ETH zürich

ETH Library

Untersuchungen an den Oxyden des Cholesterins und des Epi-cholesterins

Doctoral Thesis

Author(s):
Koller, Franco

Publication date:
1950

Permanent link:
https://doi.org/https://doi.org/10.3929/ethz-a-000091437

Rights / license:
In Copyright - Non-Commercial Use Permitted

This page was generated automatically upon download from the ETH Zurich Research Collection.
For more information, please consult the Terms of use.

Untersuchungen an den Oxyden des Cholesterins und des Epi-Cholesterins

VON DER

EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
IN ZÜRICH

ZUR ERLANGUNG DER WÜRDE EINES

DOKTORS DER TECHNISCHEN WISSENSCHAFTEN

GENEHMIGTE

PROMOTIONSARBEIT

VORGELEGT VON

Franco Koller

von Alt St. Johann (St. Gallen)

Dottore in Chimica der Universität Pavia

Referent: Herr Prof. Dr. L. Ruzicka

Korreferent: Herr Prof. Dr. Pl. A. Plattner

Zürich 1950
Dissertationsdruckerei Leemann AG.

Leer - Vide - Empty

MEINEN LIEBEN ELTERN GEWIDMET

Leer - Vide - Empty

Meinem hochverehrten Lehrer

Herrn Prof. Dr. *L. Ruzicka*,

unter dessen grosszügiger Leitung die vorliegende Arbeit ausgeführt wurde, möchte ich an dieser Stelle herzlich danken.

Ebenfalls sei

Herrn Prof. Dr. *Pl. A. Plattner*

für das Interesse, das er dieser Arbeit entgegenbrachte, sowie für seine wertvollen Ratschläge aufrichtig gedankt.

Besonderen Dank schulde ich

Herrn Dr. *A. Fürst*

für seine vielen Ratschläge und sein freundliches und unermüdliches Interesse.

Leer - Vide - Empty

Inhaltsverzeichnis

Einleitung 9

Theoretischer Teil

I. Untersuchungen an den Oxyden des Cholesterins 12
1. Konfigurationsbeweis der Cholesterin-oxyde 13
2. Umwandlung von β- in α-Cholesterin-oxyd 16
3. Überführung des β-Oxyds des trans-Dehydro-androsteron-acetats in das α-Oxyd 20

II. Untersuchungen an den Oxyden des Epi-cholesterins 21
4. Bisherige Methoden zur Herstellung von Epi-cholesterin 22
5. Eine neue Methode zur Herstellung von Epi-cholesterin 23
6. 3α,5-Dioxy-cholestan 27
7. Herstellung der Epi-cholesterin-oxyde 28
8. Konfigurationsbeweis der Oxido-Brücke 30
9. Weitere Versuche zur Herstellung von Epi-cholesterin-α-oxyd . . 32

Experimenteller Teil

I. Untersuchungen an den Oxyden des Cholesterins 35
Darstellung von (α + β)-Cholesterin-oxyd-acetat 35
Aufspaltung v. Cholesterin-oxyd-acetat mit Schwefelsäure in Aceton 36
3β-Acetoxy-5-oxy-6β-mesyloxy-cholestan 39
Cholesterin-α-oxyd aus 3β-Acetoxy-5-oxy-6β-mesyloxy-cholestan . 40
3β-Acetoxy-5-oxy-6β-mesyloxy-androstan-17-on 42
α-Oxyd des trans-Dehydro-androsterons aus 3β-Acetoxy-5-oxy-6β-mesyloxy-androstan-17-on 43

II. Untersuchungen an den Oxyden des Epi-cholesterins 44
Hydrierung von Cholesterin-α-oxyd-acetat 44
3β-Mesyloxy-5-oxy-cholestan 45

Herstellung von Epi-cholesteryl-acetat 46
Oxydation von Epi-cholesterin mit Phthalmonopersäure 50
Hydrierung von Epi-cholesterin-α-oxyd 52
Hydrierung von Epi-cholesterin-β-oxyd 53
Versuche zur Acetylierung der Epi-cholesterin-oxyde 54

Zusammenfassung 59

Lebenslauf 60

Einleitung

Die durch Einwirkung von Persäuren (Perbenzoesäure, Phthalmonopersäure) auf ungesättigte Verbindungen in indifferenten Lösungsmitteln entstehenden Oxyde, deren Entdeckung auf *Prileshajew*[1]) zurückgeht, sind infolge ihrer Reaktionsfähigkeit in letzter Zeit zu erheblicher Bedeutung gelangt.

Durch verdünnte Säuren werden sie zu 1, 2-trans-Glykolen hydrolisiert. Diese lassen sich mittels Bleitetraacetat oder Perjodsäure nach *Criegee*[2]) zu Carbonylverbindungen aufspalten. Die Aufeinanderfolge dieser drei Reaktionen — Oxyddarstellung, Hydrolyse, oxydative Aufspaltung des Glykols — bildet eine Abbaumethode, welche gegenüber denjenigen mit Ozon, Permanganat usw. den Vorzug besitzt, dass sich die Zwischenstufen genau kontrollieren lassen.

Eine weitere Verwendungsmöglichkeit der Oxido-Verbindungen ergibt sich aus ihrer leichten Aufspaltbarkeit zu Alkoholen durch Hydrierung, die sich entweder unter Verwendung von Katalysatoren wie Platin und Palladium oder mittels Lithiumaluminiumhydrid[3]) ausführen lässt. Ferner lassen sich aus den Oxyden durch Umsetzung mit Grignard-Reagens Alkohole mit benachbarten Alkylresten gewinnen.

Drittens bilden sich durch intramolekulare Umlagerung Oxo-Verbindungen[4]). In vielen Fällen erreicht man diese Umlagerung durch blosses Erhitzen, oft aber erst unter dem Einfluss von Katalysatoren. Durch Anlagerung von Halogenwasserstoff können schliesslich Halogenhydrine erhalten werden.

Zu einer Carbonylgruppe in Konjugation stehende Doppel-

---

[1]) B. *42*, 4811 (1909); *43*, 95 (1910).

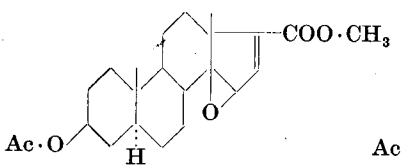
[2]) Vgl. Neuere Methoden der organischen Chemie, Berlin 1943, S. 28.

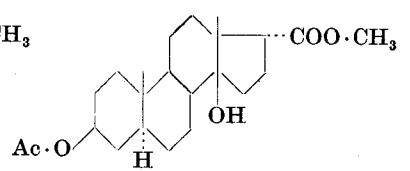
[3]) Vgl. diese Arbeit, S. 30.

[4]) *L. Ruzicka* u. *W. Bosshard*, Helv. *20*, 244 (1937).

bindungen reagieren nicht mit Persäuren. Diese Tatsache muss bei der quantitativen Bestimmung der C-C-Doppelbindung nach der Persäure-Methode im Auge behalten werden. Dagegen lassen sich derartige Verbindungen mit alkalischem Wasserstoffsuperoxyd zu Oxido-Verbindungen oxydieren[5]).

Auch in der Sterinreihe sind Oxydationen mit Persäuren oft verwendet worden. Meistens geschah dies zum Zweck, Aufschluss qualitativer oder quantitativer Art über die vorhandenen Doppelbindungen zu erhalten. So wurden z. B. Oxyde folgender Verbindungen dargestellt: Stigmasterin-acetat[6]), t-Dehydro-androsteron-acetat[7]), $\Delta^{5,6}$-3, 21-Dioxy-pregnen-20-on-21-monoacetat[8]), Δ^{5}-3β-Oxy-pregnen-20-on[9]) und $\Delta^{5,16}$-3β-Oxy-ätiocholadiensäure-ester[10]). Die Aufspaltung der Oxyde zu 1,2-Glykolen wurde z. B. verwendet zur Darstellung gewisser 3,5,6-Trioxy-verbindungen, die auch in natürlichen Extrakten vorkommen[11]), ferner von $\Delta^{20,22}$-3,5,6,21-Tetraoxy-nor-allocholensäure-lacton[12]). Die Oxyde bilden auch ein wertvolles Ausgangsmaterial zur Darstellung von Steroid-alkoholen, welche anders nicht oder nur schwer herstellbar sind. So erhielten *Plattner*[13]) und Mitarbeiter durch Hydrierung von Δ^{16}-3β-Acetoxy-14,15β-oxido-5,14-diallo-ätiocholansäure-methylester in Gegenwart von Platin den 3β-Acetoxy-14-oxy-17-iso-5,14-diallo-ätiocholansäure-methylester.





[5]) *Weiz* u. *Scheffer*, B. *54*, 2327 (1921).

[6]) *Fernholz*, A. *508*, 215 (1933).

[7]) *L. Ruzicka* u. *A. C. Muhr*, Helv. *27*, 503 (1944).

[8]) *Ehrenstein* u. *Decker*, J. Org. Chem. *6*, 626 (1941).

[9]) *Ehrenstein* u. *Decker*, J. Org. Chem. *6*, 908 (1941).

[10]) *L. Ruzicka, E. Hardegger* u. *C. Kauter*, Helv. *27*, 1146 (1944).

[11]) *E. Tagmann*, Diss. E.T.H. 1945. Siehe auch: *V. Prelog* u. *E. Tagmann*, Helv. *27*, 1867 (1944).

[12]) *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner* u. *H. Heusser*, Helv. *27*, 1883 (1944).

[13]) *Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki* u. *Kd. Meier*, Helv. *29*, 942 (1946).

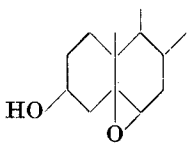
Diese Oxydationen der 5,6-Doppelbindung in der Sterinreihe führen im allgemeinen zu Gemischen der beiden möglichen stereoisomeren Formen, die man als α- und β-Isomere bezeichnet. Da man jedoch über die diesen beiden Formen zukommenden Konfigurationen im Unklaren war, gaben die Angaben der verschiedenen Autoren oft zu Verwechslungen Anlass.

Die Konfigurationsbestimmung der 5,6-Oxyd-Ringe war somit zur Notwendigkeit geworden. Es lag nahe, sie am Cholesterin, dem bekanntesten und bestuntersuchten Vertreter der Sterinreihe, vorzunehmen. Die Aufklärung der sterischen Verhältnisse bei den Oxyden des Cholesterins sollte auch Rückschlüsse auf die Stereochemie weiterer 5,6-Oxyde der Sterinreihe gestatten.

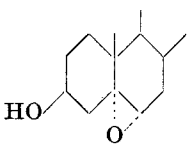
Theoretischer Teil

I. Untersuchungen an den Oxyden des Cholesterins

Bei der Behandlung des Cholesterins mit Persäuren bilden sich zwei Oxido-cholestanole, die sich durch die räumliche Lage des Oxyd-Ringes voneinander unterscheiden und durch die Formeln (I) (β-Form) und (II) (α-Form) ausgedrückt werden.



I



II

Beide sind schon eingehend studiert worden.

Bereits *Windaus*[1]) hatte durch Umkristallisieren zwei Substanzen voneinander getrennt, von denen die eine, welche er α-Cholesterin-oxyd (II) nannte, einen Smp. von 140° und ein spezifisches Drehungsvermögen von $-46°$ aufwies. Das zweite, als β-Oxyd bezeichnete Präparat, welches nach Abtrennung des α-Isomeren aus den Mutterlaugen gewonnen worden war und einen Smp. von 113° sowie ein spezifisches Drehvermögen von $[\alpha]_D = -23°$ zeigte, war dagegen noch, wie *Z. Hattori*[2]) mit Hilfe von Untersuchungen mit Röntgenstrahlen beweisen konnte, eine Additionsverbindung von α- und β-Oxyd. *Hattori* gelang darauf die Darstellung von reinem β-Cholesterin-oxyd (I) vom Smp. 136° auf einem anderen Wege. Dieser Autor fand für sein Produkt eine spezifische

[1]) B. *48*, 1064 (1915).
[2]) J. Pharm. Soc. Japan *60*, 125 (1940).

Drehung von $-10{,}4°$. Wie jedoch *Th. Petrzilka*[3]) und *W. Lang*[4]) zeigen konnten, musste hier eine Verwechslung des Vorzeichens unterlaufen sein, da das β-Cholesterin-oxyd in Wirklichkeit $+10$ bis $+12°$ dreht, was auch in dieser Arbeit bestätigt werden konnte.

Das Gemisch der beiden Oxyde, das durch Kristallisation nicht getrennt werden kann, unterwarf *Petrzilka*[3]) mit Erfolg einer chromatographischen Behandlung. Die beiden auf diese Weise getrennten Isomeren ergaben beim Wiederauflösen zu gleichen Teilen und Auskristallisierenlassen das Ausgangsmaterial zurück. Ein beträchtlicher Teil der Oxyde erleidet jedoch bei dieser Behandlung unter dem Einfluss des Aluminiumoxyds eine Aufspaltung zu 3β,5,6β-Trioxy-cholestan (XXXIX).

Die erwähnten, sowie einige andere analoge Verbindungen mit einer Sauerstoffbrücke zwischen den C-Atomen 5 und 6 sind schon nach verschiedenen Richtungen eingehend untersucht worden. So erhielt z. B. *Petrzilka*[3]) durch Hydrierung des α-Cholesterin-oxyds (II) 3β,5-Cholestan-diol (IXa) in annähernd quantitativer Ausbeute, während die katalytische Reduktion des entsprechenden β-Oxyds (I) viel weniger einheitlich verlief und neben 3β,6-Cholestan-diol (XIII) erhebliche Mengen Cholestanol und Cholestan lieferte.

Konfigurationsbeweis der Cholesterin-oxyde

Eine grosse Anzahl von Reaktionen wurde ausgeführt, um die sterische Lage der Sauerstoffbrücke in diesen Oxyden zu bestimmen. *Z. Hattori*[5]) beobachtete, dass α-Cholesterin-oxyd (II) bei der Behandlung mit Eisessig in das 3,6-Diacetat des 3β,5,6β-Cholestantriols (V) verwandelt wird. Das β-Oxyd (I) dagegen ergibt unter den gleichen Bedingungen 3β,5-Diacetoxy-6β-oxy-cholestan (X). Analog tritt bei der Behandlung mit Benzoylchlorid in Pyridin beim α-Oxyd das Halogen-Atom in 6-, beim β-Oxyd in 5-Stellung ein. Eine ähnliche Reaktion beobachtet man bei der Sprengung der Sauerstoffbrücke dieser Oxyde durch Anlagerung von Wasser.

---

[3]) *Th. Petrzilka*, Diss. E.T.H. 1943.
[4]) *W. Lang*, Diss. E. T. H. 1945.
[5]) C. *1940* I, 3809.

Beide Substanzen liefern in diesem Fall das gleiche 3β,5,6β-Cholestan-triol (XXXIX).

Aus allen diesen Reaktionen geht also deutlich hervor, dass die Sprengung der Sauerstoffbrücke im α-Oxyd stets zwischen dem Sauerstoffatom und dem Kohlenstoffatom 6, beim β-Oxyd dagegen zwischen dem Sauerstoffatom und dem Kohlenstoffatom 5 stattfindet.

Ferner ergibt sich daraus, dass bei der Sprengung der Brückenbindung an demjenigen C-Atom, das an der Aufspaltung beteiligt ist, eine Walden'sche Umkehrung eintritt.

Gestützt auf diese Beobachtungen und auf Grund von Bestimmungen der Verseifungsgeschwindigkeiten der acetylierten Ringaufspaltungs- und Hydrierungsprodukte gelangten *Plattner* und *Lang*[6]) zum Schluss, dass die O-Brücke des α-Cholesterin-oxyds (II) entgegengesetzte sterische Lage einnehme wie die Methyl-Gruppe am C-Atom 10 (3β-Oxy-5,6α-oxido-cholestan).

Von den beiden isomeren Oxyden ist die α-Form ohne Zweifel die wichtigere. Nach den Ergebnissen der Hydrierung können die α-Oxyde, wie schon erwähnt, in die 5-Oxy-derivate übergeführt werden[7])[8]). Diese 5-Oxy-derivate sind für die Untersuchung der natürlich vorkommenden 5-Oxy-steroide, wie z. B. des Strophantidins und des Periplogenins, von grosser Bedeutung. Anderseits spielen sie aber auch als Zwischenprodukte bei der Herstellung sonst schwierig zugänglicher Substanzen eine Rolle. Die 5-Oxy-derivate können z. B. zur Gewinnung von Epi-cholesterin (XXIV) dienen[9]); ferner sind sie für die Bereitung von D-Homo-testosteron[10]) von Wichtigkeit.

Die β-Oxyde dagegen sind als Ausgangsmaterialien für derartige Reaktionen wertlos, da es bis jetzt nicht gelungen ist, sie in 5-Oxy-Derivate überzuführen.

Da man bei der Oxydation des Cholesterins mit Persäuren ungefähr gleiche Mengen α- und β-Oxyd erhält, war es von grossem

---

[6]) Helv. *27*, 1872 (1944).

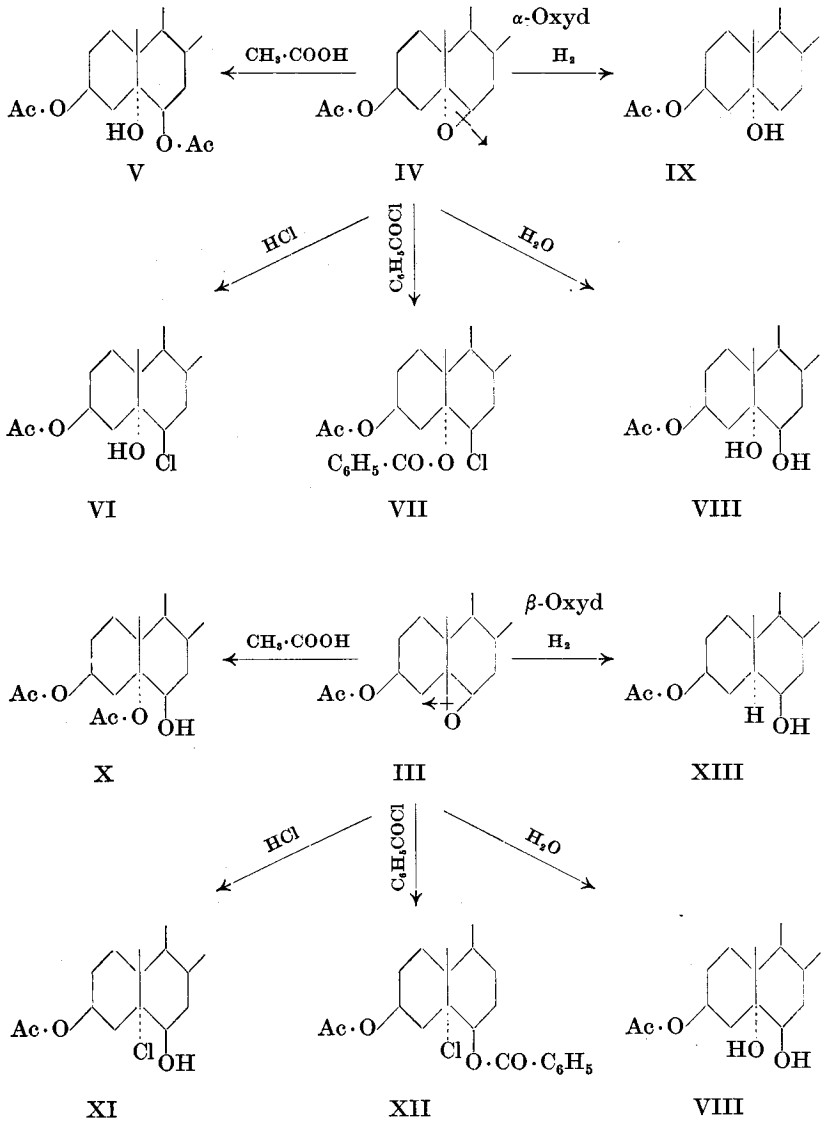
[7]) *Pl. A. Plattner, Th. Petrzilka* u. *W. Lang*, Helv. *27*, 513 (1944).

[8]) *L. Ruzicka* u. *A. Muhr*, Helv. *27*, 503 (1944).

[9]) Diese Arbeit, S. 23.

[10]) *M. Goldberg, J. Sicé, H. Robert* u. *Pl. A. Plattner*, Helv. *30*, 1441 (1947).

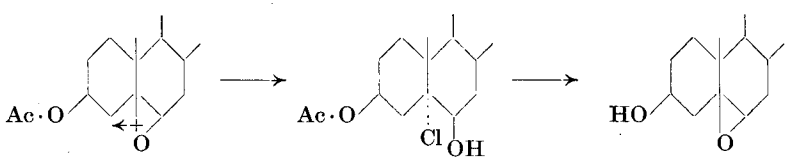
Interesse, eine Methode auszuarbeiten, welche die Verwandlung des β-Oxyds oder des schwer trennbaren Additionsproduktes von α- und β-Oxyd in die α-Form gestattet.



Das Problem der Umwandlung von β-Cholesterin-oxyd in α-Cholesterin-oxyd wurde schon von verschiedenen Autoren in Angriff genommen. *Lettré*[11]) sublimierte z. B. das 3,6-Dibenzoat des 3β,5,6β-Triols (XXXIX) im Hochvakuum bei 200—210° und erhielt dabei einen aus dem Benzoat des α-Cholesterin-oxyds bestehenden Rückstand, der bei der Verseifung in α-Cholesterin-oxyd überging. Das entsprechende 3,6-Diacetat lieferte bei der gleichen Behandlung in Gegenwart von Bariumcarbonat das Acetat des α-Cholesterin-oxyds. Allerdings fehlen Angaben über die Ausbeuten.

Eine andere Möglichkeit der Überführung von β-Oxyd in das α-Isomere ergibt sich aus folgenden Reaktionen:

Wie *Hattori*[12]) zeigen konnte, gibt das β-Oxyd des Cholesterylacetats (III) bei der Behandlung mit Salzsäure ein Chlorhydrin, dem die Konstitution des 3β-Acetoxy-5-chlor-6β-oxy-cholestans (XI) zukommt; am C-Atom, an dem Sprengung der O-Brücke stattfindet, tritt dabei Walden'sche Umkehrung ein. Bei der Einwirkung von Alkali auf dieses Chlorhydrin wird, wiederum unter Walden'scher Umkehrung, das β-Oxyd (I) zurückgebildet; die Acetat-Gruppe in 3 wird dabei gleichzeitig verseift.

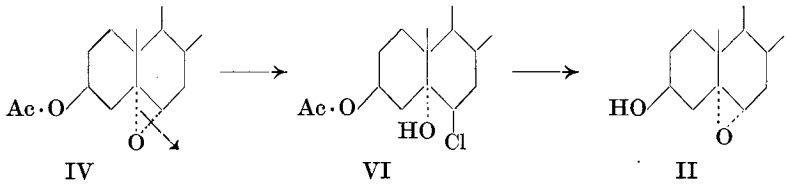


III XI I

Die Anwendung der gleichen Reaktionen auf das α-Oxyd führt wie schon gezeigt wurde, zum isomeren Chlorhydrin mit dem Halogenatom in 6-Stellung (VI). Auch hier tritt am C-Atom 6 Walden'sche Umkehrung ein, und mit Alkali erhält man unter gleichzeitiger Verseifung des Acetatrestes in 3-Stellung das α-Oxyd (II) zurück.

---

[11]) *Lettré* u. *Müller*, B. *70*, 1941.
[12]) C. A. *34*, 7294 (1940).



Aus diesen Reaktionen folgt: Wenn man die Hydroxyl-Gruppe des Triols (3β,5,6β-Trioxy-cholestan) (XXXIX) oder dessen Monoacetats (3β-Acetoxy-5,6β-dioxy-cholestan) (VIII) in Stellung 6 durch Halogen oder einen ähnlichen Rest ersetzt, müsste das Produkt in das α-Oxyd (II) übergeführt werden können.

Dieses Ziel konnte dadurch erreicht werden, dass man in obenstehendem Schema an Stelle des Halogens den Methansulfosäurerest einführte und das erhaltene Mesylat der Einwirkung von Alkali unterwarf.

Es ist schon lange bekannt, dass eine Verseifung von Mesyl- oder Tosyl-estern stets mit Walden'scher Umkehrung verbunden ist. Dies wurde zum erstenmal von *H. Phillips*[13]) beim Benzylmethyl-carbinol beobachtet und von *Kenyon, Phillips* und *Turley*[14]) eingehend studiert. Der Mesyl- sowie der Tosyl-rest haben die Neigung, sich vom C-Atom als Anionen abzuspalten, worauf Stabilisierung des Moleküls erfolgt, indem die Oxy-Gruppe an der der ursprünglichen Lage entgegengesetzten Seite unter Bildung des epimeren Alkohols eintritt.

Diese Reaktionen wurden sowohl am Cholesterin als auch am trans-Dehydro-androsteron ausgeführt. Als Ausgangsmaterial für diese Umwandlungen diente das Gemisch der Acetate von α- und β-Cholesterin-oxyd, wie man es aus den Mutterlaugen bei der Oxydation mit Persäuren nach Abfiltrieren der Hauptmenge des α-Oxyds erhält. Die Öffnung des Oxyd-Rings erfolgte vorerst nach der Methode von *Lang*[15]) durch Erhitzen mit einem Gemisch von Dioxan und Wasser auf 150—160° während 6 Tagen.

Trotz dem Einhalten gleicher Bedingungen erhielt man bei verschiedenen Versuchen stark schwankende Ausbeuten. Neben 3β-

[13]) Soc. *123*, 44 (1923).
[14]) Soc. *127*, 399 (1925).
[15]) *W. Lang*, Diss. E. T. H. 1945.

Acetoxy-5,6β-dioxy-cholestan (VIII), das sich mit Ausbeuten zwischen 10 und 60% bildete, enthielt das Reaktionsprodukt immer noch unverändertes Ausgangsmaterial, sowie durch Verseifung entstandenes 3β,5,6β-Cholestan-triol (XXXIX).

Es schien deshalb wünschenswert, zur Ausführung dieser Reaktion nach einer anderen Methode zu suchen. Nach *Ellis* und *Petrow*[16]) entsteht durch partielle Verseifung von Cholestan-3β,5,6β-triol-3,6-diacetat (V) Cholestan-3β,5,6β-triol-6-monoacetat. Demnach sollte auch die umgekehrte Reaktion, d. h. eine partielle Acetylierung des Cholestan-triols möglich sein, da die sekundäre Hydroxylgruppe am C-Atom 3 offenbar reaktionsfähiger ist als diejenige am C-Atom 6. Die tertiäre Alkohol-Gruppe an C_5 tritt unter den gewählten Versuchsbedingungen ohnehin nicht in Reaktion.

Zur Ausführung der partiellen Acetylierung wurde Cholestan-triol-(3β,5,6β) (XXXIX)[17]) in einem Gemisch von Eisessig und Xylol gekocht. Durch langsames Abdestillieren des Lösungsmittelgemisches erhielt man 50% 3β-Acetoxy-5,6β-dioxy-cholestan (VIII) neben wechselnden Mengen von unverändertem Ausgangsmaterial und von Diacetat.

Die besten Ausbeuten an 3β-Acetoxy-5,6β-dioxy-cholestan (VIII) wurden bei der Spaltung der Sauerstoffbrücke nach den Angaben von *Zelinsky* und *Ushakow*[18]) erreicht. Diese Autoren führen solche Reaktionen in Aceton bei Zimmertemperatur unter Zusatz von wenig verdünnter Schwefelsäure durch. Dabei entstand das 3-Monoacetat bei einmaliger Behandlung in 70-proz. Ausbeute. Der Rest liess sich durch eine weitere analoge Behandlung ebenfalls in das Monoacetat überführen, so dass die Gesamt-Ausbeute 90% betrug.

---

[16]) Soc. *1939*, 1078.

[17]) Das Trioxy-cholestan-(3β,5,6β) XXXIX seinerseits gewann man nach der Methode von *Pickard* und *Yates* (Soc. *1908*, 1678) durch mehrstündiges Kochen von Cholesterin-acetat in Eisessig, der einen Zusatz von überschüssigem 30-proz. Wasserstoffsuperoxyd enthielt. Das 3β-Acetoxy-5,6β-dioxy-cholestan (VIII), welches sich bei dieser Reaktion z. Teil ebenfalls bildet, wurde durch Auskristallisieren oder mittels Chromatographie abgetrennt und das 3,6-Diacetoxy-5-oxy-cholestan (VI) zum Triol verseift. Verschiedene Varianten zur Erzielung einer grösseren Ausbeute an Monoacetat waren erfolglos.

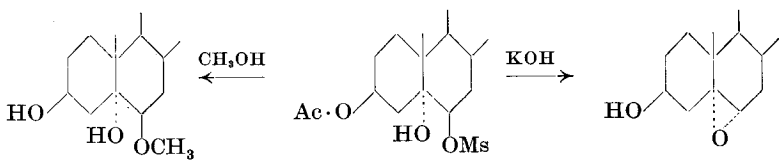
[18]) Bl. [4] *1937*, 1394.

Wie schon erwähnt, bildete dieses Mono-acetat das Ausgangsmaterial zur Darstellung des Cholesterin-α-oxyds.

Zur Herstellung von 3β-Acetoxy-5-oxy-6β-mesyloxy-cholestan (XIV) wurde das 3β-Acetoxy-5,6β-dioxy-cholestan (VIII) mit Methansulfosäurechlorid in Gegenwart von Pyridin umgesetzt. Schon bei 0° trat unter Erwärmung die Reaktion ein. Das Mesylat bildete sich in guter Ausbeute. Es kristallisiert aus verschiedenen Lösungsmitteln in farblosen Schuppen, welche sich am Licht und unter der Einwirkung des Luftsauerstoffes langsam zersetzen.

Ganz anders war das Verhalten gegenüber p-Toluolsulfosäurechlorid. Die Reaktion mit diesem Reagens gelang trotz Variieren der Temperatur und der übrigen Versuchsbedingungen nicht; in allen Fällen wurde ausschliesslich unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewonnen.

Bei der Verseifung des Mesylats mit 5-proz. methylalkoholischer Kalilauge erhielt man, wie zu erwarten war, α-Cholesterin-oxyd (II) unter Umkehrung der sterischen Konfiguration am C-Atom 6 (Ausbeute 80%). Durch diese Umwandlung war also das Ziel, nämlich die Überführung von Cholesterin-β-oxyd in Cholesterin-α-oxyd, erreicht worden.



XV XIV II

Im Verlauf der letzteren Operation wurde noch eine Substanz isoliert, die nach Umkristallisieren aus einem Gemisch von Äther und Petroläther bei 182—183° schmolz. Sie war schwefelfrei, gab eine negative Tetranitromethanprobe, und die Analyse stimmte annähernd auf ein Cholestan-triol.

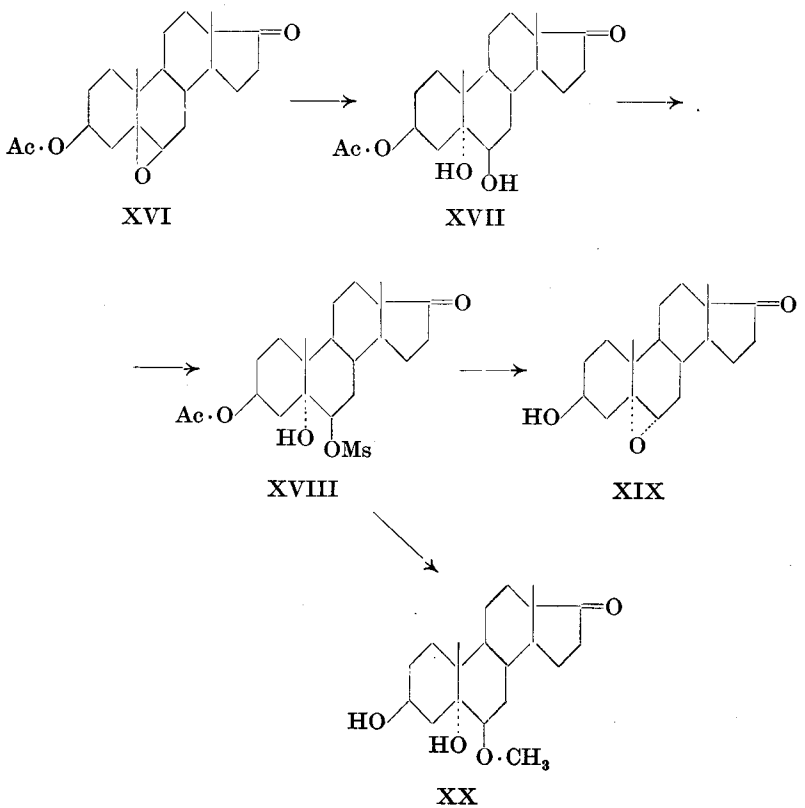
Bei längerer Einwirkung von Methanol auf das Mesylat bildet sich ein bei 150—151° schmelzender Methyl-äther (XV). Diese Reaktion bestätigt eine von *W. Stoll*[19]) bei anderen Steroid-Mesylaten

[19]) Z. Phys. Chem. *207*, 147 (1932).

gemachte Beobachtung. Die Verbindung verbraucht kein Alkali, und die Methoxylbestimmung nach *Zeisel* zeigt die Anwesenheit einer OCH_3-Gruppe an. Es dürfte sich somit aller Wahrscheinlichkeit nach um das 3β,5-Dioxy-6β-methoxy-cholestan (XV) handeln.

Überführung des β-Oxyds des trans-Dehydro-androsteron-acetats in das α-Oxyd

Die gleiche Reaktionsfolge wurde auch mit dem Gemisch der beiden Oxyde des trans-Dehydro-androsteron-acetats ausgeführt. Die Öffnung der Sauerstoffbrücke erfolgte nach der Methode von *Zelinsky* und *Ushakow*, und man erhielt das erwartete 3β-Acetoxy-5,6β-dioxy-androstan-17-on (XVII), welches bei 230—231° schmolz.



Bei der Einwirkung von Methansulfochlorid entstand aus dieser Verbindung das entsprechende 3β-Acetoxy-5-oxy-6β-mesyloxy-androstan-17-on (XVIII). Die Behandlung des Mesylats mit kochender methylalkoholischer Kalilauge bewirkte auch hier Walden'sche Umkehrung, und es wurde eine Substanz erhalten, welche nach Umkristallisieren aus Essigester bei 227—228° schmolz und in der Mischprobe mit einem authentischen Präparat von trans-Dehydro-androsteron-α-oxyd (XIX) keine Erniedrigung des Schmelzpunktes zeigte, ähnlich wie es oben für das entsprechende Cholesterin-Derivat beschrieben wurde.

Durch längeres Kochen mit Methanol wurde das 3β,5-Dioxy-6β-methoxy-androstan-17-on (XX) erhalten.

II. Untersuchungen an den Oxyden des Epi-cholesterins

Die Oxyde des Cholesterins sind, wie im ersten Teil dieser Arbeit beschrieben wurde, von verschiedenen Autoren eingehend untersucht worden[20–25]), und ihre Konfiguration ist vollständig aufgeklärt. Dagegen sind die entsprechenden Derivate des Epi-cholesterins noch unbekannt. Das Epi-cholesterin (XXIV) unterscheidet sich vom Cholesterin nur durch die sterische Lage der sekundären Alkohol-Gruppe am C-Atom 3; diese Gruppe besitzt im letzteren Falle α-Lage, d. h. sie befindet sich in trans-Stellung zu der als Bezugspunkt gewählten Methylgruppe am C-Atom 10.

Das zuerst von *Ruzicka*[26]) im Jahre 1936 beschriebene Epi-cholesterin ist schwierig in grösseren Mengen herzustellen. Es war deshalb nötig, ein Verfahren auszuarbeiten, das die Herstellung dieses Produktes mit besseren und weniger schwankenden Ausbeuten als bisher ermöglichen sollte.

---

[20]) *A. Windaus*, B. *48*, 1064 (1915).
[21]) *L. Ruzicka* u. *W. Bosshard*, Helv. *20*, 244 (1937).
[22]) *Th. Petrzilka*, Diss. E. T. H. 1943.
[23]) *W. Lang*, Diss. E. T. H. 1946.
[24]) *R. Baxter* u. *F. Spring*, Soc. *1943*, 613.
[25]) *Z. Hattori*, J. Pharm. Soc. Japan *60*, 125.
[26]) *L. Ruzicka* u. *M. Goldberg*, Helv. *19*, 1407 (1936).

Bisherige Methoden zur Herstellung von Epi-cholesterin

Nachstehend seien vorerst die bisher bekannten Methoden zur Darstellung des Epi-cholesterins erwähnt.

Ruzicka und *Goldberg*[26]) erhielten bei der katalytischen Reduktion des Δ^5-Cholesten-3-ons mit Raney-Nickel ein Gemisch von Cholesterin und Epi-cholesterin, in welchem das letztere vorherrschte. *R. E. Marker* und Mitarbeiter [27]) dagegen benützten das 7-Keto-cholesteryl-chlorid als Ausgangsmaterial. Durch Behandlung mit Kaliumacetat wurde das Halogenatom durch den Acetatrest ersetzt. Darauffolgende Reduktion der Ketogruppe an C_7 nach *Wolff-Kishner* und Verseifung lieferte in geringer Ausbeute das gewünschte, mit etwas Cholesterin verunreinigte Epi-cholesterin.

Eine weitere Methode zur Darstellung des Epi-cholesterins wurde von *R. E. Marker* angegeben [28]). Aus Cholesteryl-chlorid wurde die entsprechende Grignard'sche Verbindung dargestellt und mit Sauerstoff umgesetzt. Das Epi-cholesterin enthaltende Reaktionsprodukt wurde hierauf acetyliert, das Acetat mehrmals umkristallisiert, darauf ins Benzoat verwandelt und dieses ebenfalls umkristallisiert. Auf diese Weise erhielt man das gewünschte Produkt in reinem Zustand.

Eine einfache Arbeitsmethode, welche von Cholesterin durch 48-stündiges Erwärmen mit Aluminium-isopropylat in 10-proz. Ausbeute zu Epi-cholesterin führte, wandte *J. Barnett*[29]) an.

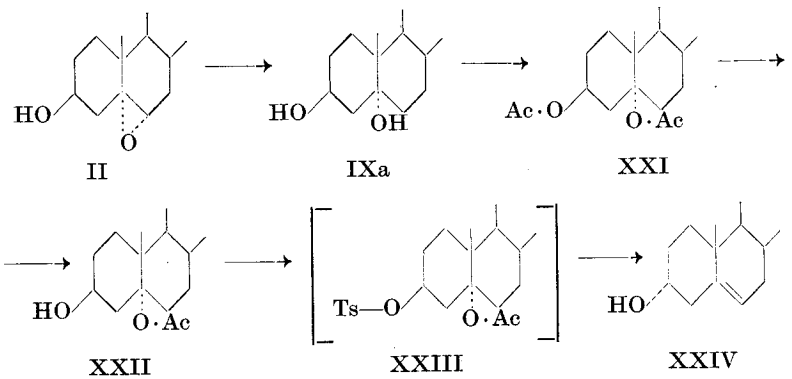
Nach den bisher beschriebenen Methoden erhält man im allgemeinen ein Gemisch von Cholesterin und Epi-cholesterin. Jedesmal müssen dann die beiden Isomeren getrennt werden. Beim Arbeiten mit kleinen Mengen bedient man sich hierzu des Digitonins, welches mit Cholesterin ein schwer lösliches Additionsprodukt bildet. Für die Bereitung grösserer Mengen ist dieses Verfahren jedoch zu umständlich und zu teuer.

Plattner und *Lang*[30]) beschreiben eine zweckmässigere Methode, nach der man ausschliesslich Epi-cholesterin gewinnt und die um-

---

[27]) Am. Soc. *58*, 481, 1948 (1936).
[28]) Am. Soc. *59*, 619 (1937).
[29]) Soc. *1940*, 1390.
[30]) Helv. *27*, 1872 (1944).

ständliche Trennung der beiden Isomeren somit vermeidet. Diese Autoren erhielten aus 3β-Oxy-5-acetoxy-cholestan (XXII) durch Tosylierung und Verseifung Epi-cholesterin in guter Ausbeute. Zum Ausgangsmaterial führte folgender Weg: α-Cholesterin-oxyd (II), das man aus Cholesterin durch Oxydation mit Persäuren erhält, liefert bei der katalytischen Hydrierung praktisch quantitativ Cholestan-3β,5-diol (IXa). Aus letzterem gewinnt man bei energischer Acetylierung mit Acetylchlorid in Gegenwart von Dimethylanilin das entsprechende 3β,5-Diacetat (XXI), welches bei der partiellen Verseifung in einer Ausbeute von ca. 50% 3β-Oxy-5-acetoxy-cholestan (XXII) ergibt. Durch Umsetzen der freien Alkohol-Gruppe an C_3 mit Toluolsulfosäurechlorid und nachfolgende Verseifung des entstandenen Tosylats (XXIII) erhält man das Epi-cholesterin (XXIV).

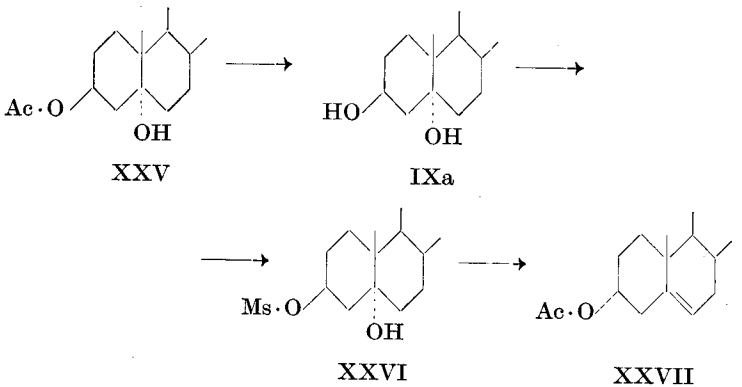


Da sich aber das 3β-Oxy-5-acetoxy-cholestan (XXII) nur auf kompliziertem Wege und mit relativ schlechten Ausbeuten herstellen lässt, erwies es sich als notwendig, ein leichter zugängliches Ausgangsmaterial für die weitere Umwandlung zu verwenden. Dies müsste allerdings eine Änderung der Reaktionsfolge mit sich ziehen.

Eine neue Methode zur Herstellung von Epi-cholesterin

Zu diesem Zwecke wurde 3β-Acetoxy-5,6α-oxido-cholestan (IV) mit Platin in Eisessig hydriert und das erhaltene 3β-Acetoxy-5-oxy-cholestan (XXV) zum 3β,5-Cholestan-diol (IX) verseift. Verschie-

dene Versuche, aus dieser Substanz das entsprechende Tosylat herzustellen, führten in nur geringer Ausbeute zu einem trotz allen Bemühungen amorph bleibenden Produkt. Wurde dagegen statt Toluolsulfosäurechlorid das Chlorid der Methansulfosäure verwendet, so erhielt man in guter Ausbeute eine in farblosen Blättchen vom Smp. 110° kristallisierende Substanz, welcher die Konstitution des 3β-Mesyloxy-5-oxy-cholestans (XXVI) zukommen mußte.



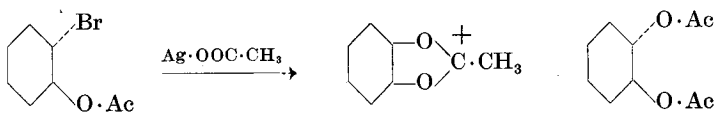
Es ist nämlich bekannt, daß die OH-Gruppe in Stellung 5 reaktionsträge ist. Diese Tatsache wird zum Beispiel durch die Schwierigkeit illustriert, aus Cholestan-3β-,5-diol (IXa) das 3β,5-Diacetoxycholestan (XXI) zu erhalten. Die gewöhnliche Acetylierungsmethode (Acetanhydrid, Pyridin, Zimmertemperatur) liefert nur das 3β-Monoacetat (XXV).

Die alkalische Verseifung des 3β-Mesyloxy-5-oxy-cholestans (XXVI) liefert Epi-cholesterin (XXIV). Die Ausbeute ist jedoch sehr gering und übersteigt in der Regel nicht 10—20%. Unterwirft man aber das 3β-Mesyloxy-5-oxy-cholestan (XXVI) der Acetylierung unter den gleichen energischen Bedingungen, welche *Plattner* und *Lang* zur Darstellung des Diacetyl-derivates anwandten, so gewinnt man Epi-cholesteryl-acetat (XXVII) in annähernd 90-proz. Ausbeute.

Dieser Reaktionsmechanismus kann in ähnlicher Weise erklärt werden, wie *Balfe* und *Kenyon*[31]) dies am 1-Brom-2-acetoxy-cyclo-

[31]) Ann. Rep. *39*, 122 (1942).

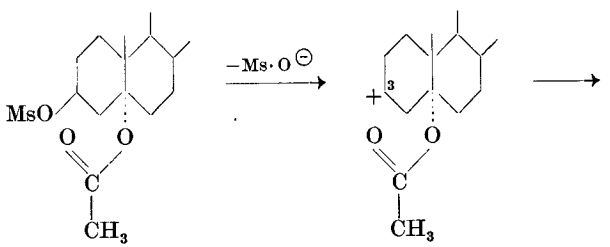
hexan (XXVIII) versucht hatten. Bei der Einwirkung von Silberacetat auf eine trans-α-Bromverbindung wird ein bicyclisches Zwischenprodukt (XXIX), angenommen, das sich nur unter Annahme einer Walden'schen Umkehrung und der Wanderung eines Protons erklären läßt. Bei der Sprengung des Fünfrings wird unter erneuter Walden'scher Umkehrung ein Acetatrest eingeführt, der wiederum trans-Konfiguration besitzt.



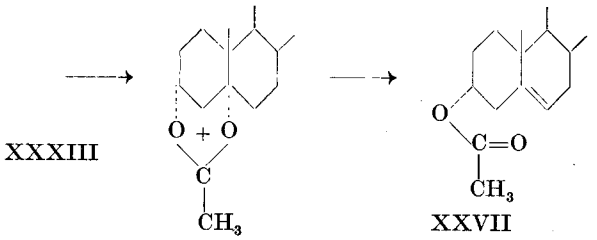
XXVIII XXIX XXX

In Analogie zu diesem Beispiel läßt sich unsere Reaktion nach folgendem Schema erklären:

Durch Acetylieren des 3β-Mesyloxy-5-oxy-cholestans (XXVI) unter den erwähnten energischen Bedingungen bildet sich zuerst das 3β-Mesyloxy-5-acetoxy-cholestan (XXXI). Aus dieser Verbindung wird unter dem Einfluß des Dimethylanilins und der erhöhten Temperatur das Mesyl-Radikal am Kohlenstoff-Atom 3 aus dem Molekülverband abgespalten und tritt als Anion auf. Die vierte Valenz des C Atoms 3 wird hierauf mit dem O-Atom der Acetyl-Gruppe C_5 abgesättigt. Auf diese Weise bildet sich ein unbeständiger heterocyclischer 6-Ring (XXXIII), für welchen nur α-Stellung (trans-Lage in bezug auf die Methyl-Gruppe an C_{10}) in Frage kommt.



XXXI XXXII



Dieses Gebilde hat das Bestreben, sich zu stabilisieren. Der Ring entreißt dem C-Atom 5 zwei Elektronen, die an das O-Atom treten. Auf diese Weise wird der heterocyclische Ring gesprengt, und an C_3 bildet sich das Acetat, welches in bezug auf die Methyl-Gruppe an C_{10} trans-Stellung besitzt. Zur Stabilisierung des immer noch positiv geladenen Moleküls wird jetzt ein Proton vom C-Atom 6 abgestoßen, und zwischen C_5 und C_6 bildet sich eine Doppelbindung aus.

Die Bildung des $\Delta^{3,5}$-Cholestadiens, welche diese Reaktion stets mit zwischen 5 und 10% liegenden Ausbeuten begleitet, ließe sich mit Hilfe eines ähnlichen Reaktionsmechanismus erklären. Die Bildung der Doppelbindung zwischen C_5 und C_6 bewirkt infolge Resonanzwirkung Aktivierung des C-Atoms in α-Stellung (C_4). Hier findet Abspaltung eines Protons statt. Um das Gleichgewicht wieder herzustellen, tritt das Acetyl-Radikal aus dem Molekülverband als Ion unter gleichzeitiger Bildung des Diens aus.

Die Darstellung des Epi-cholesterins durch alkalische Verseifung des 3β-Mesyloxy-5-oxy-cholestans ergibt dagegen, wie schon erwähnt, nur sehr geringe Ausbeuten an Epi-cholesterin (10—20%)- Daneben bilden sich größere Mengen schmieriger Substanzen.

Da wir die niedrige Ausbeute den milden Reaktionsbedingungen (tiefe Temperatur, kurze Einwirkungsdauer) zuschreiben zu müssen glaubten, wurden vorerst Versuche mit längerer Einwirkungsdauer (3—4 Stunden) und hernach solche unter Anwendung höher siedender Lösungsmittel wie Äthyl- und Propylalkohol ausgeführt. Dabei konnte die Ausbeute nicht erhöht werden. Ebenso wurde versucht, die Reaktion unter Anwendung der stöchiometrischen Menge Alkali in Methanol, zuerst bei Zimmertemperatur und darauf bei Siedetemperatur des Lösungsmittels auszuführen. Bei den letzteren

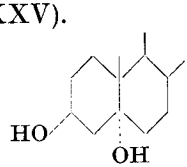
Versuchen gewann man praktisch quantitativ das unveränderte Ausgangsmaterial zurück. Es wurde auch untersucht, ob sich die Verseifung des Mesylrestes statt mit Alkali mit Mineralsäuren durchführen lasse. Zu diesem Zweck wurde die Substanz in einem Gemisch von Dioxan und Wasser gelöst und eine Spur Schwefelsäure zugesetzt.

3α,5-*Dioxy-cholestan*

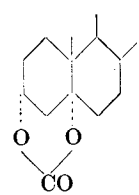
Nach mehrstündigem Kochen konnte in kleiner Ausbeute eine Substanz vom Smp. 198—199° gewonnen werden, die als 3α,5-Cholestan-diol (XXXIV) identifiziert wurde. In diesem Fall kann die Reaktion so erklärt werden, daß Walden'sche Umkehrung an C_3 eintritt, ohne daß die Alkohol-Gruppe an C_5 an der Reaktion teilnimmt.

Aus diesem Diol, das von *W. Lang* durch Hydrierung mit Raney-Nickel in Äther aus 3-Keto-5-oxy-cholestan erhalten wurde, konnte durch Oxydation mit Chromsäure und nachfolgende Wasserabspaltung das Δ^4-Cholestenon-(3) erhalten werden. Wie *W. Lang*[32]) festgestellt hat, liefert das 3α,5-Diol (XXXIV) auch bei energischer Acetylierung nur ein 3-Mono-acetat, im Gegensatz zum 3β,5-Diol (IX), das unter den gleichen Bedingungen ein Diacetat bildet.

Ist die Formulierung des neuen Diols als 3α,5-Dioxy-cholestan (XXXIV) richtig, so müsste es möglich sein, mittels Phosgen zwischen den Hydroxylgruppen an C_3 und C_5 einen Ringschluss zu erzielen. Tatsächlich lieferte eine Lösung des Diols in trockenem Chloroform mit überschüssigem Phosgen und wenig Pyridin ein Carbonat (XXXV).



XXXIV



XXXV

Dieses ist gegen Säuren und Alkalien ziemlich beständig. Bei Behandlung mit 10-proz. Salzsäure bei Zimmertemperatur, sowie

[32]) *W. Lang*, Diss. E. T. H. 1946.

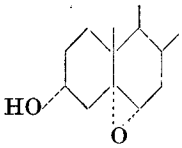
bei längerem Kochen mit methanolischer Lauge blieb die Substanz unverändert. Erst beim Kochen mit methanolischer Salzsäure bildete sich aus dem Carbonat unter Abspaltung von CO_2 $\Delta^{3,5}$-Cholestadien. Verseifung zum früheren 3α,5-Dioxy-cholestan (XXXIV) trat erst beim Erhitzen mit methylalkoholischer Kalilauge auf 110° im Einschlussrohr ein.

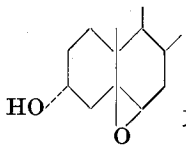
Die Bildung des Carbonats (XXXV) aus 3α,5-Cholestan-diol (XXXIV) bildet das letzte Stück der Beweisführung über die Konfiguration der α- und β-Oxyde des Cholesterins.

Es wurden auch Acetylierungsversuche an Cholesteryl- und Cholestanyl-mesylat unternommen — die letztere der beiden genannten Substanzen ist in der Literatur noch nicht beschrieben — indem man hoffte, an C_3 eine Walden'sche Umkehrung bewerkstelligen zu können und auf diese Weise zum Acetat des Epi-cholesterins bzw. des Epi-cholestanols zu gelangen. Diese Versuche, welche unter den gleichen Bedingungen ausgeführt wurden, bei denen aus 3β-Mesyloxy-5-oxy-cholestan (XXVI) in sehr guter Ausbeute Epi-cholesterin erhalten worden war, lieferten neben sehr geringen Mengen öliger Reaktionsprodukte zum grössten Teil wieder unverändertes Ausgangsmaterial. Dieser Reaktionsverlauf und die Tatsache, dass sich kein Epi-cholesterin-Derivat bildet, stützen die früher ausgesprochene Hypothese über die Bildung dieser Verbindung. Damit die Reaktion in der gewünschten Richtung verlaufe, scheint in der Tat die Anwesenheit einer Alkohol-Gruppe an C_5 unerlässlich. Ferner ist es zur Erzielung einer guten Ausbeute an Epi-Derivat nötig, dieses Hydroxyl zum 5-Acetoxy-produkt zu acetylieren, welches darauf einen heterocyclischen Ring zu bilden vermag; dieser ermöglicht die Wanderung des Acetyl-Radikals von C_5 zu C_3.

Herstellung der Epi-cholesterin-oxyde

Die Oxyde des Epi-cholesterins unterscheiden sich von den entsprechenden Oxyden des Cholesterins lediglich durch die Stellung der Alkohol-Gruppe an C_3. Auch hier sind zwei Isomere möglich, je nachdem die Sauerstoffbrücke α- (XXXVI) oder β-Lage (XXXVII) besitzt.

XXXVI 



XXXVII

Die Darstellung der Epi-cholesterin-oxyde wurde nach den in der Literatur beschriebenen Methoden ausgeführt, zuerst aus Epicholesteryl-acetat (XXVII) mit Perbenzoesäure und später aus freiem Epi-cholesterin (XXIV) mit Phthalmonopersäure. Die Titration der bei 48-stündiger Reaktionszeit bei 0° verbrauchten Menge Persäure ergab im Falle der Benzopersäure einen Wert von 1,1 Mol, mit Phthalmonopersäure einen solchen von 0,87 Mol.

Im ersten Fall erhielt man ein farbloses Öl, das vorläufig nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Auch bei der chromatographischen Trennung gelangte man nicht zu kristallisierten Produkten.

Dagegen gewann man bei der Oxydation des Epi-cholesterins (XXIV) mit Phthalmonopersäure direkt ein Produkt vom Smp. 129—130° und einem optischen Drehungsvermögen $[\alpha]_D = -43°$. Da man in Analogie zu den Cholesterin-oxyden annehmen konnte, dass in diesem Präparat die beiden möglichen Isomeren vorliegen könnten, wurde versucht, diese durch fraktionierte Kristallisation zu trennen. Während es aber bei den Cholesterin-oxyden leicht gelingt, einen grossen Teil des α-Derivates aus dem Gemisch der beiden Isomeren abzutrennen, konnten hier keine deutlich verschiedenen Fraktionen erhalten werden; vielmehr liess sich nur ein Präparat mit einem konstant zwischen 127 und 130° liegenden Schmelzpunkt gewinnen. Durch chromatographische Trennung gelang es jedoch, drei verschiedene Fraktionen mit folgenden Eigenschaften zu eluieren: 1. Smp. 121—121,5°, $[\alpha]_D^{21} = -58°$; 2. Smp. 131—132°, $[\alpha]_D^{21} = -35°$; 3. Smp. 165—167°, $[\alpha]_D^{21} = -1{,}8°$. Die beiden bei 121 bzw. 165° schmelzenden Präparate änderten den Schmelzpunkt bei weiterem Umkristallisieren oder Chromatographieren nicht mehr und dürfen deshalb wohl als einheitlich betrachtet werden. Die Differenz ihrer spezifischen Drehungen stimmt mit derjenigen überein, die bei den Cholesterin-oxyden beobachtet worden war. Das Produkt vom Smp. 131—132° erwies sich als ein Gemisch

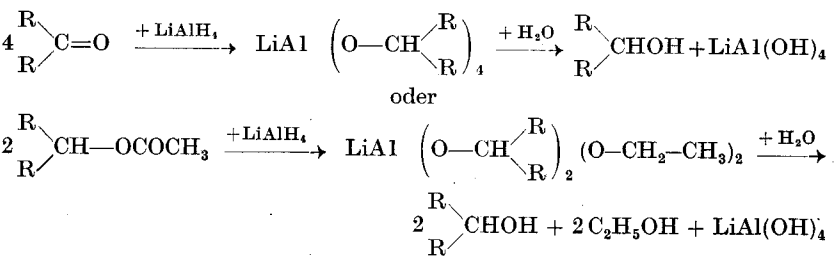
der beiden Isomeren. Durch weiteres Chromatographieren liessen sich daraus noch erhebliche Mengen der bei 121 bzw. 165° schmelzenden Fraktionen abtrennen.

Konfigurationsbeweis der Oxido-Brücke

Darauf wurde versucht, die Lage der Sauerstoffbrücke zwischen den Kohlenstoff-Atomen 5 und 6 zu bestimmen, um den beiden Substanzen die α- bzw. β-Konfiguration zuschreiben zu können. Aus den früher in unserem Laboratorium ausgeführten Arbeiten geht hervor, dass sich die Lage der Sauerstoffbrücke am einfachsten und sichersten durch Hydrierung in Gegenwart von Platin bestimmen lässt. Aus α-Cholesterin-oxyd (II) erhält man auf diese Weise fast quantitativ 3β,5-Dioxy-cholestan (IXa).

Durch Hydrieren der Verbindung vom Smp. 121° in Gegenwart von Platin erhielt man in ca. 60-proz. Ausbeute das schon bekannte 3α,5α-Cholestan-diol[33]) (XXXIV), welches durch Analyse, Drehvermögen und Mischprobe identifiziert wurde.

Die Epi-cholesterin-oxyde wurden auch der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid unterworfen[34])[35]). Dieses Reagens, welches erst kürzlich entdeckt wurde und aus Lithiumhydrid und Aluminiumchlorid hergestellt wird, ist ätherlöslich und reagiert ähnlich wie das Grignard'sche Reagens. Es bildet sich primär eine Additionsverbindung, die mit Wasser unter Bildung eines Alkohols und Lithiumaluminiumhydroxyd zersetzt wird. Wie beim Grignard'schen-Reagens tritt Reaktion u. a. mit Aldehyden, Ketonen, Estern, Säurechloriden und Anhydriden ein.



[33]) *Pl. A. Plattner, A. Fürst, F. Koller* u. *W. Lang*, Helv. *31*, 1455 (1948).
[34]) *Pl. A. Plattner, H. Heusser, A. B. Kulkarni*, Helv. *31*, 1885 (1948).
[35]) *Pl. A. Plattner, H. Heusser, M. Feurer*, Helv. *31*, 2210 (1948).

Diese Reduktionsmethode besitzt gegenüber der katalytischen Hydrierung den Vorteil, dass die Reaktion bei der Alkoholstufe stehen bleibt. In unserem Falle war die Ausbeute an 3α,5-Cholestan-diol (XXXIV) nicht höher als nach der katalytischen Methode (ca. 60%); der Rest (40%) bestand aus unverändertem Ausgangsmaterial, während bei der katalytischen Hydrierung eine entsprechende Menge Material über die Alkoholstufe hinaus reduziert wurde.

Bei den analogen Hydrierungen des α-Cholesterin-oxyds (II) entsteht das 3β,5-Cholestan-diol (IXa). Da das Epi-cholesterin-oxyd vom Smp. 121° das 3α,5-Cholestan-diol (XXXIV) liefert, ist für dieses Oxyd die Konfiguration eines 3α-Oxy-5,6α-oxido-cholestans (Epi-cholesterin-α-oxyd) (XXXVI) sichergestellt. Zugunsten dieser Annahme spricht auch der Umstand, dass das Epi-cholesterin-α-oxyd sterisch mehr gehindert ist als das β-Isomere und sich deshalb bei der chromatographischen Trennung leichter eluieren lässt. Diese Substanz wird nämlich bereits mit einem Gemisch von Petroläther-Benzol 4 : 1 ausgewaschen, während zur Gewinnung des Epi-cholesterin-β-oxyds (XXXVII) Eluieren mit Äther nötig ist.

Für die Richtigkeit dieser Annahme spricht auch der Vergleich des optischen Drehvermögens der Cholesterin- und der Epi-cholesterin-oxyde.

Substanz	Smp.	$[\alpha]_D$
Cholesterin-α-oxyd	142°	− 46°
Epi-cholesterin-α-oxyd	121°	− 58°
Cholesterin-(α + β)-oxyd	112°	− 23°
Epi-cholesterin-(α + β)-oxyd	130°	− 35°
Cholesterin-β-oxyd	132°	+ 10°
Epi-cholesterin-β-oxyd	165°	− 1,8°

Obenstehende Tabelle zeigt, dass die Differenz der spezifischen Drehungen zwischen den Oxyden der beiden Verbindungen in beiden Fällen ungefähr gleich gross ist. Für die Cholesterin-oxyde ergibt sich nämlich eine Verschiebung von 56° (von —46° für das α-Oxyd zu + 10° für das β-Oxyd). Die Verschiebung des Drehungswertes bei den Oxyden des Epi-cholesterins ist gleich gross.

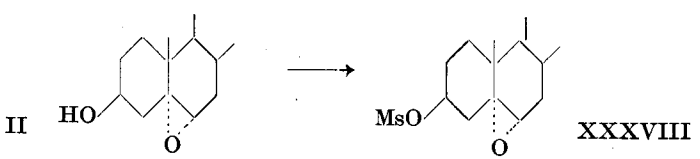
Die Hydrierung des Epi-cholesterin-oxyds vom Smp. 165° nahm einen ähnlichen Verlauf wie diejenige des β-Cholesterin-oxyds. Bei Ausführung der Operation in Eisessig-Lösung und unter Verwendung von Platin als Katalysator betrug die Wasserstoffaufnahme nach kurzer Zeit das Doppelte der berechneten Menge. Das Reaktionsprodukt war ein farbloses, nicht kristallisierbares Öl. Beim Chromatographieren gewann man eine kleine Menge Epi-cholestanol vom Smp. 183—184°, das durch Mischprobe identifiziert wurde. Die anderen Fraktionen bestanden aus öligen Produkten.

Die Hydrierung der gleichen Substanz mit Lithiumaluminiumhydrid ergab keine besseren Resultate. Auch hier wurde Epi-cholestanol vom Smp. 183—184° erhalten; daneben bildeten sich ebenfalls Produkte, die nicht zum Kristallisieren gebracht werden konnten. Das unbekannte 3α,6β-Cholestan-diol, welches sich bei dieser Reaktion hätte bilden müssen, konnte vorläufig nicht isoliert werden. Sehr wahrscheinlich bestehen die bei dieser Operation erhaltenen öligen Produkte grossenteils aus dieser bisher unbekannten Verbindung.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die Oxydation des Epicholesterins zu einem Gemisch beider Oxyde (im Verhältnis ca. 1 : 1) führt. Nachdem dem Oxyd vom Schmelzpunkt 121° auf Grund der Hydrierungen die Konfiguration eines 3α-Oxy-5,6α-oxido-cholestans (XXXVI) zukommt, muss im anderen Oxyd (Smp. 165—167°) das 3α-Oxy-5,6β-oxido-koprostan (XXXVII) vorliegen.

Weitere Versuche zur Herstellung von Epi-cholesterin-α-oxyd

Wir hatten auch daran gedacht, das α-Cholesterin-oxyd direkt in das entsprechende Oxyd des Epi-cholesterins überzuführen. Zu diesem Zwecke liess man Methansulfosäurechlorid auf α-Cholesterin-oxyd (II) einwirken, wobei sich in guter Ausbeutung das erwartete 3β-Mesyloxy-5,6α-oxido-cholestan (XXXVIII) in Form glänzender Blättchen vom Smp. 153° und $[\alpha]_D^{20} = -35{,}5°$ bildete.

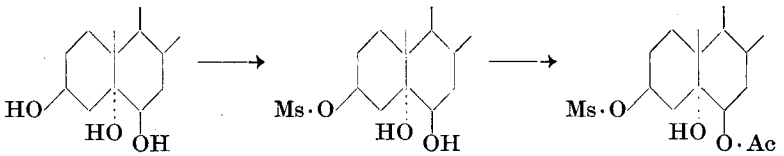


Diese Substanz zersetzt sich langsam und wird dabei braun. Durch Verseifen des Mesylats mit 10-proz. methanolischer Kalilauge hoffte man, eine Walden'sche Umkehrung am C-Atom 3 zu bewirken und dadurch zum Epi-cholesterin-oxyd zu gelangen. Nach zweistündigem Kochen erhielt man jedoch neben geringen Mengen öliger Substanzen zum grössten Teil unverändertes Ausgangsmaterial zurück. Länger andauernde Behandlung lieferte ebenfalls nicht das gewünschte α-Oxyd des Epi-cholesterins, sondern nur einen grösseren Anteil an schmierigem Reaktionsprodukt, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Es wurden auch noch Versuche in einer anderen Richtung angestellt. Aus bereits früher gemachten Erfahrungen geht hervor, dass durch Einwirken von Methansulfochlorid auf 3β-Acetoxy-5,6β-dioxy-cholestan (VIII) in guter Ausbeute 3β-Acetoxy-5-oxy-6β-mesyloxy-cholestan (XIV) entsteht, welches leicht in das Cholesterin-α-oxyd (II) übergeführt werden kann. Ferner reagiert das erwähnte Reagens ebenfalls leicht mit der Alkohol-Gruppe an C_3. Deshalb wollten wir ausgehend vom 3β,5,6β-Trioxy-cholestan (XXXIX) das 3β-6β-Dimesyloxy-5-oxy-cholestan darstellen. Wir dachten, dass bei der Verseifung doppelte Walden'sche Umkehrung eintreten würde, einerseits an C_3 unter Bildung des Epi-Derivates, anderseits an C_6 unter Bildung des α-Oxydes. Beim Mesylieren wurde jedoch eine Substanz vom Smp. 143,5° und $[\alpha]_D = -2{,}8°$ erhalten, welche auf Grund der Analyse nur einen Methansulfosäure-Rest enthielt. Da von den drei alkoholischen Gruppen die tertiäre an C_5 am schwersten reagiert, so konnte man annehmen, dass beim Monomesyl-Derivat entweder das 3β-Mesyloxy-5,6β-dioxy-cholestan (XL) oder das 3β,5-Dioxy-6β-mesyloxy-cholestan vorliegt. Man musste also bestimmen, welches der beiden Isomeren sich gebildet hatte. Zu diesem Zwecke wurde eine Acetylierung unter milden Bedingungen ausgeführt. Die dabei erhaltene Substanz vom Smp. 157° und $[\alpha]_D^{22} = -28{,}6°$ war vom bekannten 3β-Acetoxy-5-oxy-6β-mesyloxy-cholestan (XIV) (Smp. 138°, $[\alpha]_D = -35{,}7°$)[36]) deutlich verschieden. Daraus muss man schliessen, dass das 3β-Mesyloxy-5-oxy-6β-acetoxy-cholestan (XLI) vorliegt,

[36]) Vgl. S. 17 dieser Arbeit.

d. h. der Mesyl-Rest der Substanz vom Smp. 157° und $[\alpha]_D = -28{,}6°$ sitzt am C-Atom 3.



XXXIX XL XLI

Bei zweistündigem Kochen des 3β-Mesyloxy-5,6β-dioxy-cholestans (XLI) mit methanolischer Kalilauge blieb die Substanz zum grössten Teil unverändert; daneben wurden kleine Fraktionen öliger Anteile erhalten. Bei längerer Einwirkungsdauer erhöhte sich lediglich die Menge dieses schmierigen Reaktionsproduktes, dessen Kristallisation nicht gelang.

Versuche, mittels Methansulfosäurechlorid aus 3β-Mesyloxy-5,6β-dioxy-cholestan (XLI) 3β,6β-Dimesyloxy-5-oxy-cholestan herzustellen, ergaben nicht das gewünschte Resultat. Die Untersuchungen in dieser Richtung wurden deshalb abgebrochen.

Experimenteller Teil

I. Untersuchungen an den Oxyden des Cholesterins

Darstellung von Cholesterin-oxyd-acetat ($\alpha + \beta$)

10 g Cholesterin-acetat vom Smp. 111—112°[1]) wurden in 100 ccm trockenem Chloroform gelöst und auf —10° abgekühlt. Zu dieser Lösung wurden tropfenweise 69 ccm Benzopersäure (6,5 mg 0/ccm = = 1,2 Mol) (nach den Angaben von *Géza Braun*[2]) dargestellt) zugegeben und 16 Stunden bei derselben Temperatur stehen gelassen. Dann wurde das Reaktionsgemisch in einem Scheidetrichter mit verdünnter Soda-Lösung und Wasser neutral gewaschen, getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der kristallisierte Rückstand (7,5 g vom Smp. 100—105°) wurde aus Alkohol-Wasser umkristallisiert und lieferte durch wiederholtes Umkristallisieren 6 g Cholesterin-oxyd-acetat ($\alpha + \beta$) vom Smp. 110° und durch Einengen der Mutterlaugen weitere 1,5 g vom Smp. 96—105°.

Darstellung von Cholesterin-oxyd-benzoat

5 g Cholesterin-benzoat vom Smp. 146° wurden in 75 ccm Chloroform gelöst und bei −10° mit 25 ccm Benzopersäure-Lösung (6,5 mg 0/ccm = 1 Mol) versetzt. Nach 48-stündigem Stehen bei der gleichen Temperatur wurde das Reaktionsgemisch durch Aluminiumoxyd filtriert und aus Essigester umkristallisiert. Es wurden 2,7 g Cholesterin-oxyd-benzoat vom Smp. 158° und weitere 1,74 g vom Smp. 150—155° erhalten.

---

[1]) Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

[2]) Org. Synth. XIII, 86.

Aufspaltung von Cholesterin-oxyd-acetat mit Dioxan-Wasser

5 g Cholesterin-oxyd-acetat vom Smp. 110—111° wurden in einer Mischung von 85 ccm Dioxan und 25 ccm Wasser gelöst. Die Lösung wurde nach Zugabe einiger Siedesteinchen 6 Tage im Einschlussrohr auf 150—160° erhitzt. Hierauf wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft und der kristallisierte Rückstand (Smp. 103—185°) chromatographiert. Die mit Benzol und Benzol-Äther erhaltenen Eluate (insgesamt 1,83 g) schmolzen nach Umkristallisieren aus Methanol bei 204—206°.

Eine Probe wurde noch zweimal aus Methanol umkristallisiert, wobei der Smp. auf 207—208° stieg. Zur Analyse wurde die Substanz 48 Stunden bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

3,770 mg Substanz gaben 10,377 mg CO_2 und 3,696 mg H_2O

$C_{29}H_{50}O_4$	Ber.	C 75,28	H 10,89%
	Gef.	C 75,12	H 10,97%

$[\alpha]_D = -19{,}8°$ (c = 1,059 in Chloroform)

Es liegt das 3β-Acetoxy-5,6β-dioxy-cholestan (VIII) vor.

Die mit Aceton und Aceton-Methanol erhaltenen Eluate (1,53 g) schmolzen nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 236—237°. Durch Mischprobe wurde die Substanz als 3β,5,6β-Cholestan-triol (XXXIX) identifiziert.

Versuch zur Aufspaltung von Cholesterin-oxyd-benzoat mit Dioxan-Wasser

1 g Cholesterin-oxyd-benzoat wurde in 20 ccm Dioxan gelöst und mit 7 ccm Wasser versetzt. Nach Zugabe einiger Siedesteinchen wurde das Gemisch 6 Tage bei 160° im Bombenrohr erhitzt. Bei der Aufarbeitung durch Chromatographieren konnte nur Ausgangsmaterial isoliert werden; auch weiteres Erhitzen (5 Tage) auf dieselbe Temperatur bewirkte keine Spaltung. Selbst bei 6-tägigem Erhitzen auf 180° blieb die Substanz unverändert.

Aufspaltung von Cholesterin-oxyd-acetat mit Schwefelsäure in Aceton

1 g Cholesterin-oxyd-acetat vom Smp. 112—113° wurde in 70 ccm Aceton gelöst, mit 30 ccm Wasser und mit 1,2 ccm 10-proz.

Schwefelsäure versetzt. Die entstandene Trübung konnte durch Zugabe von weiteren 5 ccm Aceton zum Verschwinden gebracht werden. Nun wurde das Gemisch 72 Stunden bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen, dann mit Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Nach Waschen der ätherischen Lösung mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels verblieben 970 mg Kristalle vom Smp. 185°. Durch Umkristallisieren aus Methanol konnten 520 mg reines 3β-Acetoxy-5,6β-dioxy-cholestan (VIII) (durch Mischprobe mit authentischem Material identifiziert) erhalten werden. Die Mutterlaugen lieferten nach erneuter, analog durchgeführter Aufspaltung nochmals 400 mg des gesuchten Monoacetates.

Partielle Acetylierung von 3β,5,6β-Cholestan-triol

3 g 3β,5,6β-Trioxy-cholestan (XXXIX) löste man in 90 ccm Xylol; diese Lösung wurde darauf mit 100 ccm Eisessig versetzt. Nun wurde das Gemisch erhitzt, so dass im Verlauf von 12 Stunden der grösste Teil des Lösungsmittels abdestillierte. Hierauf wurde in Äther aufgenommen, mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dann mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand (3,2 g) war kristallin und schmolz unscharf bei ungefähr 170°.

Durch chromatographische Trennung konnten neben 740 mg Ausgangsmaterial 1,4 g 3β-Acetoxy-5,6β-dioxy-cholestan (VIII) und 870 mg 3β,6β-Diacetoxy-5-oxy-cholestan (V) erhalten werden.

Zur Analyse wurde das 3β-Acetoxy-5,6β-dioxy-cholestan noch zweimal aus Methanol umkristallisiert (Smp. 206—207°) und 24 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,769 mg Substanz gaben 10,394 mg CO_2 und 3,679 mg H_2O

$C_{29}H_{50}O_4$	Ber.	C 75,28	H 10,89%
	Gef.	C 75,25	H 10,92%

Darstellung von 3β-Acetoxy-5,6β-dioxy-cholestan (VIII) nach Pickard und Yates

5 g Cholesterin-acetat wurden in 25 ccm Eisessig gelöst und mit 5 ccm 30-proz. Wasserstoffsuperoxyd versetzt. Die Lösung wurde

$1^1/_2$ Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Eine entstandene geringe Trübung brachte man durch Zusatz von 10 ccm Eisessig zum Verschwinden. Nach einer weiteren Stunde wurde die Lösung abgekühlt und mit Äther verdünnt. Die ätherische Lösung wurde mit verdünnter Natriumhydroxyd-Lösung extrahiert und mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde in heissem Methanol aufgenommen. Beim Abkühlen dieser Lösung wurden 560 mg reines 3β,6β-Diacetoxy-5-oxy-cholestan (V) vom Smp. 165—166° erhalten. Die öligen Mutterlaugen (3,05 g) wurden an 60 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Petroläther-Benzol-Gemisch eluierte 500 mg noch nicht ganz reines 3β-Acetoxy-5,6β-dioxy-cholestan (VIII) (Smp. 198—206°).

In einem anderen Versuch wurden 500 mg Cholesterin-acetat in 8 ccm Dioxan gelöst und mit 0,5 ccm 30-proz. Wasserstoffsuperoxyd und drei Tropfen verdünnter Schwefelsäure versetzt. Nach zweistündigem Erwärmen auf dem Wasserbad wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand in Äther aufgenommen. Nach der Aufarbeitung verblieben 560 mg vom Smp. 93°.

Durch Chromatographieren an 12 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) erhielt man aus dem Benzol-Eluat 150 mg 3β,6β-Diacetoxy-5-oxy-cholestan (V) vom Smp. 165—166°, während mit Äther 120 mg 3β-Acetoxy-5,6β-dioxy-cholestan (VIII) vom Smp. 205—206° eluiert werden konnten. Mit Aceton liessen sich noch 150 mg 3β,5,6β-Trioxy-cholestan gewinnen.

Darstellung von 3β,6β-Diacetoxy-5-oxy-cholestan (V)

a) *Aus Cholesterin-acetat mit Wasserstoffsuperoxyd nach Petrow*

Eine Lösung von 5 g Cholesterin-acetat in 250 ccm Eisessig wurde nach Zusatz von 5 ccm 30-proz. Wasserstoffsuperoxyd 4 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand über Nacht bei Zimmertemperatur mit Acetanhydrid-Pyridin-Gemisch stehen gelassen. Das nach der Aufarbeitung verbliebene Öl (4,9 g) wurde chromatographiert. Neben Ausgangsmaterial, das mit Petroläther eluiert wurde, liessen sich aus den Benzol-Eluaten 1,05 g 3β,6β-Diacetoxy-5-oxy-cholestan (V) (Smp. 165—166°) gewinnen.

b) *Aufspaltung von 3β-Acetoxy-5,6β-oxido-cholestan (III) mit konzentrierter Schwefelsäure in Eisessig*

Zu einer Lösung von 500 mg 3β-Acetoxy-5,6β-oxido-cholestan (III) in Eisessig wurden bei Zimmertemperatur einige Tropfen konzentrierter Schwefelsäure zugegeben. Nach dreitägigem Stehen wurde die gelbliche Lösung mit Äther verdünnt, mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und der Rückstand aus Essigester-Methanol umkristallisiert. Die Kristalle (240 mg) schmolzen bei 164—165° und zeigten bei der Mischprobe mit authentischem 3β,6β-Diacetoxy-5-oxy-cholestan keine Schmelzpunktsdepression. Durch Einengen der Mutterlaugen konnten noch weitere 80 mg reines Diacetat gewonnen werden.

Versuche zur Darstellung des 3β-Acetoxy-5-oxy-6β-tosyloxy-cholestans

Da die beabsichtigte Umsetzung von 3β-Acetoxy-5,6β-dioxy-cholestan (VIII) zu 3β-Acetoxy-5-oxy-6β-tosyloxy-cholestan mit Toluolsulfosäurechlorid in Pyridin bei 0° nicht gelang, wurden energischere Reaktionsbedingungen gewählt. Selbst nach dreistündigem Erhitzen in siedendem Pyridin, sowie nach vierstündigem Erhitzen im Einschlussrohr auf 150° liess sich aber nur unverändertes Ausgangsmaterial isolieren. Deshalb wurden weitere Versuche in dieser Richtung unterlassen.

3β-Acetoxy-5-oxy-6β-mesyloxy-cholestan (XIV)

300 mg 3β-Acetoxy-5,6β-dioxy-cholestan (VIII) vom Smp. 206 bis 207° wurden in 3 ccm trockenem Pyridin gelöst und in der Kälte mit 300 mg Methansulfosäurechlorid versetzt. Das Gemisch wurde unter Feuchtigkeitsausschluss zuerst 16 Stunden bei 0° und darauf weitere 3 Stunden bei Zimmertemperatur belassen. Dann wurde auf Eis gegossen, in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung mit eiskalter, verdünnter Salzsäure, dann mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und schliesslich mit Wasser gewaschen. Nach Eindampfen der getrockneten Lösung verblieben 320 mg Kristalle; Smp. 138—139° unter Zersetzung. Nach dreimaligem Umkristalli-

sieren aus Aceton-Petroläther stieg der Schmelzpunkt auf den konstanten Wert von 141—142° unter Zersetzung.

$[\alpha_D] = -31{,}2°$; $-31{,}1°$ (c = 1,015; 1,967 in Chloroform)
3,818 mg Substanz gaben 9,307 mg CO_2 und 3,283 mg H_2O
3,388 mg Substanz verbrauchten 0,646 cm³ 0,02-n KJO_3

$C_{30}H_{52}O_6S$	Ber.	C 66,63	H 9,69	S 5,93%
	Gef.	C 66,53	H 9,62	S 6,11%

Cholesterin-α-oxyd (II) aus 3β-Acetoxy-5-oxy-6β-mesyloxy-cholestan (XIV)

100 mg 3β-Acetoxy-5-oxy-6β-mesyloxy-cholestan (XIV) wurden in 10 ccm Methanol gelöst und mit 60 mg festem Kalimhydroxyd versetzt. Nun wurde die Lösung während zwei Stunden am Rückfluss gekocht und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dem Eindampfen im Vakuum zur Trockene wurde der Rückstand in Äther aufgenommen und mit eiskalter Salzsäure, dann mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Rückstand 60 mg; Smp. 135°. Nach Umkristallisieren aus Aceton-Petroläther stieg der Schmelzpunkt auf 140—141,5°. Bei der Mischprobe mit authentischem Cholesterin-α-oxyd konnte keine Erniedrigung des Schmelzpunktes festgestellt werden.

Zur Analyse wurde 24 Stunden bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

3,726 mg Substanz gaben 10,983 mg CO_2 und 3,842 mg H_2O

$C_{27}H_{46}O_2$	Ber.	C 80,54	H 11,52%
	Gef.	C 80,45	H 11,54%

$[\alpha]_D = -48{,}5°$ (c = 0,865 in Chloroform)

In einem anderen Versuch, der dem oben beschriebenen analog mit 910 mg Mesyl-Derivat durchgeführt wurde, konnten aus 660 mg Umsetzungsprodukt 170 mg einer Substanz abgetrennt werden, die nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther bei 182—183° schmolz. Das Präparat war schwefelfrei und zeigte mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung. Zur Analyse wurde dieses Produkt im Hochvakuum bei 80° während 48 Stunden getrocknet.

3,716 mg Substanz gaben 10,448 mg CO_2 und 3,803 mg H_2O

$C_{27}H_{48}O_3$	Ber.	C 77,09	H 11,50%
	Gef.	C 76,73	H 11,45%

$[\alpha]_D = -36.9°$; $-33,2°$ (c = 1,183; 0,740 in Chloroform)

Verseifung von 3β-Acetoxy-5-oxy-6β-mesyloxy-cholestan (XIV)

500 mg 3β-Acetoxy-5-oxy-6β-mesyloxy-cholestan (XIV) wurden in 30 ccm Eisessig gelöst und mit 500 mg wasserfreiem Natriumacetat versetzt. Die Mischung wurde 3 Stunden zur Siedetemperatur erhitzt. Anschliessend wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung, dann mit Wasser gewaschen und hierauf getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers verblieben 390 mg Kristalle, die zur Reinigung an 12 g Aluminiumoxyd chromatographiert wurden.

Die mit Benzol erhaltenen Eluate (350 mg) schmolzen bei 160 bis 164°. Bei zweimaligem Umkristallisieren aus Essigester stieg der Schmelzpunkt auf 166—166,5°. Zur Analyse wurde das Präparat 24 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

$[\alpha]_D^{24} = -33,5°$ (c = 0,640 in Chloroform)

3,625 mg Substanz gaben 9,786 mg CO_2 und 3,347 mg H_2O

$C_{31}H_{52}O_5$	Ber.	C 73,76	H 10,39%
	Gef.	C 73,67	H 10,33%

Der Mischschmelzpunkt mit authentischem 3β,6β-Diacetoxy-5-oxy-cholestan (V) zeigte keine Depression.

3β,5-Dioxy-6β-methoxy-cholestan (XV)

500 mg 3β-Acetoxy-5-oxy-6β-mesyloxy-cholestan (XIV) wurden in 30 ccm Methanol gelöst und während 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Anschliessend wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Rückstand (Smp. 134—136°) chromatographisch gereinigt. Mit Äther wurden 330 mg eines Produktes eluiert, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 148—149° schmolz. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 130° sublimiert. Smp. 150—150,5°.

$[\alpha]_D = -20{,}1°$ (c = 1,102 in Chloroform)
3,660 mg Substanz gaben 10,342 mg CO_2 und 3,776 mg H_2O
4,212 mg Substanz verbrauchten 2,957 cm³ 0,02-n $Na_2S_2O_3$

$C_{28}H_{50}O_3$	Ber.	C 77,36	H 11,59	OCH_3 7,14%
	Gef.	C 77,11	H 11,54	OCH_3 7,26%

Aufspaltung von 3β-Acetoxy-5,6-oxido-androstan-17-on (XVI) mit verdünnter Schwefelsäure in Aceton

100 mg 3β-Acetoxy-5,6-oxido-androstan-17-on (XVI) wurden in 15 ccm Aceton gelöst und mit 10 ccm Wasser versetzt. Dieser Lösung wurden noch 3 Tropfen 10-proz. Schwefelsäure zugesetzt, worauf man das Gemisch 36 Stunden bei Zimmertemperatur stehen liess. Es wurde hierauf in 25 ccm Wasser gegossen und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Es verblieben 60 mg einer kristallinen Substanz vom Smp. 224—225°. Aus Essigester konnte man 50 mg reines 3β-Acetoxy-5,6-dioxy-androstan-17-on (XVII) vom Smp. 232—233° erhalten.

$[\alpha]_D^{21} = +30{,}9°$ (c = 0,988 in Chloroform)

3β-Acetoxy-5-oxy-6β-mesyloxy-androstan-17-on (XVIII)

1 g trockenes 3β-Acetoxy-5,6β-dioxy-androstan-17-on (XVII) wurden in 10 ccm absolutem Pyridin gelöst, bei 0° mit 1,3 g Methansulfosäurechlorid versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluss 16 Stunden bei 0° und weitere 3 Stunden bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen. Dann wurde auf Eis gegossen, in Essigester aufgenommen und mit eiskalter verdünnter Salzsäure, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach Abdestillieren des getrockneten Lösungsmittels verblieben 1,2 g Kristalle. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Aceton schmolz das 3β-Acetoxy-5-oxy-6β-mesyloxy-androstan-17-on (XVIII) bei 165° unter Zersetzung. Zur Analyse wurde im Hochvakuum 48 Stunden bei 70° getrocknet.

$[\alpha]_D = -5{,}7°$ (c = 1,033 in Chloroform)
4,058 mg Substanz gaben 8,906 mg CO_2 und 2,825 mg H_2O
4,276 mg Substanz verbrauchten 0,938 cm³ 0,02-n KJO_3

$C_{22}H_{34}O_7S$	Ber.	C 59,71	H 7,75	S 7,26%
	Gef.	C 59,89	H 7,78	S 7,03%

α-Oxyd des trans-Dehydro-androsterons (XIX) aus 3β-Acetoxy-5-oxy-6β-mesyloxy-androstan-17-on (XVIII)

280 mg 3β-Acetoxy-5-oxy-6β-mesyloxy-androstan-17-on (XVIII) wurde in 20 ccm Methanol mit 150 mg festem Kaliumhydroxyd 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde mit Eiswasser verdünnt, mit Äther extrahiert, die Äther-Lösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Ausbeute 170 mg (Smp. 228°).

Zur Analyse wurde 24 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$[\alpha]_D = -13{,}9°$ (c = 0,936 in Chloroform)
3,612 mg Substanz gaben 9,916 mg CO_2 und 2,974 mg H_2O

$C_{19}H_{28}O_3$	Ber.	C 74,96	H 9,27%
	Gef.	C 74,92	H 9,21%

3β,5-Dioxy-6β-methoxy-androstan-17-on (XX)

120 mg 3β-Acetoxy-5-oxy-6β-mesyloxy-androstan-17-on (XVIII) wurden in 10 ccm Methanol 4 Stunden am Rückfluss gekocht. Hierauf wurde mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt.

Der kristallisierte Rückstand schmolz bei 216—217°. Nach dreimaligem Umkristallisieren schmolz das 3β,5-Dioxy-6β-methoxy-androstan-17-on (XX) konstant bei 232—233°. Zur Analyse wurde 48 Stunden bei 110° im Hochvakuum getrocknet.

3,316 mg Substanz gaben 8,655 mg CO_2 und 2,809 mg H_2O

$C_{20}H_{32}O_4$	Ber.	C 71,39	H 8,59%
	Gef.	C 71,23	H 8,48%

II. Untersuchungen an den Oxyden des Epi-cholesterins

Hydrierung von Cholesterin-α-oxyd-acetat

1 g Cholesterin-α-oxyd-acetat (IV) wurde in 20 ccm Eisessig gelöst und die Lösung zu 100 mg Platinoxyd-Katalysator nach *Adams* hinzugegeben, der in 80 ccm Eisessig vorhydriert worden war. Nach 6 Stunden betrug die Wasserstoffaufnahme 58 ccm, und es erfolgte keine weitere Absorption. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Lösungsmittel auf dem Wasserbad im Vakuum abgedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert (Smp. 176—177°). Es wurden 660 mg 3β-Acetoxy-5-oxy-cholestan (XXV) erhalten. Durch Einengen der Mutterlaugen konnten weitere 200 mg vom Smp. 170—172° abgetrennt werden.

Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus Äthanol umkristallisiert, wobei der Schmelzpunkt auf 182—183° stieg. Anschliessend wurde das Präparat 24 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$[\alpha]_D^{20} = +12{,}8°$ (c = 1,038 in Chloroform)

3,432 mg Substanz gaben 9,770 mg CO_2 und 3,462 mg H_2O

$C_{29}H_{50}O_3$	Ber.	C 77,97	H 11,29%
	Gef.	C 77,69	H 11,28%

Hydrierung von 3β-Acetoxy-5,6α-oxido-cholestan mit Lithiumaluminiumhydrid

4,2 g Cholesterin-α-oxyd-acetat (IV) wurden in 100 ccm absolutem Äther gelöst und zu einer Lösung von 2,6 g Lithiumaluminiumhydrid (100% Überschuss) in 100 ccm absolutem Äther unter Rühren tropfenweise zugegeben. Dann wurde eine Stunde am Rückfluss gekocht und anschliessend die Additionsverbindung mit Dioxan-Wasser 1 : 1 vorsichtig zersetzt.

Der voluminöse Niederschlag aus Lithiumaluminiumhydroxyd wurde mit verdünnter Schwefelsäure in Lösung gebracht. Dann wurde die ätherische Lösung mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser neutral gewaschen. Durch Abdampfen des Äthers und Umkristallisieren des Rohproduktes aus Methanol konnten 3,4 g 3β,5-Dioxy-cholestan (IX) vom Smp. 226° er-

halten werden. Durch Einengen der Mutterlaugen wurden weitere 180 mg vom Smp. 222° gewonnen. Die Gesamtausbeute beträgt somit 95% der Theorie.

Verseifung von 3β-Acetoxy-5-oxy-cholestan (XXV)

200 mg 3β-Acetoxy-5-oxy-cholestan (XXV) wurden in 20 ccm methanolischer Kalilauge während zwei Stunden gekocht. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen, in Äther aufgenommen und mit Wasser neutral gewaschen. Nach Trocknen der Lösung und Abdampfen des Lösungsmittels wurden 170 mg 3β,5-Dioxy-cholestan (IX) vom Smp. 220—221° erhalten.

Zur Analyse wurde ein aus Äthanol umkristallisiertes Präparat vom Smp. 224—225° 24 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

$[\alpha]_D = +37°$ (c = 1,248 in Chloroform)

3,586 mg Substanz gaben 10,483 mg CO_2 und 3,814 mg H_2O

$C_{27}H_{48}O_2$	Ber.	C 80,14	H 11,96%
	Gef.	C 79,77	H 11,90%

3β-Mesyloxy-5-oxy-cholestan (XXVI)

100 mg 3β,5-Dioxy-cholestan (IX) wurden in 2 ccm trockenem Pyridin gelöst und unter Kühlung mit 150 mg Methansulfosäurechlorid versetzt. Nach anderthalbstündigem Stehen bei Zimmertemperatur, wobei sich reichlich Kristalle ausschieden, wurde das Reaktionsprodukt auf Eis gegossen und in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wusch man mit eiskalter verdünnter Salzsäure, verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser. Nach Eindampfen der getrockneten Lösung verblieben 100 mg Kristalle vom Smp. ca. 114° (Zers.).

Das Produkt wurde dreimal aus hochsiedendem Petroläther umkristallisiert, wobei der Schmelzpunkt konstant bei 110° (Zers.) blieb. Zur Analyse wurde 24 Stunden bei Zimmertemperatur über P_2O_5 getrocknet.

$[\alpha]_D^{13} = +21,3°$ (c = 0,862 in Chloroform)

3,650 mg Substanz gaben 9,284 mg CO_2 und 3,399 mg H_2O

3,257 mg Substanz verbrauchten 0,674 ccm 0,02-n KJO_3

$C_{28}H_{50}O_4S$	Ber.	C 69,66	H 10,44	S 6,64%
	Gef.	C 69,41	H 10,42	S 6,63%

Herstellung von Epi-cholesteryl-acetat (XXVII)

500 mg 3β-Mesyloxy-5-oxy-cholestan (XXVI) wurden in 5 ccm Chloroform gelöst und mit 5 g Diäthylanilin und 5 g Acetylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde während 5 Stunden am Rückfluss gekocht, wobei starke Verfärbung eintrat. Dann wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Äther und Wasser aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde durch Waschen mit verdünnter Salzsäure von den gefärbten Verunreinigungen befreit, dann neutral gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wurde an 15 g Aluminiumoxyd (neutralisiert, Aktivität II) chromatographisch aufgetrennt. Die ersten Eluate (Petroläther, 30 mg) schmolzen nach Umkristallisieren aus Methanol bei 78°. Die Substanz erwies sich auf Grund von Analyse, Mischschmelzpunkt, Drehung und U.V.-Spektrum[3]) als $\Delta^{3,5}$-Cholestadien. Sie wurde vor der Verbrennung geschmolzen.

$[\alpha]_D^{16} = -107{,}5$ (c = 1,086 in Chloroform)
3,632 mg Substanz gaben 11,672 mg CO_2 und 3,820 mg H_2O

$C_{27}H_{44}$	Ber.	C 87,97	H 12,03%
	Gef.	C 87,70	H 11,77%

Die späteren Fraktionen (390 mg, ebenfalls mit Petroläther eluiert) schmolzen nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 84—85°. Die Substanz gab mit Epi-cholesteryl-acetat (XXVII) in der Mischprobe keine Depression. Ausbeute 87%.

Zur Analyse wurde 48 Stunden bei 50° im Hochvakuum getrocknet.

$[\alpha]_D^{16} = -10{,}2°$ (c = 1,465 in Chloroform)
3,293 mg Substanz gaben 9,779 mg CO_2 und 3,292 mg H_2O

$C_{29}H_{48}O_2$	Ber.	C 81,25	H 11,29%
	Gef.	C 81,04	H 11,18%

Bei der Verseifung wurde Epi-cholesterin (XXIV) vom Smp. 141° (durch Mischprobe identifiziert) erhalten. Zur Analyse wurde 24 Stunden bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

$[\alpha]_D^{14} = -41{,}4°$ (c = 1,263 in Chloroform)
3,607 mg Substanz gaben 11,071 mg CO_2 und 3,848 mg H_2O

[3]) Vgl. *H. Dannenberg*, Über die Ultraviolettabsorption der Steroide, Berlin 1940, S. 7.

$C_{27}H_{46}O$	Ber.	C 83,87	H 11,99%
	Gef.	C 83,75	H 11,93%

Verseifung von 3β-Mesyloxy-5-oxy-cholestan (XXVI)
3α,5-Dioxy-cholestan (XXXIV)

Die unter anderen Bedingungen durchgeführten Versuche zur Überführung des 3β-Mesyloxy-5-oxy-cholestans (XXVI) in Epicholesterin ergaben folgende Resultate:

Nach Kochen des Mesylates in 5-proz. methanolischer Kalilauge entstand in ungefähr 25-proz. Ausbeute Epi-cholesterin (XXIV). Die daneben gebildeten öligen Reaktionsprodukte, die beim Chromatographieren mit Petroläther eluiert worden waren, wurden nicht untersucht. Bei Änderung der Reaktionsbedingungen (andere Reaktionsdauer; Äthanol oder Propanol als Lösungsmittel) sind die Ausbeuten an Epi-cholesterin kaum verschieden. Beim Kochen von 100 mg Mesylat mit einem Mol Kaliumhydroxyd in 5 ccm Methanol blieb das Ausgangsmaterial grösstenteils unverändert.

Nach 4-stündigem Kochen von 100 mg 3β-Mesyloxy-5-oxy-cholestan (XXVI) mit 500 mg Kaliumhydroxyd in 15 ccm Dioxan und 5 ccm Wasser konnte aus dem Reaktionsprodukt kein Epicholesterin isoliert werden. Dagegen entstand in geringer Ausbeute eine Substanz vom Smp. 199°.

Beim 5 Tage langen Stehen von 100 mg Mesylat mit 5 Mol Kaliumhydroxyd in 5 ccm Methanol bildete sich gleichfalls in schlechter Ausbeute die Verbindung vom Smp. 199°.

Die gleiche Substanz konnte auch bei folgender Umsetzung des 3β-Mesyloxy-5-oxy-cholestans in saurer Lösung isoliert werden:

200 mg Mesylat wurden in 8 ccm Dioxan gelöst und die Lösung mit 1 ccm 10-proz. Schwefelsäure versetzt. Nach 4-stündigem Kochen wurde das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Das nach dem Verdampfen des getrockneten Lösungsmittels verbliebene Öl wurde chromatographiert. Mit Äther wurden 50 mg Substanz eluiert, die nach Umkristallisieren aus Methanol bei 199° schmolzen. Auf Grund von Analyse, Mischschmelzpunkt und spezifischer Drehung lag das 3α,5-Cholestandiol (XXXIV) vor.

$[\alpha]_D^{16} = +17{,}6°$ (c = 0,630 in Chloroform)
3,674 mg Substanz gaben 10,781 mg CO_2 und 3,900 mg H_2O

$C_{27}H_{48}O_2$	Ber.	C 80,14	H 11,96%
	Gef.	C 80,07	H 11,88%

Durch Acetylierung von 5 mg des 3α,5-Cholestan-diols (XXXIV) mit Acetanhydrid und Pyridin bei Zimmertemperatur konnte nach zweimaligem Umkristallisieren des Reaktionsproduktes aus Alkohol das 3α-Acetoxy-5-oxy-cholestan vom Smp. 132—133° erhalten werden. Dieses zeigte mit authentischem Material keine Schmelzpunktserneidrigung.

Cholestanol-mesylester

1 g Cholestanol wurde in 8 ccm Pyridin gelöst und auf 0° abgekühlt. Die Lösung wurde mit 1 g Methansulfosäurechlorid versetzt und bei derselben Temperatur 20 Stunden stehen gelassen. Nach weiterem 6-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde die Lösung in der Kälte auf die Hälfte eingeengt, auf Eis gegossen, in Äther aufgenommen und wie üblich unter Eiskühlung gewaschen und getrocknet. Zur Analyse wurde eine Probe (Nadeln vom Smp. 115—116° aus Petroläther) 48 Stunden bei 60° getrocknet. Schwefelprobe positiv.

$[\alpha]_D = +14{,}4°$ (c = 1,269 in Chloroform)
3,560 mg Substanz gaben 9,381 mg CO_2 und 3,414 mg H_2O
4,791 mg Substanz verbrauchten 1,032 cm³ 0,02-n KJO_3

$C_{28}H_{50}O_3S$	Ber.	C 72,05	H 10,80	S 6,87%
	Gef.	C 71,91	H 10,73	S 6,91%

Acetylierung von Cholestanol-mesylat

500 mg Cholestanol-mesylat wurden in 3 ccm Chloroform gelöst und mit 3 ccm Diäthylanilin und 3 ccm Acetylchlorid versetzt. Nach 4-stündigem Erhitzen auf Siedetemperatur wurde im Vakuum zur Trockene verdampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde mit verdünnter Salzsäure, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Der aus Methanol umkristallisierte Rückstand schmolz bei

116—117°. Die Substanz enthielt immer noch Schwefel und gab mit dem Ausgangsmaterial keine Schmelzpunktsdepression.

Verseifung von Cholesterin-mesylat

a) *Sauer in Dioxan*

200 mg Cholesterin-mesylat (nach *Burckard*[4]) dargestellt) wurden in 3 ccm Dioxan gelöst und mit 0,5 ccm 10-proz. Schwefelsäure versetzt. Die Lösung wurde 48 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, anschliessend in Äther aufgenommen und neutral gewaschen. Beim Chromatographieren des Rohproduktes wurden neben einem öligen Vorlauf mit Äther 50 mg Cholesterin vom Smp. 146—147° eluiert. Die Mischprobe mit authentischem Material ergab keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

b) *Sauer in Äthanol*

200 mg Cholesterin-mesylat wurden in 20 ccm Äthanol gelöst und mit 1 ccm 10-proz. Schwefelsäure versetzt. Die Lösung wurde 48 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und dreimal aus Methanol umkristallisiert (Smp. 86—87°; 80 mg). Ein Teil davon wurde acetyliert, wobei man aber unverändertes Ausgangsmaterial zurück erhielt. Eine Probe wurde 48 Stunden bei 60° im Hochvakuum getrocknet. Es lag das 3-Äthoxy-cholestan vor.

3,518 mg Substanz gaben 10,822 mg CO_2 und 3,830 mg H_2O
3,600 mg Substanz verbrauchten 2,655 cm³ 0,02-n $Na_2S_2O_3$

$C_{29}H_{50}O$	Ber.	C 83,99	H 12,15	OC_2H_5 10,86%
	Gef.	C 83,94	H 12,18	OC_2H_5 11,07%

c) *Neutral*

240 mg Cholesterin-mesylat in 10 ccm Dioxan wurden mit 1 ccm Wasser versetzt. Die Lösung wurde zwei Stunden unter Rückfluss gekocht. Anschliessend wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Rückstand (Smp. 128—134°) chromatographisch gereinigt. Es konnten 150 mg reines Cholesterin erhalten werden.

[4]) B. *72*, 338 (1939).

Oxydation von Epi-cholesterin (XXIV) mit Phthalmonopersäure

Vorversuch: 20 mg Epi-cholesterin wurden mit 4,1 ccm Phthalmonopersäure (0,43 mg 0/ccm) versetzt und 48 Stunden bei 0° stehen gelassen. Anschliessend wurde die überschüssige Phthalmonopersäure mit 0,01-n Natriumthiosulfat-Lösung zurücktitriert. Es wurden 9,4 ccm 0,01-n $Na_2S_2O_3$ verbraucht, was einem Verbrauch von 0,87 Mol Persäure entspricht.

1 g Epi-cholesterin (Smp. 140°) wurde in 5 ccm absolutem Äther gelöst und mit 15 ccm einer ätherischen Lösung von Phthalmonopersäure (4,4 mg 0/ccm) versetzt. Das Gemisch wurde 24 Stunden bei 0° und weitere 4 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen.

Anschliessend wurde die Phthalsäure abfiltriert, die Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung geschüttelt, mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und der Äther abdestilliert. Die aus Methanol erhaltenen Kristalle schmolzen bei 125°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittel stieg der Schmelzpunkt auf 129—130° $[\alpha]_D^{25} = -43°$. Nun wurde die Substanz wieder mit sämtlichen Mutterlaugen vereinigt und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in Petroläther gelöst und an 30 g Aluminiumoxyd (Aktivität II—III) chromatographiert.

Fraktien Nr.	Lösungsmittel	Eluat in mg	Smp.
1— 5	Petroläther	Spuren	Öl
6—10	Petroläther-Benzol 1 : 1	180	120—121,5°
11—14	Petroläther-Benzol 1 : 4	60	130—131°
15—16	Äther	100	162—163°
18—20	Äther	240	120—125°
21—23	Methanol	Spuren	

Dei einzelnen Fraktionen wurden jeweils mit 150 ccm Lösungsmittel eluiert.

Aus den Fraktionen 6—10 konnten aus Methanol Nadeln vom Smp. 120—121° erhalten werden. Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus dem gleichen Lösungsmittel umkristallisiert, wobei der Smp. auf 121,5—122° stieg, und anschliessend bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

3,500 mg Substanz gaben 10,328 mg CO_2 und 3,615 mg H_2O

$C_{27}H_{46}O_2$	Ber.	C 80,54	H 11,52%
	Gef.	C 80,34	H 11,56%

$[\alpha]_D^{21} = -57{,}0°;\ -58{,}5°$ (c = 0,524; 1,490 in Chloroform)

Die Substanz vom Smp. 162—163°, welche mit Äther eluiert worden war, wurde ebenfalls noch zweimal aus Methanol umkristallisiert, wobei der Smp. auf 165—167° stieg. Zur Analyse wurde eine Probe 24 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

3,546 mg Substanz gaben 10,476 mg CO_2 und 3,676 mg H_2O

$C_{27}H_{46}O_2$	Ber.	C 80,54	H 11,52%
	Gef.	C 80,62	H 11,60%

Die Fraktionen 11—14 (Smp. 130—131°) wurden vereinigt und noch zweimal aus Methanol umkristallisiert. Der Schmelzpunkt blieb unverändert. Eine Probe dieses Produktes wurde zur Analyse 24 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

3,648 mg Substanz gaben 10,734 mg CO_2 und 3,815 mg H_2O

$C_{27}H_{46}O_2$	Ber.	C 80,54	H 11,52%
	Gef.	C 80,30	H 11,70%

$[\alpha]_D^{21} = -35{,}1°$ (c = 1,370 in Chloroform)

Es lagen die beiden Oxyde des Epi-cholesterins und ein Gemisch derselben vor.

Beim erneuten Chromatographieren des Oxyd-Gemisches wird dieses in Epi-cholesterin-α-oxyd (XXXVI) und Epi-cholesterin-β-oxyd (XXXVII) zerlegt.

Oxydation von Epi-cholesterin-acetat (XXVII) mit Benzopersäure

Vorversuch: 20 mg Epi-cholesterin-acetat wurden mit 3,5 ccm Benzopersäure (0,45 mg 0/ccm) versetzt und 48 Stunden bei 0° stehen gelassen. Anschliessend wurde die überschüssige Benzopersäure mit 0,01-n Natriumthiosulfat-Lösung zurücktitriert. Es wurden 10,3 ccm 0,01-n $Na_2S_2O_3$ verbraucht, was einem Verbrauch von 1,1 Mol Persäure entspricht.

1 g Epi-cholesterin-acetat vom Smp. 85° wurde in 20 ccm Chloroform gelöst und die Lösung auf das halbe Volumen eingeengt. Bei 0° wurde dann mit 5 ccm (1,2 Mol) Benzopersäure (4,5 mg 0/ccm)

versetzt und 14 Stunden bei 0° stehen gelassen. Das Gemisch wurde hierauf durch Aluminiumoxyd filtriert und anschliessend unter Eiskühlung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

Der ölige Rückstand (950 mg) konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Schliesslich wurde die Substanz im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, in Petroläther gelöst und an 30 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Alle erhaltenen Fraktionen waren ölig.

Hydrierung von Epi-cholesterin-α-oxyd (XXXVI)

a) *Katalytisch in Eisessig*

50 mg Epi-cholesterin-α-oxyd (XXXVI) (Smp. 121°) wurden in 20 ccm Eisessig gelöst und zu 6 mg vorhydriertem Platinoxyd zugesetzt. In 4 Stunden wurden 5 ccm Wasserstoff aufgenommen (ber. 3,02 ccm), wonach keine weitere Wasserstoff-Aufnahme mehr erfolgte. Zur Aufarbeitung wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen und die Lösung gewaschen und getrocknet. Die nach dem Verdampfen des Äthers verbliebene Substanz (48 mg) wurde mehrmals aus Methanol umkristallisiert und schliesslich bei 150° im Hochvakuum sublimiert (Smp. 199—200°). Mit authentischem 3α,5-Cholestan-diol (XXXII) konnte keine Depression des Schmelzpunktes festgestellt werden.

3,705 mg Substanz gaben 10,868 mg CO_2 und 3,978 mg H_2O

$C_{27}H_{48}O_2$	Ber.	C 80,14	H 11,96%
	Gef.	C 80,05	H 12,00%

b) *Mit Lithiumaluminiumhydrid*

100 mg Epi-cholesterin-α-oxyd (XXXVI) vom Smp. 121—121,5° wurden in 25 ccm absolutem Äther gelöst und zu einer ätherischen Lösung von 54 mg Lithiumaluminiumhydrid zugetropft. Das Gemisch wurde $1^1/_2$ Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen und anschliessend unter Eiszusatz mit verdünnter Schwefelsäure, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und der Äther abgedampft. Der Rückstand (95 mg)

wurde aus Methanol kristallisiert (Smp. 190—195°). Beim wiederholten Umkristallisieren stieg der Schmelzpunkt auf 197—199° (36 mg). Die Substanz wurde auf Grund des Mischschmelzpunktes als 3α,5-Cholestan-diol (XXXIV) angesprochen.

Die Mutterlaugen wurden zur Trockene gebracht und chromatographiert. Neben weiteren 30 mg 3α,5-Cholestan-diol (XXXIV) konnten 25 mg einer Substanz erhalten werden, die nach mehrmaligem Umkristallisieren bei 115—117° schmolz und mit Epicholesterin-α-oxyd (XXXVI) keine Depression des Schmelzpunktes zeigte.

Hydrierung von Epi-cholesterin-β-oxyd (XXXVII)

a) *Katalytisch in Eisessig*

55 mg Epi-cholesterin-β-oxyd (XXXVII) vom Smp. 160—163° wurden zu 6 mg vorhydriertem Platinoxyd in 10 ccm Eisessig zugegeben und in Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt. Nach 1 Stunde betrug die Wasserstoff-Aufnahme 6,0 ccm (ber. 3,02 ccm), und die Reaktion kam zum Stillstand. Die Lösung wurde vom Katalysator abfiltriert, im Vakuum zur Trockene eingedampft und der ölige Rückstand an 5 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Neben öligen Fraktionen konnten 20 mg Epi-cholestanol isoliert werden.

b) *Mit Lithiumaluminiumhydrid*

89 mg Epi-cholesterin-β-oxyd (XXXVII) vom Smp. 160—163° wurden in 5 ccm absolutem Äther gelöst und zu einer ätherischen Lösung von 48 mg Lithiumaluminiumhydrid zutropfen gelassen. Nach einer Stunde wurde das Reaktionsgemisch mit Eis zersetzt, mit verdünnter kalter Schwefelsäure, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Chromatographieren des öligen Rohproduktes konnten ca. 10 mg Epi-cholestanol abgetrennt werden.

1,721 mg Substanz gaben 5,263 mg CO_2 und 1,921 mg H_2O

$C_{27}H_{48}O$	Ber.	C 83,43	H 12,45%
	Gef.	C 83,46	H 12,49%

Der Rest konnte vorläufig nicht kristallisiert werden.

Versuche zur Acetylierung der Epi-cholesterin-oxyde

a) *Epi-cholesterin-α-oxyd (XXXVI)*

49 mg Epi-cholesterin-α-oxyd vom Smp. 121° wurden in 0,5 ccm Pyridin gelöst und mit 1 ccm Acetanhydrid versetzt. Die Mischung wurde über Nacht sich selbst überlassen. Dann wurde sie im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Methanol kristallisiert. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus einem Gemisch von Methanol und Äthanol konnten Kristalle vom Smp. 108—109° erhalten werden, die mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung zeigten.

Zur Analyse wurde die Substanz 48 Stunden bei 60° getrocknet.

$[\alpha]_D^{22} = -26{,}6°$ (c = 0,930 in Chloroform)

2,688 mg Substanz gaben 7,538 mg CO_2 und 2,528 mg H_2O

$C_{31}H_{50}O_4$	Ber.	C 76,49	H 10,36%
	Gef.	C 76,52	H 10,52%

Die Analyse stimmt auf das 3α-Acetoxy-5,6-dioxy-cholestan.

b) *Epi-cholesterin-β-oxyd (XXXVII)*

40 mg Epi-cholesterin-β-oxyd vom Smp. 160—163° wurden in 1 ccm Pyridin gelöst und mit 1 ccm Acetanhydrid versetzt. Es wurde über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das nach dem Verdampfen zur Trockene verbliebene Öl wurde an 3 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Es wurden keine kristallisierten Fraktionen erhalten.

Versuche zur Herstellung von 3β,6β-Dimesyloxy-5-oxy-cholestan. 3β-Mesyloxy-5,6β-dioxy-cholestan (XL)

1 g 3β,5,6β-Trioxy-cholestan (XXXIX) wurde in 7 ccm Pyridin gelöst und mit 1,2 ccm Methansulfosäurechlorid unter Feuchtigkeitsausschluss 72 Stunden bei 0° stehen gelassen. Dann wurde auf Eis gegossen, in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung mit verdünnter Salzsäure, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Eindampfen der getrockneten Lö-

sung verblieben 1,02 g eines gelben Öls. Nach Entfärben mit Tierkohle konnte die Substanz aus Essigester kristallisiert werden. Smp. 132—133°. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus demselben Lösungsmittel stieg der Schmelzpunkt auf 143,5° (Zers.).

Zur Analyse wurde das Präparat 24 Stunden bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

$[\alpha]_D^{22} = -2{,}8°$ (c = 0,460 in Chloroform)
3,730 mg Substanz gaben 9,192 mg CO_2 und 3,345 mg H_2O

$C_{28}H_{50}O_5S$	Ber.	C 67,42	H 10,10%
	Gef.	C 67,26	H 10,04%

Die Analysenwerte stimmen auf ein Monomesylat.

3β-Mesyloxy-5-oxy-6β-acetoxy-cholestan (XLI)

160 mg des erhaltenen Produktes wurden in 0,5 ccm Pyridin gelöst und mit 1,5 ccm Acetanhydrid versetzt. Es wurde über Nacht bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen. Die Lösung wurde anschliessend im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und neutral gewaschen. Die durch Eindampfen der getrockneten Lösung erhaltenen Krystalle wurden dreimal aus Essigester umkristallisiert, wobei der Schmelzpunkt auf den konstanten Wert von 157° stieg.

Zur Analyse wurde 24 Stunden bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

$[\alpha]_D^{22} = -28{,}6°$ (c = 0,746 in Chloroform)
3,915 mg Substanz gaben 9,641 mg CO_2 und 3,379 mg H_2O
6,824 mg Substanz verbrauchten 1,155 cm³ KJO_3

$C_{30}H_{52}O_6S$	Ber.	C 66,63	H 9,69	S 5,93%
	Gef.	C 67,20	H 9,66	S 5,43%

Verseifung von 3β,5,6β-Trioxy-cholestan-3-mesylat (XL)

720 mg 3β,5,6β-Trioxy-cholestan-3-mesylat (XL) wurden in 30 ccm Methanol gelöst und mit 480 mg festem Kaliumhydroxyd versetzt. Nach zweistündigem Kochen wurde in Wasser gegossen, in Äther aufgenommen, neutral gewaschen und getrocknet. Das durch Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene Öl wurde an 30 g

Aluminiumoxyd chromatographiert. Neben 220 mg 3β,5,6β-Trioxycholestan (XXXIX) und 150 mg Ausgangsmaterial (beide Produkte durch Mischschmelzpunkt identifiziert) konnten nur Öle erhalten werden, die nicht weiter untersucht wurden.

3β-Mesyloxy-5,6α-oxido-cholestan (XXXVIII)

500 mg Cholesterin-α-oxyd (II) vom Smp. 140—141° wurden in 5 ccm Pyridin gelöst und mit 0,6 ccm Methansulfosäurechlorid versetzt. Die Lösung wurde unter Feuchtigkeitsausschluss 15 Stunden bei 0° und 3 Stunden bei Zimmertemperatur gehalten. Anschliessend wurde auf Eis gegossen und in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde mit verdünnter Salzsäure, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wurde an 15 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die mit Benzol erhaltenen Eluate schmolzen zwischen 150—154° (390 mg). Bei zweimaligem Umkristallisieren aus Essigester stieg der Schmelzpunkt auf 152—153°. Zur Analyse wurde eine Probe 48 Stunden bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

$[\alpha]_D^{22} = -40{,}5°$ (c = 1,223 in Chloroform)
3,674 mg Substanz gaben 9,427 mg CO_2 und 3,345 mg H_2O
4,055 mg Substanz verbrauchten 0,756 cm³ 0,02-n KJO_3

$C_{28}H_{48}O_4S$	Ber.	C 69,95	H 10,06	S 6,67%
	Gef.	C 70,02	H 10,19	S 5,98%

Verseifung von 3β-Mesyloxy-5,6α-oxido-cholestan (XXXVIII)

370 mg 3β-Mesyloxy-5,6α-oxido-cholestan (XXXVIII) wurden in 25 ccm Methanol gelöst und mit 230 mg festem Kaliumhydroxyd versetzt. Die Lösung wurde zwei Stunden bei Siedetemperatur gehalten und dann in Wasser gegossen. Nach der Aufarbeitung verblieben 290 mg Substanz mit einem Schmelzpunkt von 120—140°. Bei dreimaligem Umkristallisieren aus Essigester stieg der Smp. auf 157—158°.

Zur Analyse wurde 24 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

$[\alpha]_D^{21} = -34{,}2°$ (c = 0,847 in Chloroform)

3,334 mg Substanz gaben 8,496 mg CO_2 und 3,053 mg H_2O

$C_{28}H_{48}O_4S$	Ber.	C 69,95	H 10,06%
	Gef.	C 69,54	H 10,25%

Mischschmelzpunkt, Analyse und Drehung zeigen, dass Ausgangsmaterial vorliegt.

Die vorliegende Arbeit ist auszugsweise an nachfolgenden Stellen veröffentlicht worden:

A. Fürst und *F. Koller*, Helv. 30, 1454 (1947).

Pl. A. Plattner, *A. Fürst*, *F. Koller* und *W. Lang*, Helv. 31, 1454 (1948).

Sämtliche Analysen und Absorptionsspektren wurden in der mikroanalytischen Abteilung des organisch-chemischen Laboratoriums der Eidgenössischen Technischen Hochschule ausgeführt.

Ich möchte hier dem Leiter des Mikrolaboratoriums, Herrn *W. Manser*, sowie seinen Mitarbeitern meinen besten Dank aussprechen.

Zusammenfassung

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wird die Überführung von Cholesterin-β-oxyd oder der Additionsverbindung von Cholesterin-β-oxyd und Cholesterin-α-oxyd 1 : 1 in das Cholesterin-α-oxyd beschrieben. Der Weg führt über das aus 3β-Acetoxy-5,6β-dioxy-cholestan gewonnene 3β-Acetoxy-5-oxy-6β-mesyloxy-Derivat. Durch Verseifung der letzteren Substanz wird in guter Ausbeute das α-Oxyd des Cholesterins erhalten.

Die gleiche Reaktionsfolge wurde auch am β-Oxyd des trans-Dehydro-androsteron-acetats durchgeführt.

Im zweiten Teil wird über eine ergiebige Methode zur Herstellung von Epi-cholesterin berichtet. 3β,5-Cholestan-diol wird ins 3-Mesylat verwandelt, das beim Erhitzen mit Acetylchlorid und Diäthylanilin das Acetat des Epi-cholesterins liefert.

Darauf wurden die beiden Oxyde des Epi-cholesterins hergestellt, getrennt und deren Konfiguration bestimmt.

Saure Verseifung von 3β-Mesyloxy-5-oxy-cholestan und Hydrierung des Epi-cholesterin-α-oxyds (mit Platin-Katalysator oder Lithiumaluminium-Hydrid) ergaben das 3α,5-Dioxy-cholestan. Diese Verbindung ist mit der früher aus 3-Keto-5-oxy-cholestan hergestellten identisch.

Lebenslauf

Ich wurde am 24. April 1921 in Legnano (Italien) geboren und bin in Alt St. Johann (St. Gallen) heimatberechtigt. Nach Besuch der Elementarschule in Legnano absolvierte ich das humanistische Gymnasium in Busto Arsizio und bestand dort im Jahre 1940 die Matura, worauf ich im Herbst desselben Jahres meine Studien am chemischen Institut der Universität Pavia begann, welche ich im Sommer 1945 mit der Doktorprüfung abschloss.

Seit November 1945 arbeitete ich im Laboratorium von Herrn Prof. Dr. *L. Ruzicka* unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. *Pl. A. Plattner* an der vorliegenden Promotionsarbeit.

Franco Koller