha$ -cholestan-3-one (**1**) with O<sub>2</sub> under basic conditions and then NaBH<sub>4</sub> led to 5 $\alpha$ -3-oxa-cholestan-2-one (**5**). Analogous reactions with 5 $\beta$ -cholestan-3-one (**6**) yielded 5 $\alpha$ -4-oxa-cholestan-3-one (**7**) and 5 $\xi$ -3-oxa-cholestan-4-one (**8**). 4-Cholesten-2-one (**10**), which was prepared starting from 4-cholesten-3-one, was isomerized by methanolic KOH to give a mixture of 5 $\alpha$ -cholest-3-en-2-one (**11**) and 5 $\beta$ -cholest-3-en-2-one (**12**). 5 $\beta$ -Cholestan-2,3-dione (**17**) was synthesized from 4 $\beta$ -bromo-5 $\beta$ -cholestan-3-one (**13**). Ozonolysis of the dione **17** and subsequent NaBH<sub>4</sub> reduction of the oxidation product gave both 5 $\beta$ -2-oxa-cholestan-3-one (**18**) and 5 $\beta$ -3-oxa-cholestan-2-one (**19**).

**1. Einleitung.** – Durch Einführung von Heteroatomen in das Grundgerüst ist es möglich geworden, Analoga von Steroidhormonen zu gewinnen, die interessante biologische Wirkungen aufweisen. Unerwünschte Kombinationen verschiedener Wirkungen lassen sich z. B. durch Ersatz von C(2), C(4), C(7) oder C(11) durch Sauerstoff voneinander trennen. So besitzt 17 $\alpha$ -Methyl-5 $\alpha$ -2-oxa-androstan-3-on die dreifache anabole Wirkung, aber nur ein Viertel der androgenen Aktivität von Testosteron [1]. 11-Oxaprogesteron zeigte etwa die 2,5fache ovulationshemmende Wirkung von Progesteron, aber im *McPhail-Clauberg*-Test nur etwa ein Sechstel bis ein Zehntel der progestativen Aktivität [2]. 6 $\alpha$ -Brom-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-5 $\alpha$ -4-oxa-androstan-3-on weist anti-androgene Eigenschaften auf [3], und ein ganz kürzlich beschriebenes 7-Oxaandrostan-Derivat besitzt keine anabole Wirksamkeit mehr, zeigt jedoch signifikante antigonadotrope Effekte [4]. Kaum bekannt sind indessen die biologischen Auswirkungen des Ersatzes von C(3) durch Sauerstoff, da bis heute nur wenige 3-Oxasteroide hergestellt worden sind; sie gehören alle der 5 $\alpha$ -Reihe an. *Pappo et al.* [5] bereiteten durch Autoxydation von 5 $\alpha$ -Androstan-3-on nach der Methode von *Hanna & Ourisson* [6] diverse 5 $\alpha$ -3-Oxa-androstane. 5 $\alpha$ -3-Oxa-cholestan-2-on (**5**)

wurde über mehrere Zwischenstufen hergestellt [7]. Schliesslich erhielten *Heckendorn & Tamm* [8] bei der Pyrolyse von roher 2,3-*seco*-4-Cholesten-2,3-disäure 3-Oxacholest-4-en-2-on als Nebenprodukt, das durch katalytische Hydrierung 5 $\xi$ -3-Oxacholestan-2-on ergab. Da alle beschriebenen Methoden unergiebig sind, suchten wir nach verbesserten Verfahren zur Synthese von 5 $\alpha$ - und 5 $\beta$ -3-Oxasteroiden, wobei wir geeignete Vertreter der Cholestanreihe als Modelle wählten.

**2. 5 $\alpha$ -3-Oxa-cholestan-2-on.** – Die *Baeyer-Villiger*-Oxydation von 2-Oxo-A-norsteroiden führt nach *Hara* [9] selektiv zu 3-Oxo-2-oxaderivaten; sie ist somit zur Herstellung von 3-Oxasteroiden nicht geeignet. Hingegen erhielten wir durch Autoxydation einer Lösung von 5 $\alpha$ -Cholestan-3-on (**1**) in *t*-Butylalkohol mit O<sub>2</sub> bei 5 Atm und 70° in Gegenwart von Kalium-*t*-butoxid, anschliessender Reduktion mit NaBH<sub>4</sub>, Lactonisierung mit Säure und chromatographischer Trennung des Rohprodukts 5 $\alpha$ -3-Oxacholestan-2-on (**5**) in 50proz. Ausbeute (vgl. [5]).

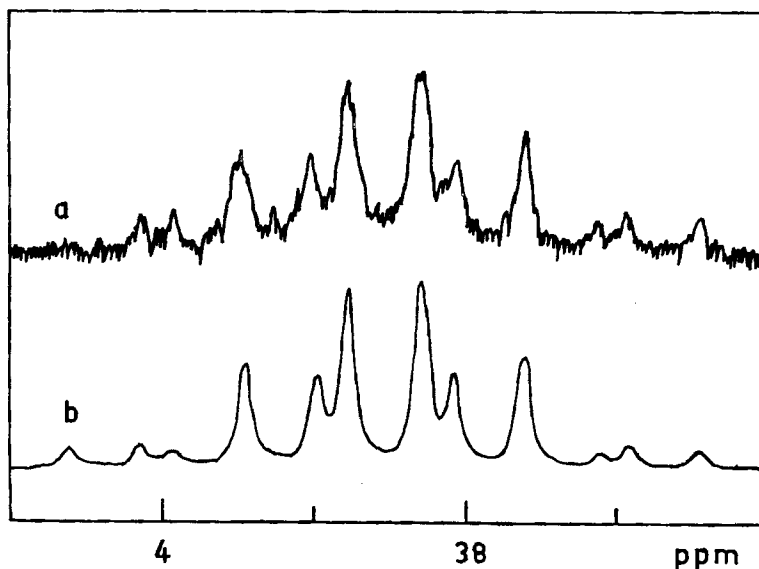


Analysenwerte und Massenspektrum von **5** passten auf die Summenformel C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>O<sub>2</sub>. Das IR.-Spektrum zeigte bei 1723 cm<sup>-1</sup> die Carbonylbande. Im 100-MHz-NMR.-Spektrum erschienen die Protonen an C(4) als *AB*-Teil eines *ABX*-Systems bei  $\delta = 4,3$ – $3,9$  ppm ( $J_{gem} = -11$  Hz,  $J_{4\alpha,5\alpha} = 6$  Hz,  $J_{4\beta,5\alpha} = 11$  Hz). Einstrahlen bei  $\delta = 1,74$  ppm verwandelte das *ABX*-System in ein *AB*-System bei  $\delta = 4,21$  und  $4,03$  ppm ( $J_{gem} = -11$  Hz). Die Protonen an C(1) erschienen als *AB*-Signal bei  $\delta = 2,64$  und  $2,07$  ppm ( $J_{gem} = -17$  Hz).

Die Überführung von 5 $\alpha$ -Cholestan-3-on (**1**) in 5 $\alpha$ -3-Oxacholestan-2-on (**5**) durch Autoxydation kann man nach *Hanna & Ourisson* [6] in Analogie zu 4,4-Dimethyl-5 $\alpha$ -cholestan-3-on wie folgt erklären: Das intermediär gebildete 5 $\alpha$ -cholestan-2,3-dion (**2**) addiert eine zweite Molekel Sauerstoff; dieses  $\alpha$ -Hydroperoxy-diketon erleidet eine Fragmentierung unter CO-Verlust zu einer *seco*-nor-Aldehydcarbonsäure, die nach Reduktion in das Lacton **5** übergeht. Im Gegensatz zu 4,4-Dimethyl-5 $\alpha$ -cholestan-3-on besitzt das intermediär gebildete 5 $\alpha$ -cholestan-2,3-dion (**2**) zwei Stellen, an denen sich die zweite Molekel O<sub>2</sub> addieren kann. Aus unseren Ergebnissen schliessen wir, dass die Addition selektiv an C(4) erfolgt, was mit der bekannten Tatsache übereinstimmt, dass das Diketon **2** in basischer Lösung als  $\Delta^2$ -Enol vorliegt.

**3. Autoxydation von  $5\beta$ -Cholestan-3-on:  $5\alpha$ -4-Oxacholestan-3-on und  $5\xi$ -3-Oxacholestan-4-on.** – Analoge Behandlung von  $5\beta$ -Cholestan-3-on (**6**) ergab nach chromatographischer Trennung zwei isomere Lactone, die beide nach den Analysenwerten und Massenspektren die Formel  $C_{26}H_{44}O_2$  besaßen. Das später eluierte Lacton war mit  $5\alpha$ -4-Oxacholestan-3-on (**7**) identisch, indem Smp., Drehung und die spektralen Daten [im IR.-Spektrum Carbonylbande bei  $1743\text{ cm}^{-1}$ ; im NMR.-Spektrum Doppeldublett für ein Proton bei  $\delta = 3,94\text{ ppm}$  ( $J_{5\alpha,6\alpha} = 5\text{ Hz}$ ,  $J_{5\alpha,6\beta} = 11\text{ Hz}$ ) sowie Multiplett für zwei Protonen bei  $\delta = 2,7\text{--}2,5\text{ ppm}$ ] mit den Literaturwerten übereinstimmten [10].

Das zuerst eluierte Lacton erwies sich als  $5\xi$ -3-Oxacholestan-4-on (**8**). Im IR.-Spektrum trat eine Carbonylbande bei  $1738\text{ cm}^{-1}$  auf. Das 100-MHz-NMR.-Spektrum in  $CDCl_3$  zeigte ein Multiplett bei  $\delta = 4,35\text{--}4,20\text{ ppm}$  (2H), das wir nicht zuordnen konnten, sowie ein Multiplett (1H) bei  $\delta = 2,3\text{ ppm}$ . Übergang zum anisotropen Lösungsmittel Perdeuteriobenzol verwandelte das Multiplett bei  $\delta = 4,35\text{--}4,20\text{ ppm}$  in ein hochsymmetrisches Zwölflienienspektrum bei  $\delta = 4,05\text{--}3,65\text{ ppm}$  (vgl. Fig., Kurve a), das sich in erster Näherung ("first order approximation") nicht interpretieren liess. Da alle Versuche, das Signalmuster durch Doppelresonanzen zu vereinfachen, fehlschlagen, nehmen wir an, das Signal rühre vom AB-Teil eines ABXY-Systems her. Den XY-Teil vermuten wir dabei im nicht interpretierbaren Signalfaufen der zahlreichen Methylenprotonen des Spektrums. Berechnung<sup>1)</sup> des AB-Teils eines ABXY-Systems ergab ein Spektrum (vgl. Fig., Kurve b), das identisch



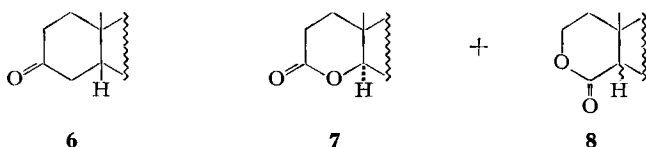
100-MHz-NMR.-Spektrum von **8** in  $C_6D_6$  (Ausschnitt)

Kurve a: gemessenes Spektrum; Kurve b: berechnetes Spektrum.

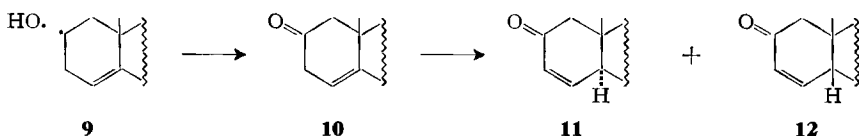
<sup>1)</sup> Die Berechnungen wurden auf einem PDP-Computer im Physikalisch-chemischen Institut der Universität von Herrn Dr. H. P. Huber durchgeführt, dem wir an dieser Stelle herzlich danken.

mit dem experimentellen war. Dabei wurden folgende Daten der Berechnung zugrunde gelegt: Chemische Verschiebungen bei  $\delta = 3,93$  resp.  $3,78$  ppm für die Protonen *A* und *B*, und  $\delta = 1,5$  resp.  $1,0$  ppm für die Protonen *X* und *Y*; Kopplungskonstanten  $J_{AB} = -11,6$  Hz;  $J_{AX} = 7,1$  Hz;  $J_{AY} = 4,4$  Hz;  $J_{BX} = 4,5$  Hz;  $J_{BY} = 7,1$  Hz und  $J_{XY} = -8,0$  Hz. Aufgrund der Identität des berechneten Spektrums mit dem gemessenen halten wir die Struktur eines 4-Oxo-3-oxacholestans für gesichert. Die Konfiguration an C(5) ist noch unbestimmt, da weder ein 4-Oxo-5 $\alpha$ - noch ein 4-Oxo-5 $\beta$ -3-oxasteroid bekannt ist, und da im Verlauf der Synthese eine Epimerisierung nicht auszuschliessen ist.

Wir schliessen aus diesen Resultaten, dass das zuerst gebildete 5 $\beta$ -Cholestan-3,4-dion in Lösung im Gleichgewicht mit den zwei Enolformen ( $\Delta^2$  und  $\Delta^4$ ) steht. Addition der zweiten Molekel Sauerstoff kann somit an C(2) oder an C(5) erfolgen. Fragmentierung führt zu den zwei *seco-nor*-Ketocarbonsäuren, die in die Lactone **7** und **8** übergehen.



**4. 4-Cholesten-2-on und dessen Isomerisierung.** – Nachdem die Herstellung von 5 $\beta$ -3-Oxacholestan-2-on (**19**) durch Autoxydation von 5 $\beta$ -Cholestan-3-on (**6**) nicht gelungen war, hofften wir, durch oxydative Spaltung von 5 $\beta$ -Cholest-3-en-2-on (**12**) zu dieser Verbindung zu gelangen. **12** lässt sich aber nicht aus 5 $\beta$ -Cholestan-2-on durch Bromierung und anschließende HBr-Abspaltung gewinnen, da nach *Satoh et al.* [11] ausschliesslich 1 $\beta$ -Brom-5 $\beta$ -cholestan-2-on entsteht. Wir stellten deshalb 4-Cholesten-2-on (**10**) her und hofften, dieses durch Isomerisierung mit Base in 5 $\beta$ -Cholest-3-en-2-on (**12**) überführen zu können. Das Keton **10** wurde durch Oxydation (mit  $\text{CrO}_3\text{-H}_2\text{SO}_4$  in Aceton) von 2 $\alpha$ -Hydroxy-4-cholesten (**9**) erhalten, das nach *Tomoda & Koga* [12] aus 4-Cholesten-3-on zugänglich ist. Das NMR.-Spektrum von 4-Cholesten-2-on (**10**) zeigte bei  $\delta = 5,30$  ppm das vinyliche Proton an C(4) als Multiplett. Die vier Protonen an C(1) und C(3) ergaben Signale zwischen  $\delta = 3,0$  und  $2,0$  ppm. Die Carbonylbande trat bei  $1715\text{ cm}^{-1}$  auf.

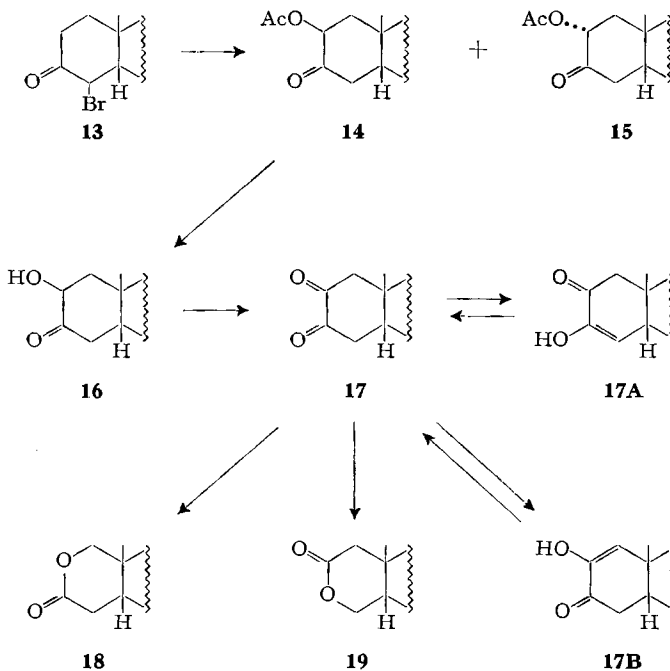


Behandlung von **10** mit KOH in Methanol lieferte das erwartete Isomerengemisch von 5 $\alpha$ - und 5 $\beta$ -Cholest-3-en-2-on, das chromatographisch nicht getrennt werden konnte. Das im Dünnschichtchromatogramm einheitliche Produkt zeigte im NMR.-Spektrum neben den zwei Dubletten bei  $\delta = 6,67$  und  $6,12$  ppm ( $J = 9,5$  Hz) für die vinylichen Protonen an C(3) und C(4) zusätzliche Banden im gleichen Bereich, die auf eine isomere Verbindung zurückzuführen sind. Da sowohl 5 $\alpha$ - wie 5 $\beta$ -Cholest-3-en-2-on (**11** resp. **12**) im *Dreiding*-Modell je einen Diederwinkel von  $90^\circ$  zwischen den Protonen an C(4) und C(5) aufweist, und somit die Kopplungskonstante zwischen den

beiden Protonen beider Isomeren Null ist, können wir nicht entscheiden, welches Isomere hauptsächlich vorliegt. Aus dem Gemisch konnten nach mehrmaligem Umkristallisieren schliesslich kleine Mengen des bekannten  $5\alpha$ -Cholest-3-en-2-ons (**11**) [13] gewonnen werden. Das bisher unbekannte  $5\beta$ -Cholest-3-en-2-on (**12**) konnte hingegen nicht rein erhalten werden.

**5.  $5\beta$ -2-Oxacholestan-3-on und  $5\beta$ -3-Oxacholestan-2-on.** – Zur Herstellung des 2-Oxo-3-oxa-Isomeren schien uns  $5\beta$ -Cholestan-2,3-dion (**17**) das geeignete Ausgangsmaterial zu sein. Dieses noch nicht beschriebene Diketon wurde wie folgt bereitet: Acetolyse von  $4\beta$ -Brom- $5\beta$ -cholestan-3-on (**13**) [14] führte in guter Ausbeute zu  $2\beta$ -Acetoxy- $5\beta$ -cholestan-3-on (**14**). Die physikalischen Daten von **14** stimmten mit denen der Literatur überein. Das IR.-Spektrum von **14** zeigte bei  $1749$  und  $1730\text{ cm}^{-1}$  die beiden Carbonylbanden sowie bei  $1220\text{ cm}^{-1}$  die C–O–C-Schwingung. Im NMR.-Spektrum erschienen das  $2\alpha$ -Proton als Doppeldublett bei  $\delta = 5,24\text{ ppm}$  ( $J_{1\alpha,2\alpha} = 6\text{ Hz}$ ;  $J_{1\beta,2\alpha} = 13,5\text{ Hz}$ ), die Protonen an C(4) als Multiplett bei  $\delta = 2,9$ – $2,1\text{ ppm}$ , sowie die drei Protonen der Acetylgruppe als Singulett bei  $\delta = 2,13\text{ ppm}$ .

Als Nebenprodukt konnten wir nach chromatographischer Trennung  $2\alpha$ -Acetoxy- $5\beta$ -cholestan-3-on (**15**) isolieren. Das IR.-Spektrum von **15** wies zwei Carbonylbanden bei  $1747$  und  $1735\text{ cm}^{-1}$  sowie die C–O–C-Schwingung bei  $1242\text{ cm}^{-1}$  auf. Das  $2\beta$ -Proton erschien im NMR.-Spektrum als Triplett bei  $\delta = 5,32\text{ ppm}$  ( $J_{1\alpha,2\beta} = J_{1\beta,2\beta} = 8,5\text{ Hz}$ ), die Protonen an C(4) als Multiplett zwischen  $\delta = 2,9$  und  $2,1\text{ ppm}$ , und die der Acetylgruppe als Singulett bei  $\delta = 2,11\text{ ppm}$ .



Die Reaktion verläuft sehr wahrscheinlich über einen  $S_N2'$ -Mechanismus. Durch das raumerfüllende Bromatom in  $4\beta$ -Stellung wird **13** in die  $\Delta^2$ -Enolform gezwungen,

wie *Sato* & *Takahashi* [15] anhand des Enolacetats zeigen konnten. Ring A des Enols von **13** liegt dabei in der Bootform vor, was den Angriff des Acetat-Ions von der  $\alpha$ -Seite her begünstigt. Es wird zuerst  $2\alpha$ -Acetoxy- $5\beta$ -cholestan-3-on (**15**) gebildet, das sich rasch ins stabilere  $2\beta$ -Isomere **14** umlagert. Diese Versuche werden durch die Tatsache gestützt, dass wir das instabilere  $2\alpha$ -Isomere **15** nach der präparativen Acetolyse isolieren konnten. Einen Mechanismus über ein mesomeres Allyl-Kation ( $S_N1'$ ), wie ihn *Warneboldt* & *Weiler* [16] vorschlagen, schliessen wir aus, da unter den Bedingungen der Acetolyse kein 4-Acetoxy-Produkt entstanden ist.

Hydrolyse von  $2\beta$ -Acetoxy- $5\beta$ -cholestan-3-on (**14**) mit KOH in Methanol ergab das bisher unbekannte  $2\beta$ -Hydroxy- $5\beta$ -cholestan-3-on (**16**). Das IR.-Spektrum zeigte bei  $3420\text{ cm}^{-1}$  die Hydroxylbande und bei  $1729\text{ cm}^{-1}$  die Carbonylbande. Im NMR.-Spektrum war das Signal für das  $2\alpha$ -Proton nach  $\delta = 4,22\text{ ppm}$  ( $J_{1\alpha,2\alpha} = 6,5\text{ Hz}$ ;  $J_{1\beta,2\alpha} = 13,5\text{ Hz}$ ) verschoben; bei  $\delta = 3,34\text{ ppm}$  erschien das Signal eines mit  $D_2O$  austauschbaren Protons und zwischen  $\delta = 2,9$  und  $2,0\text{ ppm}$  waren die Signale der beiden Protonen an C(4) sichtbar.

Oxydation des  $\alpha$ -Hydroxyketons **16** mit  $Bi_2O_3$  nach *Rigby* [17] ergab  $5\beta$ -Cholestan-2,3-dion (**17**) in 45% Ausbeute. Das  $\alpha$ -Diketon **17** liegt nach dem IR.-Spektrum in der Monoenol-Form vor, wobei es sich nach dem NMR.-Spektrum um ein Gemisch der beiden Enolformen **17A** und **17B** handelt. Das UV.-Spektrum von **17** (Äthanol) wies ein Maximum bei  $270\text{ nm}$  ( $\log \epsilon = 3,87$ ) auf, das sich bei Zugabe von NaOH nach  $315\text{ nm}$  verschob; dies sowie das IR.-Spektrum, das Banden bei  $3420\text{ cm}^{-1}$  für die HO-Gruppe und bei  $1672\text{ cm}^{-1}$  für die Carbonylgruppe zeigte, bewies, dass **17** vollständig enolisiert ist. Das NMR.-Spektrum zeigte bei  $\delta = 5,95$  und  $5,89\text{ ppm}$  zwei Singulette, die beide nach  $D_2O$ -Zugabe verschwanden; sie können den Hydroxylprotonen der beiden Enolformen zugeordnet werden. Beide Signale ergaben ein etwa gleich hohes Integral, so dass wir annehmen können, die Formen **17A** und **17B** liegen etwa im Verhältnis 1:1 vor. Weiter zeigte das NMR.-Spektrum bei  $\delta = 6,09\text{ ppm}$  ein Singulett, das vom C(1)-Proton der Form **17B** herrührt; ein Dublett bei  $\delta = 5,75\text{ ppm}$  ( $J = 3\text{ Hz}$ ) für das C(4)-Proton von Form **A**, wobei diese beiden Signale wiederum gleich hohe Integrale zeigen. Ferner erschienen mehrere Signale zwischen  $\delta = 3,0$  und  $2,0\text{ ppm}$ , die von den Protonen an C(1) der Form **A** resp. denen an C(4) der Form **B** verursacht werden. Des weiteren wiesen die Signale der angulären Methylgruppen auf das Vorliegen eines Gemisches hin: sowohl die Protonen an C(19) (bei  $\delta = 1,19$  und  $1,11\text{ ppm}$ ) wie diejenigen an C(18) (bei  $\delta = 0,70$  und  $0,65\text{ ppm}$ ) ergaben je zwei Signale ungefähr gleicher Intensität.

Bei der Autoxydation von  $5\beta$ -Cholestan-2,3-dion (**17**), analog den in Kap. 1 und 2 beschriebenen Versuchen, entstand ein komplexes Reaktionsgemisch, das im Dünnschichtchromatogramm neben einer kleinen Lactonfraktion zahlreiche weitere Produkte zeigte; diese Reaktion wurde deshalb nicht weiter verfolgt.

Da **17** vollständig enolisiert ist, sollte es möglich sein, die C-Atome Nr. 2 resp. Nr. 3 durch Ozonolyse zu entfernen (vgl. [18])<sup>2)</sup>. Ozonolyse von  $5\beta$ -Cholestan-2,3-dion (**17**) in Methylenchlorid/Methanol bei  $-70^\circ$ , mit anschliessender Reduktion mittels  $NaBH_4$  in basischer Lösung und nachfolgender Lactonisierung mit Salzsäure, ergab

<sup>2)</sup> Nach Abschluss unserer Arbeiten berichteten *Pappo et al.* [19] über die Synthese eines  $\Delta^4$ -2-Oxalactons durch Ozonolyse eines  $\Delta^4$ -2,3-Dions.

ein Gemisch, das chromatographisch getrennt wurde. Das im Dünnschichtchromatogramm einheitliche Produkt erwies sich als Gemisch der beiden isomeren Lactone **18** und **19**, das durch Kristallisation getrennt wurde.

Wiederholte Kristallisation aus Methanol lieferte das stärker positiv drehende  $5\beta$ -2-Oxacholestan-3-on (**18**), dessen Schmelzpunkt mit dem Literaturwert [9] übereinstimmte. Das IR.-Spektrum zeigte die Carbonylbande bei  $1727\text{ cm}^{-1}$ . Die Zuordnung der Struktur erfolgte nach dem NMR.-Spektrum, das bei  $\delta = 4,18$  und  $3,72$  ppm ein *AB*-System mit einer geminalen Kopplung von  $-12$  Hz für die beiden Protonen an C(1), sowie zwischen  $\delta = 2,71$  und  $2,0$  ppm Signale für die Protonen an C(4) aufwies.

Aus den angereicherten Mutterlaugen konnte durch Kristallisation aus wässrigem Methanol  $5\beta$ -3-Oxacholestan-2-on (**19**) isoliert werden. Das IR.-Spektrum zeigte die Carbonylbande bei  $1737\text{ cm}^{-1}$ . Das 100-MHz-NMR.-Spektrum von **19** bewies die 3-Stellung des Ringsauerstoffs: bei  $\delta = 4,44$  und  $4,21$  ppm erschien ein *ABX*-System, das wir den beiden Protonen an C(4) zuordnen ( $J_{gem} = -11$  Hz;  $J_{4\alpha, 5\beta} = 11$  Hz;  $J_{4\beta, 5\beta} = 6$  Hz). Die zwei Protonen an C(1) ergaben ein *AB*-System bei  $\delta = 2,64$  und  $2,18$  ppm ( $J_{gem} = -17$  Hz).

Die Vergleiche der physikalischen Daten der oben beschriebenen Lactone mit denen des von *Heckendorn & Tamm* [8] durch Hydrierung von 3-Oxacholest-4-en-2-on erhaltenen  $5\xi$ -3-Oxacholestan-2-ons legt den Schluss nahe, dass es sich beim  $5\xi$ -3-Oxacholestan-2-on um ein Gemisch der an C(5) epimeren Lactone **5** und **19** handelt, wobei sehr wahrscheinlich das  $5\beta$ -Produkt überwiegt (vgl. Exper. Teil). Diese Interpretation der Ergebnisse wird durch die Tatsache gestützt, dass sowohl **5** als auch **19** im Dünnschichtchromatogramm die gleichen R<sub>f</sub>-Werte aufweisen und somit chromatographisch nicht getrennt werden können.

Wir danken der Fa. *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.*, Basel, bestens für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil

**1. Allgemeines.** – Die Schmelzpunkte wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert. Substanzproben für Mikroanalysen, Drehungen und Spektren wurden mindestens 2 Std. bei  $0,02$  Torr und  $30^\circ$  getrocknet. Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Labor des Instituts für organische Chemie (Herr *E. Thommen*) ausgeführt.

IR., UV.- und 60-MHz-NMR.-Spektren wurden im Spektrollaboratorium desselben Instituts (Herr *K. Aegerter*) aufgenommen, die IR.-Spektren auf einem *Perkin-Elmer*-Gitterspektrometer, Modell 125, die UV.-Spektren auf einem *Beckman*-D.K.2-Spektrometer und die 60-MHz-NMR.-Spektren auf einem *Varian*-A60-Spektrometer. Die 100-MHz-NMR.-Spektren wurden mit einem *Varian*-HA-100D-Spektrometer im Spektrollaboratorium des Physikalisch-chemischen Instituts (Herr Dr. *H. P. Huber*) aufgenommen. (In den NMR.-Spektren bedeutet: *s* = Singulett, *d* = Dublett, *dd* = Doppeldublett, *t* = Triplett, *q* = Quartett, *m* = Multiplett, *J* = Spin-Spin-Kopplungskonstante und *gem* = geminal.) Die Messungen der *Massenspektren* wurden in der Fa. *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.* (Herr Dr. *W. Vetter*) und im Spektrollaboratorium des Physikalisch-chemischen Instituts (Herr Dr. *Pascual*) vorgenommen. – Zur Bestimmung der *optischen Drehung* wurde ein *Perkin-Elmer*-Polarimeter, Modell 141, benützt.

Zur *Säulenchromatographie* nach der Durchlaufmethode diente «Kieselgel 0,05–0,20 mm» (70–350 mesh) der Fa. *E. Merck*, Darmstadt. Für die *präparative Schichtchromatographie* benutzten wir «Kieselgel PF<sub>254</sub>» (*E. Merck*) und für die *Dünnschichtchromatographie* (DC.) «Kieselgel G nach Stahl» (*E. Merck*) unter Zusatz von Zinksilicat, sowie Fertigplatten der Fa. *E. Merck* (Schichtdicke  $0,25$  mm). Zur Sichtbarmachung von Substanzen auf präp. DC. wurde UV.-Licht, auf DC. UV.-Licht, Jod oder spezifische Sprühreagenzien verwendet.

**2. 5 $\alpha$ -3-Oxacholestan-2-on (5).** - a) Eine Lösung von 770 mg 5 $\alpha$ -Cholestan-3-on (**1**) und 450 mg Kalium-*t*-butoxid in 100 ml abs. *t*-Butylalkohol wurde während 3 Tagen bei 70° unter 5 atm O<sub>2</sub> im Autoklaven geschüttelt. Nach Abdampfen der Hälfte des Lösungsmittels wurde das Reaktionsgemisch mit 620 mg NaBH<sub>4</sub> in 10 ml Wasser/Methanol 2:3 versetzt und 20 Std. bei 22° stehengelassen. Das Gemisch wurde anschliessend mit 100 ml Wasser versetzt, mit konz. Salzsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Nach Neutralwaschen, Trocknen und Eindampfen wurden 780 mg Rohprodukt erhalten, das an 90 g Kieselgel mit Benzol/Äther 9:1 chromatographiert wurde (80-ml-Fractionen). Fraktion Nr. 4 ergab 385 mg (= 50% d.Th.) 5 $\alpha$ -3-Oxacholestan-2-on (**5**), das aus Äther/Petroläther in farblosen Plättchen vom Smp. 135-137° kristallisierte.  $[\alpha]_D^{24} = +53^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,1$  in Chloroform). - IR.-Spektrum (KBr): u. a. Banden bei 1723 (C=O); 1227 und 1048 (C—O—C) cm<sup>-1</sup>. - NMR.-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): u. a. Signale bei 4,3-3,9 ( $m$ , 2H, C(4)); 2,64 und 2,07 ( $AB$ -System, 2H, C(1),  $J_{gem} = -17$  Hz); 0,92 ( $s$ , 3H, C(19)); 0,68 ( $s$ , 3H, C(18)) ppm. - 100-MHz-NMR.-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): u. a. Signale bei 4,32-3,90 ( $m$ , 2H, C(4),  $J_{gem} = -11$  Hz;  $J_{4\beta,5\alpha} = 11$  Hz;  $J_{4\alpha,5\beta} = 6$  Hz; wird beim Einstrahlen bei  $\delta = 1,74$  zu  $AB$ -System bei 4,21 und 4,03); 2,63 und 2,06 ( $AB$ -System, 2H, C(1),  $J_{gem} = -17$  Hz) ppm. - MS.: u. a. Spitzen bei  $m/e$  388 ( $M^+$ ); 373 ( $M^+ - CH_3$ ); 328 ( $M^+ - C_2H_4O_2$ ); 303 ( $M^+ - C_6H_{13}$ ); 275 ( $M^+ - C_8H_{17}$ ); 263 ( $M^+ - C_9H_{17}$ ); 248 ( $M^+ - C_{10}H_{20}$ ); 234 ( $M^+ - C_{11}H_{22}$ ); 233 ( $M^+ - C_{11}H_{13}$ , Basisspitze); 219 ( $M^+ - C_{11}H_{22} - CH_3$ ).

C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>O<sub>2</sub> (388) Ber. C 80,35 H 11,41% Gef. C 80,38 H 11,52%

b) Eine Lösung von 160 mg **1** und 100 mg Kalium-*t*-butoxid in 10 ml Phosphorsäure-tris(dimethylamid) wurde in der Hydrierapparatur unter O<sub>2</sub> bei 22° geschüttelt. Nach Aufnahme von 13 ml O<sub>2</sub> (= 1,5 Äqu.) in 30 Min. kam die Reaktion zum Stillstand. Das Reaktionsgemisch wurde mit 130 mg NaBH<sub>4</sub> in 7 ml Wasser/Methanol 2:3 versetzt, 20 Std. bei 22° stehengelassen, dann mit konz. Salzsäure angesäuert, mit 20 ml Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Nach Neutralwaschen, Trocknen und Eindampfen resultierten 170 mg Rohprodukt, das an 20 g Kieselgel mit Benzol/Äther chromatographiert wurde (20-ml-Fractionen). Fractionen Nr. 4 bis 6 ergaben 31 mg (= 20%) **5**, das in allen Eigenschaften mit dem in Verfahren a) beschriebenen Produkt identisch war.

**3. Autoxydation von 5 $\beta$ -Cholestan-3-on (6).** - Eine Lösung von 1 g **6** und 0,45 g Kalium-*t*-butoxid in 100 ml abs. *t*-Butylalkohol wurde 3 Tage bei 80° unter 6 atm O<sub>2</sub> im Autoklaven geschüttelt. Nach Abdampfen der Hälfte des Lösungsmittels wurde das Reaktionsgemisch mit 800 mg NaBH<sub>4</sub> in 13 ml H<sub>2</sub>O/Methanol 2:3 versetzt und 16 Std. bei 22° stehengelassen. Das Gemisch wurde anschliessend mit 100 ml H<sub>2</sub>O versetzt, mit konz. Salzsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Nach Neutralwaschen, Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Eindampfen resultierte 1 g Rohprodukt, das an 250 g Kieselgel mit Benzol/Äther 9:1 chromatographiert wurde (100-ml-Fractionen). Fraktion Nr. 6 ergab 52 mg eines nicht identifizierten, gelben Öls. Fraktion Nr. 7 ergab 91 mg (= 9%) 5 $\xi$ -3-Oxacholestan-4-on (**8**), das aus Äther/Petroläther in feinen, farblosen Nadeln vom Smp. 137-139° auskristallisierte.  $[\alpha]_D^{24} = +55^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,9$  in Chloroform). - IR.-Spektrum (KBr): u. a. Banden bei 1738 (C=O); 1109 und 1059 cm<sup>-1</sup>. - NMR.-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): u. a. Signale bei 4,35-4,15 ( $m$ , 2H, Signalbreite 13 Hz); 2,3 ( $m$ , 1H); 1,11 ( $s$ , 3H, C(19)); 0,67 ( $s$ , 3H, C(18)) ppm. 100-MHz-NMR.-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): u. a. Signale bei 4,35-4,20 ( $m$ , 2H); 2,3 ( $m$ , 1H); 1,11 ( $s$ , 3H, C(19)); 0,67 ( $s$ , 3H, C(18)) ppm. 100-MHz-NMR.-Spektrum (Benzol-*d*<sub>6</sub>): u. a. Signale bei 4,05-3,65 ( $m$ , 2H, C(3)); nach Berechnung  $AB$ -Teil eines  $ABXY$ -Systems, zentriert bei 3,93 und 3,78,  $J_{gem} = -11,6$  Hz,  $J_{AX} = 7,1$  Hz;  $J_{AY} = 4,4$  Hz;  $J_{BX} = 4,5$  Hz;  $J_{BY} = 7,1$  Hz); 2,4 ( $m$ , 1H, C(5)); 1,10 ( $s$ , 3H, C(19)); 0,72 ( $s$ , 3H, C(18)) ppm. - MS.: u. a. Spitzen bei  $m/e$  388 ( $M^+$ ); 373 ( $M^+ - CH_3$ ); 370 ( $M^+ - H_2O$ ); 360 ( $M^+ - CO$ ); 328 ( $M^+ - C_2H_4O_2$ ); 315 ( $M^+ - C_3H_5O_2$ ); 303 ( $M^+ - C_6H_{13}$ ); 275 ( $M^+ - C_8H_{17}$ ); 263 ( $M^+ - C_9H_{17}$ ); 248 ( $M^+ - C_{10}H_{20}$ ); 234 ( $M^+ - C_{11}H_{22}$ ); 233 ( $M^+ - C_{11}H_{23}$ ); 219 ( $M^+ - C_{11}H_{22} - CH_3$ ); 206 ( $M^+ - C_{11}H_{22} - CO$ ).

C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>O<sub>2</sub> (388) Ber. C 80,35 H 11,41% Gef. C 79,90 H 11,51%

Fractionen Nr. 8 und 9 ergaben 214 mg (= 21%) 5 $\alpha$ -4-Oxacholestan-3-on (**7**), das aus Äthanol in Prismen vom Smp. 115-117° kristallisierte (Lit. [10]: Smp. 116-117°).  $[\alpha]_D^{24} = +75^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,56$  in Chloroform). - IR.-Spektrum (KBr): u. a. Banden bei 1743 (C=O); 1081 und 1047 cm<sup>-1</sup>. - NMR.-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): u. a. Signale bei 3,94 ( $dd$ , 1H, C(5),  $J_{5\alpha,6\alpha} = 5$  Hz,  $J_{5\alpha,6\beta} = 11$  Hz); 2,70-2,48 ( $m$ , 2H, C(2)); 0,92 ( $s$ , 3H, C(19)); 0,66 ( $s$ , 3H, C(18)) ppm. - MS.: u. a. Spitzen bei  $m/e$



388 ( $M^+$ ); 373 ( $M^+ - CH_3$ ); 303 ( $M^+ - C_6H_{13}$ ); 287 ( $M^+ - C_3H_5O_2 - C_2H_4$ ); 275 ( $M^+ - C_8H_{17}$ ); 263 ( $M^+ - C_9H_{17}$ ); 248 ( $M^+ - C_{10}H_{20}$ ); 234 ( $M^+ - C_{11}H_{22}$ ); 233 ( $M^+ - C_{11}H_{22}$ , Basisspitze); 219 ( $M^+ - C_{11}H_{22} - CH_3$ ).

$C_{26}H_{44}O_2$  (388) Ber. C 80,35 H 11,41% Gef. C 80,36 H 11,42%

**4. 4-Cholesten-2-on (10).** – Eine Lösung von 3,1 g 4 $\beta$ ,5-Epoxy-5 $\beta$ -cholestan-3-on in 130 ml Aceton wurde mit 1,6 ml konz.  $H_2SO_4$  in 5 ml  $H_2O$  versetzt und 72 Std. bei 22° stehengelassen. Die Lösung wurde auf 400 ml Eiswasser gegossen, der entstandene Niederschlag abgenutscht und mit 40 ml gesättigter  $NaHCO_3$ -Lösung sowie mit  $H_2O$  gewaschen. Das getrocknete Rohprodukt (2,95 g, Smp. 108–138°) zeigte im DC. (Benzol/Äther 97:3) noch Edukt. – 5,90 g Rohprodukt wurden an 500 g Kieselgel, das mit 50 ml  $H_2O$  desaktiviert wurde, mit Benzol/Äther chromatographiert (750-ml-Fractionen). Die Fractionen Nr. 3 und 4 (Benzol) ergaben 2,68 g reines Edukt. Die Fractionen Nr. 13 bis 17 (Benzol/Äther 98:2) ergaben 2,98 g (= 48%) 2 $\alpha$ -Hydroxy-4-cholesten-3-on, das aus Methanol in feinen, farblosen Nadeln vom Smp. 145–146,5° auskristallisierte.  $[\alpha]_D^{24} = +75^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,96$  in Chloroform) [Lit. [12]:  $[\alpha]_D^{24} = +82^\circ$  (Chloroform)]. – UV.-Spektrum (Äthanol):  $\lambda_{max} = 241$  nm ( $\log \epsilon = 4,12$ ). – IR.-Spektrum (KBr): u. a. Banden bei 3440 (OH); 1675 (C=O) und 1610 (C=C)  $cm^{-1}$ . – NMR.-Spektrum ( $CDCl_3$ ): u. a. Signale bei 5,79 (*s*, breit, 1H, C(4),  $J = 2$  Hz); 4,25 (*dd*, 1H, C(2),  $J_{1\beta,2\beta} = 6$  Hz,  $J_{1\alpha,2\beta} = 13,5$  Hz); 3,58 (*m*, 1H, OH, tauscht mit  $D_2O$  aus); 1,30 (*s*, 3H, C(19)); 0,72 (*s*, 3H, C(18)) ppm.

$C_{27}H_{44}O_2$  (400) Ber. C 80,94 H 11,07% Gef. C 80,74 H 11,13%

Zu einer Lösung von 1 g 2 $\alpha$ -Hydroxy-4-cholesten-3-on in 30 ml Eisessig wurden 2,5 ml Äthandithiol und 2,5 ml Bortrifluorid-ätherat gegeben. Nach 10 Min. Stehen bei 22° begann das Produkt in feinen weissen Nadeln aus der Reaktionslösung auszukristallisieren; die Reaktion war nach 20 Min. beendet, das Produkt wurde abgenutscht, mit Eisessig gewaschen und getrocknet. Es resultierten 903 mg 2 $\alpha$ -Hydroxy-4-cholesten-3-on-(äthylendithioetal) in feinen Nadeln, die aus Aceton umkristallisiert 770 mg (= 65%) farblose Prismen vom Smp. 164–166° ergaben;  $[\alpha]_D^{24} = +124^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,05$  in Chloroform) [Lit. [20]: Smp. 163–164°,  $[\alpha]_D = +30^\circ$  (Chloroform)]; Lit. [12]: Smp. 163–165°,  $[\alpha]_D^{24} = +116,4^\circ$  (Chloroform)]. – IR.-Spektrum (KBr): u. a. Banden bei 3500 (OH); 1645 (C=C)  $cm^{-1}$ . – NMR.-Spektrum ( $CDCl_3$ ): u. a. Signale bei 5,48 (*s*, breit, 1H, C(4)); 4,2–3,7 (*m*, 1H, C(2)); nach  $D_2O$ -Zugabe *dd*,  $J_{1\beta,2\beta} = 6,5$  Hz,  $J_{1\alpha,2\beta} = 12$  Hz); 3,35 (*t*, 4H,  $J = 1,5$  Hz, S– $CH_2CH_2$ –S);  $\sim 2,0$  (*m*, 1H, OH, tauscht mit  $D_2O$  aus); 1,08 (*s*, 3H, C(19)); 0,68 (*s*, 3H, C(18)) ppm.

$C_{28}H_{48}OS_2$  (476) Ber. C 73,07 H 10,15% Gef. C 72,89 H 10,17%

Eine Lösung von 1,1 g Äthylendithioetal in 300 ml Methanol wurde 3 Std. mit 12,5 g Raney-Nickel unter Rückfluss erhitzt. Nach Abfiltrieren vom Katalysator und Eindampfen im Vakuum resultierten 890 mg Rohprodukt, das in Aceton umkristallisiert 540 mg (= 61%) 2 $\alpha$ -Hydroxy-4-cholesten (9) vom Smp. 134–136° ergab. Umkristallisieren aus Methanol ergab feine farblose Nadeln vom Smp. 138–139°.  $[\alpha]_D^{24} = +71^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,92$  in Chloroform) [Lit. [12]: Smp. 140,5–141,5°,  $[\alpha]_D^{24} = +79,2^\circ$  (Chloroform)]. – IR.-Spektrum (KBr): u. a. Banden bei 3275 (OH); 1630 (C=C; schwach)  $cm^{-1}$ . – NMR.-Spektrum ( $CDCl_3$ ): u. a. Signale bei 5,22 (*m*, 1H, C(4));  $\sim 3,9$  (*m*, 1H, C(2)); 1,58 (*s*,  $\sim 1$ H, OH, tauscht mit  $D_2O$  aus); 1,07 (*s*, 3H, C(19)); 0,69 (*s*, 3H, C(18)) ppm.

$C_{27}H_{46}O$  (386) Ber. C 83,87 H 11,99% Gef. C 83,69 H 11,94%

Eine Lösung von 380 mg 2 $\alpha$ -Hydroxy-4-cholesten (9) in 125 ml Aceton wurde bei 24° mit 0,5 ml Jones-Reagens (2,67 g  $CrO_3$ , 2,3 ml konz.  $H_2SO_4$ ,  $H_2O$  bis 10 ml) versetzt und 1 Std. gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum bei 24° wurde das Gemisch in  $H_2O$  aufgenommen und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde mit 10proz.  $H_2SO_4$ , 10proz.  $KHCO_3$ -Lösung und  $H_2O$  gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und eingedampft. Es resultierten 370 mg Rohprodukt, das durch präp. DC. (Benzol/Äther 10:1) getrennt wurde. Die oberste Zone ergab 245 mg (= 65%) 4-Cholesten-2-on (10), das aus Aceton in farblosen Prismen vom Smp. 107–108,5° kristallisierte.  $[\alpha]_D^{24} = +137^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,89$  in Chloroform). – IR.-Spektrum (KBr): u. a. Bande bei 1715 (C=O)  $cm^{-1}$ . – NMR.-Spektrum ( $CDCl_3$ ): u. a. Signale bei 5,30 (*m*, 1H, C(4)); 3,0–2,0 (*m*,  $\sim 4$ H, C(1) und C(3)); 1,00 (*s*, 3H, C(19)); 0,70 (*s*, 3H, C(18)) ppm. – MS.: Molekel-Ion bei *m/e* 384.

$C_{27}H_{44}O$  (384) Ber. C 84,31 H 11,53% Gef. C 84,40 H 11,57%

**5. Isomerisierung von 4-Cholesten-2-on (10).** – Eine Lösung von 125 mg **10** in 25 ml Methanol wurde im Wasserbad von 60° mit 2 Tropfen 20proz. KOH versetzt und 30 Min. bei 60° gehalten. Die Lösung wurde mit Eisessig neutralisiert, eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen; der Ätherextrakt wurde mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Es resultierten 120 mg Rohprodukt, das an 20 g Kieselgel mit Benzol chromatographiert wurde (30-ml-Fractionen). Fractionen Nr. 4 und 5 ergaben 15 mg Edukt **10**. Fractionen Nr. 7 bis 10 ergaben 71 mg (= 57%) im DC. (Benzol/Äther 10:1) einheitliches Produkt (**11** + **12**). – NMR.-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): u. a. Signale bei 6,67 und 6,12 (2 × *d*, 2H, C(3) und C(4), *J*<sub>3,4</sub> = 9,5 Hz); zwischen 7,0 und 6,0 (*m*, < 1H, Verunreinigung, ev. Isomeres); 3,0 bis 2,0 (*m*, 2H, C(1)) ppm.

Umkristallisieren aus Aceton/Methanol ergab Nadeln vom Smp. 75–88°;  $[\alpha]_D^{25} = +23^\circ \pm 2^\circ$  (*c* = 0,83 in Chloroform). Nochmaliges Umkristallisieren aus Aceton/Methanol lieferte 5,4 mg Nadeln vom Smp. 112–113°;  $[\alpha]_D^{25} = +86^\circ \pm 2^\circ$  (*c* = 0,51 in Chloroform) [Lit. [13] für 5 $\alpha$ -Cholest-3-en-2-on (**11**): Smp. 112–113°;  $[\alpha]_D = +109^\circ$  (*c* = 1,35 in Chloroform)]. – IR.-Spektrum (KBr): u. a. Bande bei 1675 (C=O) cm<sup>-1</sup>. – MS.: Molekel-Ion bei *m/e* 384.

C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>O (384) Ber. C 84,31 H 11,53% Gef. C 83,80 H 11,39%

**6. 2 $\beta$ -Acetoxy-5 $\beta$ -cholestan-3-on (14) und 2 $\alpha$ -Acetoxy-5 $\beta$ -cholestan-3-on (15).** – Eine Lösung von 7,6 g 4 $\beta$ -Brom-5 $\beta$ -cholestan-3-on (**13**) und 53 g Kaliumacetat in 265 ml Eisessig wurde unter N<sub>2</sub> 6 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Abdampfen des Eisessigs im Vakuum wurde der Rückstand in 250 ml H<sub>2</sub>O aufgenommen und 3mal mit Äther extrahiert. Die Ätherextrakte wurden mit 10proz. KHCO<sub>3</sub>-Lösung und mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Es resultierten 7,5 g braunes Harz, das an 500 g Kieselgel mit Benzol/Äther chromatographiert wurde (500-ml-Fractionen). Die Fractionen Nr. 3 und 4 (Benzol) ergaben 150 mg Edukt **13**.

Die Fractionen Nr. 5 bis 10 (Benzol/Äther 100:1) ergaben 5,1 g (= 70%) 2 $\beta$ -Acetoxy-5 $\beta$ -cholestan-3-on (**14**), das aus Äthanol in feinen farblosen Nadeln vom Smp. 148–150° auskristallisierte.  $[\alpha]_D^{24} = 0^\circ \pm 2^\circ$  (*c* = 0,95 in CHCl<sub>3</sub>); +8° ± 2° (*c* = 0,95 in Dioxan). – IR.-Spektrum (KBr): u. a. Banden bei 1749 und 1730 (C=O); 1220 (C–O–C) cm<sup>-1</sup>. – NMR.-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): u. a. Signale bei 5,24 (*dd*, 1H, C(2), *J*<sub>1 $\alpha$ ,2 $\alpha$</sub>  = 6 Hz, *J*<sub>1 $\beta$ ,2 $\alpha$</sub>  = 13,5 Hz); 2,9–2,1 (*m*, 2H, C(4)); 2,13 (*s*, 3H, Acetyl); 1,06 (*s*, 3H, C(19)); 0,69 (*s*, 3H, C(18)) ppm.

C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>O<sub>3</sub> (444) Ber. C 78,32 H 10,88% Gef. C 78,31 H 10,79%

Die Fractionen Nr. 11 und 12 (Benzol/Äther 100:1) ergaben 330 mg 2 $\alpha$ -Acetoxy-5 $\beta$ -cholestan-3-on (**15**), das aus Äthanol in feinen farblosen Nadeln vom Smp. 136–137° kristallisierte.  $[\alpha]_D^{24} = +1,4^\circ \pm 2^\circ$  (*c* = 0,78 in Chloroform). – IR.-Spektrum (KBr): u. a. Banden bei 1747 und 1735 (C=O); 1242 (C–O–C) cm<sup>-1</sup>. – NMR.-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): u. a. Signale bei 5,32 (*t*, 1H, C(2), *J*<sub>1 $\alpha$ ,2 $\beta$</sub>  = *J*<sub>1 $\beta$ ,2 $\beta$</sub>  = 8,5 Hz); 2,9–2,1 (*m*, ~ 2H, C(4)); 2,11 (*s*, 3H, Acetyl); 1,15 (*s*, 3H, C(19)); 0,68 (*s*, 3H, C(18)) ppm.

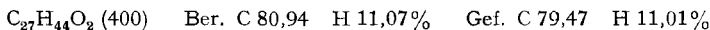
C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>O<sub>3</sub> (444) Ber. C 78,32 H 10,88% Gef. C 78,23 H 10,79%

**7. 2 $\beta$ -Hydroxy-5 $\beta$ -cholestan-3-on (16).** – Eine Lösung von 5,2 g **14** in 50 ml Äther und 500 ml Äthanol wurde mit 35 ml 1N KOH versetzt und unter Stickstoff 30 Min. bei 22° gerührt. Nach Neutralisieren mit Eisessig wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit 10proz. KHCO<sub>3</sub>-Lösung und H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Es resultierten 4,3 g Rohprodukt, das an 400 g Kieselgel chromatographiert wurde mit Benzol/Äther als Eluens (600-ml-Fractionen). Fractionen Nr. 4 bis 7 (Benzol/Äther 100:3) ergaben 1,2 g (= 26%) 5 $\beta$ -Cholestan-2,3-dion (**17**). Fractionen Nr. 8 bis 14 (Benzol/Äther 100:6) ergaben 2,3 g (= 49%) 2 $\beta$ -Hydroxy-5 $\beta$ -cholestan-3-on (**16**), das bisher nicht kristallisierte, aber im DC. (Benzol/Äther) einheitlich war.  $[\alpha]_D^{25} = +36^\circ \pm 2^\circ$  (*c* = 1,25 in Chloroform). – IR.-Spektrum (KBr): u. a. Banden bei 3420 (OH); 1729 (C=O) cm<sup>-1</sup>. – NMR.-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): u. a. Signale bei 4,22 (*dd*, 1H, C(2), *J*<sub>1 $\alpha$ ,2 $\alpha$</sub>  = 6,5 Hz, *J*<sub>1 $\beta$ ,2 $\alpha$</sub>  = 13,5 Hz); 3,34 (*m*, 1H, OH, tauscht mit D<sub>2</sub>O aus); 2,9–2,0 (*m*, ~ 2H, C(4)); 1,04 (*s*, 3H, C(19)); 0,69 (*s*, 3H, C(18)) ppm.–MS.: Molekel-Ion bei *m/e* 402.

C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub> (402) Ber. C 80,54 H 11,52% Gef. C 80,58 H 11,47%

**8. 5 $\beta$ -Cholestan-2,3-dion (17).** – Eine Lösung von 2,2 g **16** in 80 ml Eisessig wurde bei 100° mit 1,1 g Bi<sub>2</sub>O<sub>3</sub> versetzt und 30 Min. gerührt. Nach Zugabe einer zweiten Portion von 1,1 g Bi<sub>2</sub>O<sub>3</sub> wurde das Gemisch weitere 30 Min. gerührt, dann eine dritte Portion von 1,1 g Bi<sub>2</sub>O<sub>3</sub> zugegeben

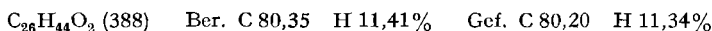
und 1 Std. weitergerührt. Nach Abdestillieren des Eisessigs im Vakuum wurde das Gemisch in Benzol aufgenommen, die unlöslichen Bi-Salze abfiltriert, der Benzolextrakt mit 10proz.  $\text{KHCO}_3$ -Lösung und  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Es resultierten 1,8 g Rohprodukt, das an 120 g Kieselgel mit Benzol chromatographiert wurde (300-ml-Fractionen). Fractionen Nr. 3 bis 6 ergaben 984 mg (= 45%)  $5\beta$ -Cholestan-2,3-dion (**17**). Umkristallisieren aus Äther/Methanol lieferte feine farblose Nadeln vom Smp. 134–136°.  $[\alpha]_D^{24} = +32^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,0$  in Chloroform). - UV.-Spektrum:  $\lambda_{\text{max}}$  (Äthanol) = 270 nm ( $\log \epsilon = 3,87$ );  $\lambda_{\text{max}}$  (Äthanol/NaOH) = 315 nm ( $\log \epsilon = 3,74$ ). - IR.-Spektrum (KBr): u.a. Banden bei 3420 (OH); 1672 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . - NMR.-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ): u.a. Signale bei 6,09 (s, 1/2H<sup>3</sup>), C(1) von Form **B**); 5,95 (s, 1/2H<sup>3</sup>), OH, tauscht mit  $\text{D}_2\text{O}$  aus); 5,89 (s, 1/2H<sup>3</sup>), OH, tauscht mit  $\text{D}_2\text{O}$  aus); 5,75 (d, 1/2H<sup>3</sup>), C(4) von Form **A**,  $J_{4,5\beta} = 3$  Hz); 3,0–2,0 (m, ~ 2H, C(1) von Form **A** resp. C(4) von Form **B**); 1,19 und 1,11 (2 × s, 3H, C(19)); 0,70 und 0,65 (2 × s, 3H, C(18)) ppm.-MS.: Molekül-Ion bei  $m/e$  400.



**9.  $5\beta$ -2-Oxacholestan-3-on (**18**) und  $5\beta$ -3-Oxacholestan-2-on (**19**).** - 9.1. *Autoxydation von 17*. Eine Lösung von 15 mg **17** und 33 mg Kalium-*t*-butoxid in 0,5 ml abs. *t*-Butylalkohol wurde 4 Tage bei 27° unter Sauerstoff, der über einen Trockenturm mit Molekularsieb zugeleitet wurde, gerührt. Die Lösung wurde anschliessend mit 15 mg  $\text{NaBH}_4$  in 1 ml Methanol versetzt und weitere 24 Std. gerührt. Nach Ansäuern mit wässrigem HCl wurde das Reaktionsgemisch mit Äther extrahiert, die Ätherextrakte mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Es resultierten 14 mg Rohprodukt, das im DC. (Benzol/Äther 100:8) neben einer Lactonfraktion (Rf = 0,24; als Referenz diente **5**) weitere Flecke mit Rf-Werten von 0,73; 0,46; 0,36 sowie 0,21 etwa gleicher Intensität wie der Lactonfleck, sowie einen sehr intensiven Startfleck zeigte.

9.2. *Ozonolyse von 17*. Durch eine Lösung von 490 mg **17** in 10 ml Methylenchlorid und 50 ml Methanol wurde bei -70° während 15 Min. ein Strom von ozonhaltigem Sauerstoff bis zur konstant bleibenden Blaufärbung geleitet. Das überschüssige Ozon wurde anschliessend mit  $\text{N}_2$  vertrieben, die noch kalte Lösung mit 2 ml 1N NaOH, 50 ml  $\text{H}_2\text{O}$  und portionenweise mit insgesamt 500 mg  $\text{NaBH}_4$  versetzt und über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit HCl sauer gestellt und mit Äther extrahiert; die Ätherextrakte wurden 3mal mit 10proz.  $\text{KHCO}_3$ -Lösung und Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Es resultierten 342 mg Rohprodukt, das an 45 g Kieselgel mit Benzol/Äther chromatographiert wurde (30-ml-Fractionen). Fractionen Nr. 4 und 5 (Benzol/Äther 20:1) ergaben 17 mg gelbes Öl, das verworfen wurde.

Fractionen Nr. 7 bis 9 (Benzol/Äther 10:1) ergaben 159 mg (= 33%) DC.-reines (Benzol/Äther 100:8) Produkt, das durch fraktionierte Kristallisation getrennt wurde. Mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol ergab  $5\beta$ -2-Oxacholestan-3-on (**18**) in langen farblosen Nadeln vom Smp. 124–126° (Lit. [9]: Smp. 125–128°).  $[\alpha]_D^{24} = +62^\circ \pm 2^\circ$  (Chloroform). - IR.-Spektrum (KBr): u.a. Banden bei 1727 (C=O); 1228 und 1058 (C—O—C)  $\text{cm}^{-1}$ . - 100-MHz-NMR.-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ): u.a. Signale bei 4,18 und 3,72 (AB-System, 2H, C(1),  $J_{\text{gem}} = -11,5$  Hz); 2,71–2,0 (m, 2H, C(4)); 0,94 (s, 3H, C(19)); 0,66 (s, 3H, C(18)) ppm.-MS.: u.a. Spitzen bei  $m/e$  388 ( $M^+$ , Basisspitze); 373 ( $M^+ - \text{CH}_3$ ); 328 ( $M^+ - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ ); 315 ( $M^+ - \text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2$ ); 303 ( $M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$ ); 275 ( $M^+ - \text{C}_8\text{H}_{17}$ ); 263 ( $M^+ - \text{C}_9\text{H}_{17}$ ); 248 ( $M^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{20}$ ); 234 ( $M^+ - \text{C}_{11}\text{H}_{22}$ ); 233 ( $M^+ - \text{C}_{11}\text{H}_{23}$ ); 219 ( $M^+ - \text{C}_{11}\text{H}_{22} - \text{CH}_3$ ).



Aus den angereicherten Mutterlaugen von **18** konnte durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol/Wasser  $5\beta$ -3-Oxacholestan-2-on (**19**) in Plättchen vom Smp. 83–90° gewonnen werden.  $[\alpha]_D^{24} = +28^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,92$  in Chloroform). - IR.-Spektrum (KBr): u.a. Banden bei 1737 (C=O); 1237 und 1065 (C—O—C)  $\text{cm}^{-1}$ . - 100-MHz-NMR.-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ): u.a. Signale bei 4,44 und 4,21 (ABX-System, 2H, C(4),  $J_{\text{gem}} = -11,5$  Hz,  $J_{4\alpha,5\beta} = 11$  Hz,  $J_{4\beta,5\beta} = 6$  Hz); 2,64 und 2,18 (AB-System, 2H, C(1),  $J_{\text{gem}} = -17$  Hz); 1,09 (s, 3H, C(19)); 0,69 (s, 3H, C(18)) ppm.-MS.: u.a. Spitzen bei  $m/e$  388 ( $M^+$ ); 373 ( $M^+ - \text{CH}_3$ ); 346 ( $M^+ - \text{CH}_2\text{CO}$ , Basisspitze); 328

<sup>3)</sup> Bezogen auf das Gesamtintegral der beiden Signale für die C(18)-Methylgruppen gleich drei Protonen.

( $M^+ - C_2H_4O_2$ ); 315 ( $M^+ - C_3H_5O_2$ ); 303 ( $M^+ - C_6H_{13}$ ); 275 ( $M^+ - C_8H_{17}$ ); 263 ( $M^+ - C_9H_{17}$ ); 248 ( $M^+ - C_{10}H_{20}$ ); 234 ( $M^+ - C_{11}H_{22}$ ); 233 ( $M^+ - C_{11}H_{23}$ ); 219 ( $M^+ - C_{11}H_{22} - CH_3$ ).

$C_{26}H_{44}O_2$  (388) Ber. C 80,35 H 11,41% Gef. C 80,09 H 11,44%

**Vergleich der physikalischen Daten der Lactone 5 und 19 mit 5 $\beta$ -3-Oxacholestan-2-on von Heckendorn & Tamm [8]**

	5 $\alpha$ -3-Oxa (5)	5 $\beta$ -3-Oxa (19)	Lacton von Heckendorn & Tamm [8]
Smp.	135-137°	83-90°	81-83°/105-115°
$[\alpha]_D(CHCl_3)$	+53°	+28°	+35°
IR.-Spektr. (KBr)	1723 1227  1048	1735 1237 1065	1728 1234 1056 1040
NMR.-Spektr. (CDCl <sub>3</sub> )			
C(4)	4,3-3,8 ( <i>m</i> )	4,3-4,1 ( <i>m</i> )	4,5-3,8 ( <i>m</i> )
C(1)	2,82/2,53 2,18/1,90	2,74/2,57 2,25/2,08	2,83/2,54 2,28/?
C(19)	0,92	1,09	1,07 (schwach) ev. 0,92
C(18)	0,68	0,69	0,68

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. Pappo & C. J. Jung, Tetrahedron Letters 1962, 365.
- [2] Ch. R. Engel, R. C. Rastogi & M. N. Roy Chowdhury, Steroids 19, 1 (1972).
- [3] A. Boris & M. Uskoković, Experientia 26, 9 (1970).
- [4] R. W. Guthrie, A. Boris, J. G. Mullin, F. A. Menona & R. W. Kierstead, J. med. Chemistry 16, 257 (1973).
- [5] R. Pappo, S. und M. Scaros & A. Heights, US. Pat. 3282962 (1966); US. Pat. 3359282 (1967).
- [6] R. Hanna & G. Ourisson, Bull. Soc. chim. France 1967, 3742.
- [7] J. E. Bolliger & J. L. Courtney, Austral. J. Chemistry 17, 440 (1964).
- [8] R. Heckendorn & Ch. Tamm, Helv. 50, 1499 (1967).
- [9] S. Hava, Chem. pharm. Bull. 12, 1531 (1964).
- [10] G. R. Pettit & T. R. Kasturi, J. org. Chemistry 26, 4557 (1961).
- [11] Y. Satoh, A. Horiuchi, T. Matsukura & A. Hagitani, Bull. chem. Soc. Japan 41, 3032 (1968).
- [12] M. Tomoeda, M. Ishizaki, H. Kobayashi, S. Kanamoto, T. Koga, M. Inuzuka & T. Furuta, Tetrahedron 21, 733 (1965); T. Koga & M. Tomoeda, *ibid.* 26, 1043 (1970).
- [13] T. Nakano, M. Hasegawa & C. Djerassi, Chem. pharm. Bull. 11, 465 (1963).
- [14] Y. Satoh, M. Mukoh, Y. Ogaki, T. Takahashi, T. Kimura, H. Aoki & A. Hagitani, Bull. chem. Soc. Japan 39, 855 (1966).
- [15] Y. Satoh & T. Takahashi, Chem. Commun. 1970, 1714.
- [16] R. B. Warneboldt & L. Weiler, Tetrahedron Letters 1971, 3413.
- [17] W. Rigby, J. chem. Soc. 1951, 793.
- [18] J. B. Bredenberg, Acta chem. scand. 14, 214 (1960).
- [19] R. Pappo & R. J. Chorvat, Tetrahedron Letters 1972, 3237; R. J. Chorvat, R. Pappo & M. Scaros, US. Pat. 3644342 (1972).
- [20] L. F. Fieser & M. A. Romero, J. Amer. chem. Soc. 75, 4716 (1953).