Zusammenfassung

3 α -Alkoxy-3 β -amino-5 β -cholestan-5-carbonsäure- γ -laktam, (IV oder VI), wurde einer alkalischen Degradation in Äthylenglykol unterworfen und durch die nachfolgenden Umsetzungen des rohen Produktes wurde gezeigt, daß dabei je nach der Konzentration von Alkali, 3 α -Hydroxy-carbonsäure (XIV) oder 3-Oxo-carbonsäure (XII) zum größten Teil entstanden ist, wenn auch in nicht genügender Ausbeute. Es wurde ferner gezeigt, daß diese Degradation nach der Art der sogenannten "1,4-Eliminierung unter Fragmentierung" verlief.

(Eingegangen am 9. Oktober, 1960)

UDC 547.92.07

- 133. Shoichi Hirai:** Über angular substituierte polycyclische Verbindungen. V.*¹
Umsetzungen von 3-Oxo-5 α - und -5 β -cholestan-5-carbonsäureester.
(Darstellung von 5-Methyl-5 α - und -5 β -cholestan-3-on).

(Forschungslaboratorium, Shionogi & Co., AG.*²)

Die vorliegende Mitteilung handelt über die Versuche, 5 α - und 5 β -Carboxyderivate des Cholestan-3-ons sowie ihre Methylester, (I), (II), (XX) und (XXI), deren Herstellung in der vorigen Mitteilung dieser Reihe*¹ neu entwickelt wurde, in die entsprechenden 5 α - bzw. 5 β -Methylderivate überzuführen.

Das Äthylenketal (III) des 3-Oxo-5 α -cholestan-5-carbonsäuremethylesters (II), das üblicherweise aus (II) in guter Ausbeute hergestellt wurde, wurde zuerst mittels Lithium-aluminiumhydrids in dehyd. Äther reduziert. Die Reduktion verlief glatt und das entstandene Ketal-5 α -methanol (IV) wurde durch Verseifen mit verd. Salzsäure in acetonischer Lösung in das entsprechende Ketol (V) übergeführt. Im Infrarot-Spektrum des letzteren (in Chloroform) ist keine Carbonyl-Bande bemerkbar, was darauf hindeutet, daß in der Gleichgewichtslage der Chloroform-Lösung als gebrückte Form B vorliegt.

Schema 1.

Diese Folgerung wurde noch durch seine Rotationsdispersionskurve*³ (Abb. 1) bestätigt, die in einer Methanol-Lösung keinen beträchtlichen Cotton-Effekt zeigte.

Ketal-5 α -methanol (IV) wurde nun mit Chromsäure-Pyridin-Komplex bei Raumtemperatur oxydiert. Obwohl die Reaktion im Vergleich zu derjenigen des 5 β -Epimeres nicht

*¹ IV. Mitt. W. Nagata, S. Hirai, H. Itazaki, K. Takeda : Ann., **641**, 184 (1961).

*² Fukushima-ku, Osaka (平井章一).

*³ Für die Messungen verdanke ich Herrn Prof. C. Djerassi an dieser Stelle herzlichst.

Scheme 2.

befriedigend verlief (s. unten), konnte man bei chromatographischer Trennung zwei Produkte vom Schmp. 110~112° und vom Schmp. 130~131.5° in schlechter Ausbeute erhalten. Das erste Produkt wurde durch eine Mischprobe und den Vergleich der Infrarot-Spektren mit dem aus 3-Oxo-5 α -cholestan-5-carbonitriläthylenketal (IX) durch Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion erhaltenen Ketalaldehyd (VI),¹⁾ identifiziert, der bei der Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion in dehyd. Äther in das Ketal-methanol (IV) zurückging. Das zweite Produkt vom Schmp. 130~131.5° wurde analogerweise mit dem Cholest-5-en-3-on-äthylenketal (VII)²⁾ identifiziert.

Der Ketalaldehyd (VI) wurde nun durch die Huang-Minlon'sche Reduktion und die nachfolgende Ketalabspaltung glatt in das 5-Methyl-5 α -cholestan-3-on (VIII) übergeführt. Die Einzelheiten darüber werden in der nächsten Mitteilung dieser Reihe¹⁾ beschrieben. Ferner ergab (VI) bei der Oxydation mit Chromsäure und Schwefelsäure in Aceton-Lösung³⁾ und der anschließenden Ketalabspaltung 3-Oxo-5 α -cholestan-5-carbonsäure (I), die durch Einwirkung von Diazomethan in den Methylester (II) übergeführt wurde.

Als nächstes ließ sich 5 α -Carbonsäureester (II) mit einem Überschuß von Methylmagnesiumjodid in dehyd. Äther umsetzen. Unter der stereoselektiven Einführung des Methylrestes von der mehr geöffneten β -Seite des Steroidmoleküls, bildete sich erwartungsgemäß das γ -Lakton (XIV), wobei die Ester-Gruppe am C₅ wegen ihrer gehinderten Lage nicht angegriffen wurde. Der Versuch, dieses Lakton nach der Angabe⁴⁾ durch Reduktion mit einer kontrollierten Menge von Lithiumaluminiumhydrid in 3 β -Methyl-3 α -hydroxy-5 α -cholestan-5-carbonaldehyd-hemiacetal überzuführen, wurde nicht ausgeführt, weil das epimere (5 $\rightarrow$ 3) γ -Lakton (XXXI) durch diese Methode keinen Erfolg ergab (s. unten).

3-Oxo-5 α -cholestan-5-carbonitril (XI) wurde nun mit 1.5 Mol.-Äquiv. Methylmagnesiumjodid in ätherischer Lösung bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach der Aluminiumoxid-chromatographischen Trennung wurden neben dem Ausgangsmaterial zwei epimere Methylhydrine (XII und XIII) vom Schmp. 148.5~150° bzw. 196~198°, in ca. doppeltmal größerer Menge am ersteren, erhalten, wobei die Cyangruppe ebenfalls nicht angegriffen wurde. Die räumliche Zuordnung der beiden Methylhydrine wurde wie folgt ausgeführt. Einwirkung von konz. Salzsäure auf das erste Produkt vom Schmp. 148.5~150° in siedendem Alkohol ergab ein Gemisch von γ -Lakton (XIV) und von Imidäther (XV), bevorzugt am letzteren. Der Imidäther (XV) zeigte in seinem Infrarot-Spektrum eine starke Bande bei 1670 cm⁻¹, wofür die Gruppierung -N=C-O- verantwortlich ist. Die Analysenwerte stimmten mit der Bruttoformel C₂₉H₄₉ON überein. (XV) konnte man ferner durch Behandlung mit Kaliumhydroxid in siedendem Methanol in das γ -Lakton (XIV) überführen, als weiteren Beweis der Formulierung (XV). Daraus ist zu schließen, daß das Methylhydrin vom Schmp. 148.5~150° als 3 β -Methyl-3 α -hydroxy-5 α -cholestan-5-carbonitril (XII) bezeichnet werden soll und dementsprechend dem epimeren Methylhydrin vom Schmp. 196~198° die Formel (XIII) zukommen kann. Die vorwiegende Bildung des ersteren weist auch auf einen erfreulichen Angriff des Reagens an die 3-Ketogruppe von der β -Seite hin. Unter *trans*-diaxialer Wasserabspaltung ging (XII) durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid und Pyridin in die ungesättigte Verbindung vom Schmp. 102~103° über. Diese wurde wegen der Analogie mit dem Ergebnis⁵⁾ der Umsetzung von Cholestan-3-on lediglich als 3-Methyl-5 α -cholest-2-en-5-carbonitril bezeichnet. (XVI) ließ sich mit einem Überschuß an Lithiumaluminiumhydrid in ätherischer Lösung bei Raumtemperatur reduzieren. Das ölige Reduktionsprodukt zeigte in seinem Infrarot-Spektrum Banden für primäres Amin bei

1) W. Nagata, S. Hirai, H. Itazaki, K. Takeda : Ann., 641, 196 (1961).

2) U. S. Pat. 2,378,918. G. Coaley, B. Ellis, D. N. Kirk, V. Petrow : J. Chem. Soc., 1957, 4112.

3) A. Bowers, T. G. Halsall, E. R. H. Jones, A. J. Lemm : Ibid., 1953, 2548.

4) J. Schmidlin, G. Anner, J.-R. Billeter, K. Heusler, H. Überwasser, P. Wieland, A. Wettstein : Helv. Chim. Acta, 40, 2291 (1957).

5) D. H. R. Barton, A. da S. Campos-Neves, R. C. Cookson : J. Chem. Soc., 1956, 3500.

3500~3300 cm^{-1} sowie bei 1610 cm^{-1} und für Aldehyd bei 1718 cm^{-1} . Die übliche Auftrennung desamins durch Schütteln der Chloroform-Lösung mit 4N Salzsäure war erfolglos, was auf dessen schwache Basizität hindeutet. Das ölige Rohprodukt wurde demnach mit Pikrinsäure in alkoholischer Lösung behandelt, wonach das Amin (XVII) als Pikrat vom Schmp. 232~237° kristallinisch erhalten wurde. Zweimaliges Chromatographieren der Mutterlauge an Aluminiumoxid ergab eine ölige Substanz in mäßiger Ausbeute, die in ihrem Infrarotspektrum Banden für Aldehyd bei 2700 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-H}}$), bei 1736 sowie 1720 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$, gespalten) und für trisubstituierte Doppelbindung bei 840 cm^{-1} zeigte. Es wurde daher vermutet, daß die letztere zum größten Teil aus dem gewünschten Aldehyd (XIX) besteht, wenn auch ihre Elementaranalyse nicht durchgeführt wurde. Ferner wurde das aus dem Pikrat regenerierte ölige Amin (XVII) durch Behandlung mit Acetanhydrid und Pyridin in das entsprechende Acetat (XVIII) vom Schmp. 154~156° übergeführt.

Schema 3.

3-Oxo-5 β -cholestan-5-carbonsäuremethylester (XXI) wurde nun wie üblich ketalisiert und der erhaltene Ketal-ester (XXII) durch Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion in dehyd. Äther glatt in das Ketal-5 β -methanol (XXIII) und durch die anschließende Ketalabspaltung in das A/B-*cis*-Ketol (XXX) übergeführt. Das letztere zeigte in seinem Infrarot-Spektrum sowohl in Chloroformlösung als auch in festem Zustand, Banden für eine Hydroxyl-Gruppe bei 3620, 3420 cm^{-1} (Chloroform) bzw. 3500, 3340 cm^{-1} (in Nujol) und für ein Ring-Keton bei 1704 cm^{-1} (in Chloroform) bzw. 1690 cm^{-1} (in Nujol), was auf dessen Vorliegen in geöffneter Form A hindeutet. Trotz dieser Keton-Bande zeigte (XXX) in seiner Rotationsdispersionskurve*³ (Abb. 1) ebenfalls fast keinen Cotton-Effekt in der Methanol-Lösung. Diese Abnormität dürfte wahrscheinlich darauf zurückzuführen sein, daß A/B-*cis*-Ketol, mindestens in der Methanol-Lösung, ebenfalls in der gebrückten Form B vorliegt.

Ketal-5 β -methanol (XXIII) ließ sich mit Tosylchlorid in Pyridin umsetzen und das entstandene amorphe Tosylat (XXVIII) wurde in Anlehnung an die Angabe⁶⁾ zuerst mit Natriumbenzylmerkaptid umgesetzt. Die anschließende Entschwefelung des rohen Produktes mit Raney-Nikel und die Ketalabspaltung mit Salzsäure ergab kein brauchbares Resultat. Das amorphe Tosylat (XXVIII) konnte man durch Reduktion mit Lithium und Alkohol in flüssigem Ammoniak glatt in das Ausgangsmaterial (XXIII) zurückführen. Bei Einwirkung von je 1.2 Mol-Äquiv. Thionylchlorid und Pyridin in Chloroform-Lösung ergab (XXIII) das entsprechende Chlorid (XXIX) vom Schmp. 95~97° nur in geringer Ausbeute. (XXIII) wurde daher, wie in der 5 α -Reihe, mit Chromsäure-Pyridin-Komplex bei Raumtemperatur oxydiert. Nach einer Chromatographie an Aluminiumoxid wurden dann Kristalle vom Schmp. 132~133° in einer Ausbeute von 45% erhalten, die gemäß ihres Infrarot-Spektrums (Banden für Aldehyd bei 2720 und 1708 cm^{-1}) und der Analysenwerte das gewünschte Ketal-5 β -aldehyd (XXIV) darstellten. Dies konnte ferner durch Identifizierung mit dem aus Ketal-5 β -cyanid (XXVII) durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid dargestellten Präparat¹⁾ festgestellt werden. Ketal-5 β -aldehyd (XXIV) ließ sich dann einer Huang-Minlon'schen Reduktion unterwerfen und anschließende Ketalabspaltung des öligen Reduktionsproduktes (XXV) mit Salzsäure in Aceton ergab nun das gewünschte 5-Methyl-5 β -cholestan-3-on (XXVI) vom Schmp. 88~89°, dessen Infrarot-Spektrum Bande für ein sechsgliedriges Ringketon bei 1708 cm^{-1} als einzige funktionelle Gruppe aufwies. Die Analysenwerte stimmten auch mit der Bruttoformel $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}$ gut überein. Die Rotationsdispersionskurven der 5 α - sowie 5 β -Methylcholestan-3-on (VIII) bzw. (XXVI) sowie die Beiträge der 5-Methylgruppe am molekularen Rotationsvermögen werden in der nächsten Mitteilung¹⁾ dieser Reihe angegeben.

Abb. 1. Rotationsdispersionskurven von 5-(Hydroxymethyl)-5 α -cholestan-3-on (V) und 5-(Hydroxymethyl)-3 β -cholestan-3-on (XXX)

Zum Schluß wurde 3-Oxo-5 β -cholestan-5-carbonsäuremethylester (XXI) mit einem Überschuß an Methylmagnesiumjodid in siedendem dehyd. Äther umgesetzt, wobei erwartungsgemäß unter einem stereoselektiven Verlauf der Reaktion 3 α -Methyl-(5 $\rightarrow$ 3) γ -laktone (XXXI) als

6) A. S. Hussey, Hsiang Peng Liao, R. H. Baker : J. Am. Chem. Soc., 75, 4727 (1953).

einziges Produkt in guter Ausbeute entstand. Das Infrarot-Spektrum und die Analysenwerte stützen die Formel (XXXI). In der Hoffnung, 5 β -Aldehyd-hemiacetal (XXXIII) zu erhalten, wurde nun dieses Lakton (XXXI) mit Lithiumaluminiumhydrid oder Lithiumdiäthoxyaluminiumhydrid⁷⁾ nach der Angabe von Schmidlin, *et al.*⁴⁾ unter Verwendung der kontrollierten Menge der Reagentien sowie unter verschiedenen Reaktionsbedingungen reduziert. Wie in der Tabelle I zu ersehen ist, konnte man hieraus kein brauchbares Resultat entnehmen. Hierbei konnte man je nach dem Reduktionsvermögen des Reagens oder der Reaktionsbedingungen entweder nur das Ausgangsmaterial, bzw. Diol (XXXII), oder ein Gemisch der beiden erhalten. Umgekehrt ergab die Oxydation des Diols (XXXII) mit Chromsäure-Pyridin-Komplex zum größten Teil das Lakton (XXXI) und kein (XXXIII) konnte man eindeutig isolieren.

Ferner ließ sich 3-Oxo-5 β -cholestan-5-carbonsäure (XX) und ihr Methylester (XXI) mit Natriumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid reduzieren, worüber in der vorhergehenden Mitteilung⁸⁾ schon berichtet wurde.

Auf diese Weise wurde zwei epimere 5-Methylhomologe von Cholestan-3-on auf deutlichem Wege aus 3-Oxo-5 α - sowie -5 β -cholestan-carbonsäure dargestellt.

Experimentelles*4

I. Umsetzungsprodukte, ausgehend von 3-Oxo-5 α -cholestan-5-carbonsäuremethylester

1) **Ketalisierung**—464 mg (II) wurden mit 385 mg Äthylenglykol in Gegenwart von 25 mg *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat in 100 ccm dehyd. Benzol langsam destilliert (2.5 Std.), wobei man das Destillat über Silika-Gel trocknen und dann in die Lösung ablaufen ließ. Am Ende der Reaktion wurde im Destillat keine Trübung mehr beobachtet. Etwas Wasser wurde zugegeben und die Benzolschicht wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dann noch zweimal mit Et₂O extrahiert und die organischen Extrakte ergaben nach Waschen mit *N* Na₂CO₃ und Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen im Vakuum 570.5 mg rohes Ketal, das aus Et₂O und Pentan umkristallisiert wurde. 297.5 mg (III) vom Schmp. 155~157°, aus der Mutterlauge noch 113.7 mg vom Schmp. 158.5~160.5°, insgesamt 411.2 mg. Zur Analyse wurde dieses nochmals umkristallisiert. Reines Präparat schmolz bei 160.5~162°.

3-Oxo-5 α -cholestan-5-carbonsäuremethylester-äthylenketal (III): Schmp. 160.5~162°, $[\alpha]_D^{23} + 48.7^\circ \pm 2^\circ$ (*c*=1.066, CHCl₃), IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 1736 (Ester), C₃₁H₅₂O₄ (mol. Gew., 488.73)—Ber.: C, 76.18; H, 10.72. Gef.: C, 76.17; H, 10.62.

2) **Reduktion von Ketal-5 α -carbonsäureester (III)**—Zu einer Lösung von 262 mg LiAlH₄ in 20 ccm dehyd. Et₂O wurde unter Eiskühlung sowie Rühren eine Lösung von 305 mg (III) in 20 ccm Et₂O innerhalb von 10 Min. eingetropft und dann weiter 1 Std. lang bei Raumtemperatur gerührt. Unter Eiskühlung wurde die Reaktionslösung mit etwas Wasser dann mit 2*N* HCl versetzt, die Et₂O-Schicht von der wässrigen Phase abgetrennt und die wässrige Schicht noch zweimal mit Et₂O extrahiert. Die Et₂O-Extrakte wurden mit Wasser, 2*N* Na₂CO₃ und dann wieder mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Eindampfen im Vakuum hinterließ 307 mg rohen Alkohol, der aus Me₂CO 125 mg (IV) vom Schmp. 172~176° ergab. Der Mutterlaugenrückstand (170 mg) wurde an 8 g Al₂O₃ (Woelm Aktivität II) chromatographiert. Die mit Petr. äther-Benzol (4:1~2:1) eluierten Fraktionen (Nr. 3~11) ergaben aus Et₂O und Pentan 71.2 mg Ausgangsmaterial vom Schmp. 160~162° (Mischprobe). Die mit Petr. äther-Benzol (1:1)-Benzol eluierten Fraktionen (Nr. 16~20) ergaben aus Me₂CO weitere 50.5 mg (IV) vom Schmp. 172~174°. Zur Analyse wurde rohes (IV) nochmals aus Me₂CO umkristallisiert und das somit erhaltene reine Präparat schmolz bei 175~177°.

*4 Alle Schmp. sind auf dem Kofler-Block "Monoskop" (Fa, Hans Bock, Frankfurt/Main, Deutschland) bestimmt worden und sind korrigiert. Die Sdp. sind alle nicht korrigiert. Wenn nicht anders angegeben, wurden Substanzproben zur Elementaranalyse 3 Std. lang bei 1 mm Hg über P₂O₅ bei einer Zimmertemperatur von bis 60°, 70~90° und 100~120° je nach dem Schmp. von bis 120°, 180° und mehr getrocknet. Die Adsorptionschromatographie wurden nach der Durchlaufmethode (T. Reichstein, C.W. Shoppee: Discussions Faraday Soc., 7, 305 (1949)) durchgeführt.

7) H.C. Brown, R.F. MacFarlin: J. Am. Chem. Soc., 81, 502 (1959). vgl. noch H.C. Brown, C.J. Shoaf, C.P. Garg: Tetrahedron Letters, 3, 9 (1959).

8) W. Nagata, S. Hirai, T. Aoki, T. Takeda: Dieses Bulletin, 9, 845 (1961).

5-Hydroxymethyl-5 α -cholestan-3-on- α - α -Äthylenketal (IV): Schmp. 175~177°, $[\alpha]_D^{20} -1.3^\circ \pm 2^\circ$ ($c=1.002$, CHCl_3), IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3537(OH), 1114, 1095(Ketal), 1020(OH), $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{O}_3$ (mol. Gew., 460.72)—Ber.: C, 78.20; H, 11.38. Gef.: C, 78.61; H, 11.46.

3) **Ketalabspaltung von (IV)**—80.2 mg (IV) wurden in 10 ccm Me_2CO gelöst, mit 2 ccm 2N HCl versetzt und eine halbe Stunde unter Rückfluß gekocht. 600 mg wasserfreies Natriumacetat wurden zugegeben und das Me_2CO wurde abdestilliert. Dann wurde dreimal mit Et_2O extrahiert und die Extrakte wurden der Reihe nach mit Na_2CO_3 und zweimal mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Eindampfen im Vakuum hinterließ 76.3 mg rohes Ketol, das aus Et_2O 31.3 mg (V) in Nadeln vom Schmp. 210~213° und aus der Mutterlauge weitere 17.0 mg (V) vom Schmp. 205~213° ergab.

5-Hydroxymethyl-5 α -cholestan-3-on (V): Schmp. 210~213°, $[\alpha]_D^{20} +34.8^\circ$ ($c=0.951$, CHCl_3), IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3315(OH), 1025(C-O-), IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3600, gegen 3400(OH), 1018, 998(C-O-), $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}_2$ (mol. Gew., 416.66)—Ber.: C, 80.71; H, 11.61. Gef.: C, 81.02; H, 11.67.

4) **Dehydrierung von (IV) mit CrO_3 in Pyridin**—104 mg (IV) wurden mit einer CrO_3 -Pyridin-Komplex Lösung, hergestellt aus 134 mg CrO_3 und 2.5 ccm Pyridin, bei Raumtemperatur über zwei Nächte stehengelassen. Nach der Zersetzung eines überschüssigen CrO_3 mit MeOH wurde Pyridin im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde auf etwas Eiswasser hinausgegossen und dreimal mit Et_2O extrahiert. Nach Waschen der Reihe nach mit N H_3PO_4 -Lösung, Wasser, N Na_2CO_3 und wieder mit Wasser wurden die Et_2O -Extrakte über Na_2SO_4 getrocknet. Eindampfen im Vakuum hinterließ 74.7 mg Eindampfrückstand, der an 4 g Al_2O_3 (Woelm Aktivität II) chromatographiert wurde. Die Fraktionen Nr. 2~5 (eluiert mit Petr. äther-Benzol (9:1)) ergaben aus MeOH oder EtOH 6.0 mg Nadeln vom Schmp. 129~131°, die aus MeOH nochmals umkristallisiert wurden und danach bei 130~131.5° schmolzen. Dieses Produkt erwies sich in jeder Hinsicht (Mischprobe, IR) als identisch mit dem aus Cholestenon durch Ketalisierung hergestellten (VII).²⁾ Die Fraktionen Nr. 7~10 (eluiert mit Petr. äther-Benzol (4:1)) ergaben aus EtOH oder MeOH 9.3 mg Kristalle vom Schmp. 108~111°, die nach weiterer Umkristallisation bei 110~112° schmolzen. Dieses Produkt erwies sich mit dem auf anderem Wege hergestellten Aldehyd¹⁾ in jeder Hinsicht (Mischprobe, IR) als identisch.

5) **Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion von (VI)**—Zu einer Lösung von 100 mg LAH in 15 ccm dehyd. Et_2O wurde unter Eiskühlung sowie Rühren eine Lösung von 100 mg (VI) in 5 ccm dehyd. Et_2O eingetropft und bei gleicher Temperatur 1 Std. lang gerührt. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung eine weitere halbe Stunde unter Rückfluß gekocht. Die übliche Aufarbeitung (Zersetzung mit Wasser dann mit 2N HCl, Extraktion mit Et_2O , Waschen, Trocknen und Eindampfen) ergab 105 mg Eindampfrückstand, der nach Umkristallisation aus Me_2CO und Et_2O 70.3 mg (IV) vom Schmp. 173.5~175°, aus der Mutterlauge weitere 4.5 mg (IV) ergab. Dieses Produkt erwies sich mit dem oben beschriebenen Präparat von (IV) in jeder Hinsicht (Schmp. Mischprobe, IR) als identisch.

6) **Oxydation von (VI)**—200 mg (VI) wurden in 40 ccm Me_2CO gelöst und zu dieser Lösung wurde bei Raumtemperatur 1.2 ccm einer Lösung von 8N CrO_3 - H_2SO_4 -Reagens³⁾ rasch eingetropft und dann weiter 10 Min. lang gerührt.

Dann wurde 100 ccm Wasser zugegeben und die ausgefallenen Niederschläge wurden gesammelt, die wiederholt in 20 ccm Me_2CO gelöst, mit 4 ccm 2N HCl versetzt und eine halbe Stunde lang unter Rückfluß gekocht wurden. Die übliche Aufarbeitung ergab eine rohe Ketocarbonsäure, die in 30 ccm 2N NaOH gelöst wurde. Die alkalische Lösung wurde nach Waschen mit Et_2O unter Eiskühlung mit konz. HCl bis auf Kongograu angesäuert und erschöpfend ausgeäthert. Die Et_2O -Auszüge ergaben nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vakuum 181 mg kristallinen Rückstand, der aus Me_2CO 110.3 mg (I) vom Schmp. 220~226° ergab.

94.6 mg davon wurden üblicherweise mit CH_2N_2 in Et_2O -Lösung methyliert. Die übliche Aufarbeitung ergab 143 mg Eindampfrückstand, der aus Et_2O und Pentan 90.5 mg Nadeln vom Schmp. 149~151° ergab. Dieses Produkt erwies sich mit dem auf anderem Wege*¹ hergestellten Präparat in jeder Hinsicht (Schmp., Mischprobe, IR) als identisch.

7) **Umsetzung von (II) mit Methylmagnesiumjodid**—Zu einer ätherischen Grignard-Lösung, hergestellt aus 32.3 mg Mg und 180 mg MeJ, wurde unter Eiskühlung sowie Rühren eine Lösung von 58 mg (II) in 6 ccm dehyd. Et_2O innerhalb von 10 Min. eingetropft und dann 3 Std. lang unter Rückfluß gekocht. Unter Eiskühlung sowie Rühren wurde das Reaktionsgemisch mit 10 ccm Wasser, dann mit 1 ccm 2N HCl versetzt und dann dreimal mit Et_2O ausgeschüttelt. Die Et_2O -Auszüge ergaben nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vakuum 60 mg Eindampfrückstand, der ohne weiteres an 2 g Al_2O_3 (Woelm Aktivität II) chromatographiert wurde. Die Fraktionen Nr. 3~8 (eluiert mit Petr. äther-Benzol (9:1) und Petr. äther-Benzol (4:1)) ergaben nach Umkristallisation aus MeOH total 17.8 mg Lakton (XIV) in Nadeln vom Schmp. 164~165.5°. Die Fraktionen Nr. 11~19 (eluiert mit Petr. äther-Benzol (3:1, 1:1, 1:2) und Benzol) ergaben aus Pentan oder MeOH total 15.1 mg Ausgangsmaterial in Nadeln vom Schmp. 150~155° (Mischprobe).

3 β -Methyl-3 α -hydroxy-5 α -cholestan-5-carbonsäurelaktone (XIV) : Schmp. 164~165. 5°, $[\alpha]_D^{18} + 11.3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1.018$, CHCl_3), IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 1759 (γ -Lakton), $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_2$ (mol. Gew., 428.67)—Ber. : C, 81.25; H, 11.29. Gef. : C, 80.90; H, 11.44.

II. Umsetzungsprodukte, ausgehend von 3-Oxo-5 α -cholestan-5-carbonitril

1) **Grignard-Reaktion von 3-Oxo-5 α -cholestan-3-carbonitril (XI)**—Zu einer Lösung von 1 g 5 α -Cyanketon (XI) in 30 ccm dehyd. Et_2O wurde unter Eiskühlung und Rühren 11.8 ccm (1.5 Mol. Äquiv.) einer ätherischen 0.31M MgJ-Lösung innerhalb von 30 Min. eingetropft und weiter 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt.

Die Reaktionsmischung wurde unter Eiskühlung mit 5 ccm Wasser, dann mit 4 ccm 2N HCl versetzt. Die Et_2O -Schicht wurde getrennt und die wässrige Schicht vollständig mit Et_2O extrahiert (zweimal). Jeder Extrakt ergab nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vakuum 1.06 g Rückstand, der an 30 g Al_2O_3 (Woelm Aktivität II) chromatographiert wurde.

Die mit Petr. äther-Benzol (4:1) eluierten Fraktionen (Nr. 5~13) ergaben aus EtOH 482 mg Ausgangsmaterial (XI) in feinen Nadeln vom Schmp. 177~179° (Mischprobe). Die mit Petr. äther-Benzol (2:1~1:1) eluierten Fraktionen ergaben aus Et_2O 148 mg (XII) in Platten vom Schmp. 148.5~150° (nach zweimaligem Kristallisieren). Die mit Petr. äther-Benzol (1:1)-Benzol eluierten Fraktionen ergaben aus Et_2O 77.4 mg (XIII) in Nadeln vom Schmp. 196~198°.

3 α -Hydroxy-3 β -methyl-5 α -cholestan-5-carbonitril (XII) : Platten aus Et_2O , Schmp. 148.5~150°, $[\alpha]_D^{20.5} + 17.7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1.026$, CHCl_3), IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{ cm}^{-1}$: 3545 (OH), 2215 (CN), $\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{ON}$ (mol. Gew., 427.69)—Ber. : C, 81.44; H, 11.55; N, 3.28. Gef. : C, 81.39; H, 11.69; N, 3.23.

3 β -Hydroxy-3 α -methyl-5 α -cholestan-5-carbonitril (XIII) : Nadeln aus Et_2O , Schmp. 196~198°, $[\alpha]_D^{20.5} + 17.4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1.049$, CHCl_3), IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{ cm}^{-1}$: 3550 (OH), 2217 (CN), $\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{ON}$ (mol. Gew., 427.69)—Ber. : C, 81.44; H, 11.55; N, 3.28. Gef. : C, 80.94; H, 11.49; N, 3.43.

2) Behandlung von 3 α -Hydroxy-3 β -methyl-5 α -cholestan-5-carbonitril (XII) mit konz. Salzsäure

i) Umsetzung von (XII) mit konz. HCl : Eine Lösung von 44.3 mg (XII) wurde mit 0.5 ccm konz. HCl in 5 ccm EtOH 4.5 Std. unter Rückfluß gekocht. Der EtOH wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand mit etwas Wasser versetzt und dann dreimal mit Et_2O extrahiert. Die Et_2O -Extrakte ergaben nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vakuum 51 mg Eindampfrückstand, der an 2 g Al_2O_3 (Brockmann, Aktivität II) chromatographiert wurde. Die mit Petr. äther-Benzol (9:1~4:1) eluierten Fraktionen ergaben 20.8 mg rohes (XV) in Nadeln vom Schmp. 132~135°, das nach weiterem Umkristallisieren bei 133~135° schmolz. Das IR-Spektrum zeigte, daß dieses Präparat ein wenig von Lakton (XIV) enthielt.

In einem anderen Ansatz wurde beobachtet, daß hierbei relativ große Mengen des Laktons im Verhältnis von (XV) : (XIV) = 3:1 entstanden und dieses durch Al_2O_3 -Chromatographie von der Imidsäure (XV) getrennt wurde, wobei das Lakton früher als die letztere eluierbar war.

3 β -Methyl-3 α -hydroxy-5 α -cholestan-5-carbonimidssäurelaktone (XV) : Nadeln aus MeOH , Schmp. 133~135°, $[\alpha]_D^{18} + 5.6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1.056$, CHCl_3), IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{ cm}^{-1}$: 1760 (schwach, γ -Lakton, beruht auf dem in kleiner Menge beigemengten Lakton (XIV)), 1670 (stark, $-\text{N}=\text{C}-\text{O}-$), $\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{ON}$ (mol. Gew., 427.69)—Ber. : C, 81.44; H, 11.55; N, 3.28. Gef. : C, 81.15; H, 11.57; N, 2.65.

ii) Verseifung des Imidsäures (XV) zu Lakton (XIV) : 17.8 mg Imidsäure (XV) wurden in 9 ccm MeOH gelöst, mit 3 ccm 2N KOH versetzt und 2 Std. unter Rückfluß gekocht. Das MeOH wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde nach Zugabe von etwas Wasser unter Eiskühlung mit konz. HCl angesäuert, anschließend mit Et_2O dreimal ausgeschüttelt. Die Et_2O -Auszüge ergaben nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vakuum 25 mg Eindampfrückstand, der an 1 g Al_2O_3 (Brockmann Aktivität II) chromatographiert wurde. Die Fraktionen Nr. 8~11 (eluert mit Petr. äther-Benzol (4:1)) ergaben aus MeOH 4.1 mg Lakton (XIV) in Nadeln vom Schmp. 160~162°, das nach nochmaligem Umkristallisieren bei 164~165° schmolz. Dieses Lakton wurde durch eine Mischprobe und den Vergleich der IR-Spektren mit dem aus 3-Keto-5 α -carbonsäure hergestellten γ -Lakton-Präparat identifiziert. Die Fraktionen Nr. 14~16 (eluert mit Petr. äther-Benzol (2:1)) ergaben aus MeOH 0.7 mg Ausgangsmaterial vom Schmp. 132~133° (Mischprobe).

3) **Wasserabspaltung von 3 α -Hydroxy-3 β -methyl-5 α -cholestan-5-carbonitril (XII)**—Zu einer Lösung von 200 mg (XII) in 4 ccm Pyridin wurde unter Eiskühlung eine Lösung von 250 ccm Phosphorylchlorid in 1 ccm Pyridin unter Schwenken eingetropft und zwei Nächte bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Reaktionsgemisch (Pyridin-HCl schied aus der Lösung aus) wurde auf das ca. dreifache Volumen von Eiswasser hinausgegossen und dreimal mit Et_2O extrahiert. Die Et_2O -Extrakte wurden zuerst mit 2N H_2SO_4 und mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (186.7 mg) wurde aus Et_2O und Pentan umkristallisiert und ergab 158 mg Prismen vom Schmp. 98~100°, dem in Analogie mit der Angabe⁵⁾ sowie gemäß seinem IR-Spektrum lediglich die Formel (XVI) zugeordnet wurde. Aus der Mutterlauge wurden noch 10.7 mg Kristalle vom Schmp. 94~98° erhalten, die scheinbar ein Gemisch von (XVI) und einem Isomer

(Δ^3 -Verbindung) waren. Bei einem anderen Versuch wurde das Produkt an Al_2O_3 chromatographiert, wonach ebenfalls aus Et_2O -Pentan Prismen vom Schmp. $102\sim 103^\circ$ als Hauptprodukt (69.7% Ausbeute) erhalten wurden, die bei der Mischprobe und dem IR-Spektrum mit dem oben beschriebenen identisch waren.

3-Methyl-5 α -cholest-2-en-5-carbonitril (XVI): Prismen aus Et_2O und Petr. äther, Schmp. $102\sim 103^\circ$, $[\alpha]_D^{24} -18.7^\circ \pm 2^\circ$ ($c=0.940$, CHCl_3), IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 2239(CN), 1672(C=C), 837, 828 (Trisubstituierte Doppelbindung), $\text{C}_{26}\text{H}_{47}\text{N}$ (mol. Gew., 409.67)—Ber.: C, 85.02; H, 11.56. Gef.: C, 85.12; H, 11.78.

4) Reduktion von 3-Methyl-5 α -cholest-2-en-5-carbonitril (XVI) mit Lithiumaluminiumhydrid —Zu einer Lösung von 195 mg (0.476 mMol) (XVI) in 15 ccm dehyd. Et_2O wurde unter Eiskühlung sowie Rühren eine Lösung von 90.5 mg (2.38 mMol) LiAlH_4 in 20 ccm dehyd. Et_2O innerhalb von 30 Min. eingetropft und dann bei Raumtemperatur weiter 3.5 Std. lang gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurden unter Eiskühlung 15 ccm Wasser 15 ccm 2N HCl vorsichtig zugesetzt und vollständig ausgeäthert. Die Et_2O -Extrakte ergaben nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vakuum 201 mg Rückstand, dessen IR-Spektrum (Film) Banden bei $3500\sim 3300\text{ cm}^{-1}$ (stark, breit, NH_2), 1718 cm^{-1} (Mittel, CHO), 1610 cm^{-1} (stark, breit, NH_2) zeigte.

Als nächstes wurde das rohe Reduktionsprodukt mit einem Überschuß an Pikrinsäure in alkoholischer Lösung behandelt und das ausgefallene Pikrat aus EtOH umkristallisiert: gelbe Nadeln vom Schmp. $228\sim 234^\circ$ (93.4 mg). Das Filtrat und die Mutterlauge wurden vereinigt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde an Al_2O_3 grob chromatographiert und daraus wurden 86.4 mg eines öligen Produktes (aus den mit Benzol- CHCl_3 (1:1)- CHCl_3 eluierten Fraktionen) und weitere 68.6 mg des Rohpikrats (aus den mit CHCl_3 -MeOH (98:2) eluierten Fraktionen) erhalten. Das letztere wurde aus EtOH umkristallisiert und ergab gelbe Nadeln vom Schmp. $232\sim 237^\circ$ (Mischprobe mit dem oben beschriebenen Pikrat zeigte keine Depression). Das erstere wurde erneut an 4 g Al_2O_3 (Woelm Aktivität II) chromatographiert, wonach 53.4 mg öliges Produkt aus den mit Petr. äther-eluierten Fraktionen (Nr. 1~4) und 3.8 mg eines unidentifizierten Produktes vom Schmp. $82\sim 83^\circ$ (Prismen aus MeOH und EtOH) aus den mit Petr. äther-Benzol (4:1) eluierten Fraktionen (Nr. 9, 10) erhalten wurden. Das erste ölige Produkt zeigte im IR-Spektrum (Film) deutliche Banden für Aldehyd bei 2700 cm^{-1} und bei 1736 sowie 1720 cm^{-1} (gespalten) und für eine trisubstituierte Doppelbindung bei 1652 und 840 cm^{-1} und daher wurde ihm die Formel (XIX) zugegeben, obwohl die Elementaranalyse nicht durchgeführt wurde. Das Pikrat (71.3 mg) wurde in 20 ccm Et_2O gelöst und zweimal mit je 10 ccm 2N NaOH ausgeschüttelt. Die Et_2O -Lösung wurde dann zweimal mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand (41.3 mg) wurde mit 0.5 ccm Ac_2O und 0.8 ccm Pyridin bei $95\sim 100^\circ$ acetyliert (1 Std.). Nach üblicher Aufarbeitung wurden 47.7 mg rohes Acetat erhalten, das aus Et_2O und Pentan 24.6 mg reines Acetat (XVIII) in Säulen vom Schmp. $154\sim 156^\circ$ ergab.

Pikrat von 3-Methyl-5-aminomethyl-5 α -cholest-2-en: Gelbe Nadeln aus EtOH, Schmp. $232\sim 237^\circ$, $\text{C}_{35}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_7$ (mol. Gew., 618.79)—Ber.: C, 65.39; H, 8.47; N, 8.72. Gef.: C, 65.65; H, 8.51; N, 8.52.

3-Methyl-5-acetamidomethyl-5 α -cholest-2-en (XVIII): Säulen aus Et_2O -Pentan, Schmp. $154\sim 156^\circ$, $[\alpha]_D^{20} -14.8^\circ \pm 2^\circ$ ($c=1.068$, CHCl_3), IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3318, 3145(NH), 1660, 1643, 1564, 1554(CO-NH), 835(C=CH), $\text{C}_{31}\text{H}_{53}\text{ON}$ (mol. Gew., 455.74)—Ber.: C, 81.69; H, 11.72; N, 3.07. Gef.: C, 81.88; H, 11.69; N, 3.12.

III. Umsetzungsprodukte, ausgehend von 3-Oxo-5 β -cholestan-5-carbonsäuremethylester

1) Ketalisierung von (XXI)—540 mg (XXI) wurden mit 350 mg Äthylenglykol in Gegenwart von 25 mg *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat in 70 ccm dehyd. Benzol wie üblich ketalisiert (7 Std.). Die analoge Aufarbeitung wie bei (I-1) ergab 591.5 mg rohes Ketal, das aus Et_2O und Pentan 398.6 mg Ketal (XXII) in Platten vom Schmp. $154\sim 156^\circ$, aus der Mutterlauge weitere 124.6 mg (XXII) vom Schmp. $150\sim 154^\circ$ ergab.

3-Oxo-5 β -cholestan-5-carbonsäuremethylester-3-äthylenketal (XXII): Schmp. $154\sim 156^\circ$, $[\alpha]_D^{26} +2.5^\circ \pm 2^\circ$ ($c=0.970$, CHCl_3), IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1730(Ester), $\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{O}_4$ (mol. Gew., 488.73)—Ber.: C, 76.18; H, 10.72. Gef.: C, 76.58; H, 10.72.

2) LAH-Reduktion von (XXII)—Zu einer Lösung von 870 mg LiAlH_4 in 30 ccm dehyd. Et_2O wurden unter Rühren eine Lösung von 872 mg (XXII) in 40 ccm dehyd. Et_2O innerhalb von 10 Min. eingetropft und 1 Std. lang bei Raumtemperatur gerührt, anschließend 2 Std. lang unter Rückfluß gekocht. Nach der Zersetzung vom überschüssigen LiAlH_4 mit 10 ccm Wasser wurden 20 ccm 4N HCl unter Eiskühlung zugegeben. Die wässrige Phase wurde getrennt und zweimal mit je 80 ccm Et_2O ausgeschüttelt. Die Et_2O Extrakte wurden mit Wasser, 2N Na_2CO_3 und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet. Eindampfen im Vakuum hinterließ 839 mg rohes (XXIII), das nach Umkristallisieren aus Pentan 706.6 mg (XXIII) in Prismen vom Schmp. $109\sim 110.5^\circ$ (86.1%) ergab. Zur Analyse wurde dieses nochmals umkristallisiert: Schmp. $113.5\sim 115.5^\circ$.

3-Oxo-5-Hydroxymethyl-5 β -cholestan-3-äthylenketal (XXIII): Schmp. $113.5\sim 115.5^\circ$, $[\alpha]_D^{25} +27.4^\circ \pm 2^\circ$ ($c=0.972$, CHCl_3), IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3500(OH), $1090\left(<\overset{\text{O}}{\text{O}}\right)$, $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{O}_3$ (mol. Gew., 460.72)—Ber.: C, 78.20; H, 11.38. Gef.: C, 78.56; H, 11.49.

3) **Entketalisierung von (XXIII)**—74 mg (XXIII) wurden in 10 ccm Me₂CO gelöst, mit 2 ccm 2N HCl versetzt und 0.5 Stunde unter Rückfluß gekocht. Die übliche Aufarbeitung ergab kristallinischen Eindampfrückstand, der aus Et₂O und Pentan 49.1 mg (XXX) in seidenfadenförmigen Kristallen vom Schmp. 124~126° ergab.

5-Hydroxymethyl-5 β -cholestan-3-on (XXX): Schmp. 124~126°, $[\alpha]_D^{20} + 39.0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0.893$, CHCl₃), IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3500, 3340(OH), 1690(C=O), IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3620, gegen 3420(OH), 1704(C=O), C₂₈H₄₈O₂ (mol. Gew., 416.66)—Ber.: C, 80.71; H, 11.61. Gef.: C, 80.68; H, 11.79.

4) **Tosylierung von (XXIII)**—500 mg (XXIII) wurden in 5 ccm Pyridin gelöst, unter Eiskühlung sowie Schwenken mit 750 mg *p*-Tosylchlorid portionweise versetzt und dann bei Raumtemperatur 1.5 Std. lang stehengelassen.

Dann wurde die Reaktionslösung mit einigen Tropfen Wasser versetzt und eine weitere Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach wurde sie auf Eiswasser hinausgegossen und dreimal mit Et₂O extrahiert. Die Et₂O-Auszüge ergaben nach Waschen mit 2N HCl, Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen im Vakuum 608.6 mg Rückstand (Schaum), der nicht kristallisierte. In seinem IR-Spektrum in CHCl₃ wurden die Banden für Tosylat bei 1359, 1177, 1600 und 945 cm⁻¹ und keine mehr für Hydroxyl ersichtlich, woraus zu schließen ist, daß die Tosylierung glatt verlief.

5) **Reduktion von (XXVIII) mit Lithium in flüssigem Ammoniak**—Zu einer Lösung von 0.5 g Li in 30 ccm flüssigem NH₃ wurde unter Rühren eine Lösung von 100 mg (XXVIII) in 15 ccm dehyd. Et₂O innerhalb von ca. 5 Min. zugegeben. Nach weiteren 5 Min. wurden 6 ccm dehyd. EtOH zugesetzt, wobei die blaue Farbe der Lösung verschwand. Nach Verdunsten des Ammoniaks wurde das Reaktionsgemisch mit etwas Wasser versetzt und dreimal mit Et₂O extrahiert. Die Et₂O-Extrakte ergaben nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen im Vakuum 144.3 mg Rückstand, der sofort an 4 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Petr. äther-Benzol (2:1, 1:1) und Benzol eluierten Fraktionen (Nr. 13~26) ergaben aus Pentan 50 mg Nadeln vom Schmp. 114.5~115.5°, die sich nach einer Mischprobe und dem Vergleich der IR-Spektren als identisch mit dem oben beschriebenen Präparat von (XXIII) erwiesen.

6) **Ein Versuch zur Darstellung von 5-Methyl-5 β -cholestanon (XXVI) aus Tosylat (XXVIII)**—Ein Versuch zur Darstellung von 5 β -Methylcholestanon nach der Angabe⁶⁾ durch Austausch der Tosylgruppe von (XXVIII) mit Natrium-Benzylmerkaptid, anschließende Entschwefelung mit Raney-Ni und Entketalisierung mit HCl verlief nicht erwartungsgemäß und nur Ketoalkohol (XXX) sowie ein nicht identifiziertes Produkt "SH 50" wurden erhalten.

7) **Chlorierung von (XXIII)**—130 mg (XXIII) wurden in 1 ccm CHCl₃ gelöst, unter Eiskühlung und Schwenken mit einer Lösung von 35 mg (1.2 Mol. Äquiv.) SOCl₂ und 23 mg (1.2 Mol. Äquiv.) Pyridin in 1 ccm CHCl₃ versetzt und 1 Std. bei 0° stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf Eiswasser hinausgegossen und ausgeäthert. Die Et₂O-Auszüge ergaben nach Waschen mit 2N Na₂CO₃, Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen im Vakuum 140 mg Eindampfrückstand (positive Beilsteinprobe), der sofort an 4 g Florisil chromatographiert wurde. Die mit Petr. äther-Benzol (9:1 und 4:1) eluierten Fraktionen (Nr. 6~9) ergaben aus Me₂CO 19.0 mg wachsartige Kristalle vom Schmp. 94~95°, die nach weiterem Umkristallisieren bei 95~97° schmolzen. Die mit Benzol-CHCl₃ (4:1, 2:1 und 1:1) eluierten Fraktionen (Nr. 26~32) ergaben aus Et₂O und Pentan ein wenig von Prismen vom Schmp. 184~186°, die aber nicht weiter untersucht wurden.

5-Chlormethyl-5 β -cholestan-3-on-3-äthylenketal (XXIX): Schmp. 95~97°, C₃₀H₅₁O₂Cl (mol. Gew., 479.17)—Ber.: C, 75.20; H, 10.73; Cl, 7.40. Gef.: C, 75.60; H, 10.91; Cl, 7.54.

8) **Dehydrierung von (XXIII) mit Chromsäure-Pyridin-Komplex**—200 mg (XXIII) wurden in 2 ccm Pyridin gelöst, in die eine Suspension von CrO₃-Pyridin, hergestellt aus 200 mg CrO₃ und 2 ccm Pyridin, unter Eiskühlung zugesetzt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde nach dem über Nacht Stehenlassen bei Raumtemperatur mit 2 ccm MeOH versetzt, auf Eiswasser gegossen und anschließend dreimal mit Et₂O extrahiert. Die Et₂O-Auszüge wurden der Reihe nach mit 0.5N H₂SO₄, H₂O, 2N NaOH und mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Eindampfen im Vakuum hinterließ 176.4 mg Rückstand, der an 4 g Al₂O₃ (Woelm Aktivität II) chromatographiert wurde. Die mit Petr. äther-Benzol ((9:1) und (4:1)) eluierten Fraktionen (Nr. 3~10) ergaben aus MeOH 67.5 mg Aldehyd (XXIV) in Säulen vom Schmp. 132~133°, aus den Mutterlaugen noch 23.4 mg (XXIV) vom Schmp. 131~132°. Totalausbeute war dann 91.0 mg (45%).

3-Oxo-5 β -cholestan-5-carbonyl-3-äthylenketal (XXIV): Schmp. 132~133°, $[\alpha]_D^{21} + 23.3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1.013$, CHCl₃), IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 2720, 1708(CHO), C₃₀H₅₀O₃ (mol. Gew., 458.70)—Ber.: C, 78.55; H, 10.99. Gef.: C, 78.36; H, 11.15.

9) **Huang-Minlon'sche Reduktion und Ketalabspaltung von (XXIV)**—462 mg des öligen rohen Aldehyds (XXIV) aus einem anderen Versuch (ohne chromatographische Reinigung) wurden mit 680 mg KOH und 1.2 ccm 80-proz. Hydrazinhydrat in 10 ccm Triäthylenglykol langsam auf einem Ölbad erhitzt, wobei die Innentemperatur zuerst bei 130~140° 30 Min. lang behalten und dann langsam mit Vertreiben des Wassers sowie des überschüssigen Hydrazinhydrats bis auf 210~220° erhöht wurde.

Nach zweistündigem Erhitzen bei gleicher Temperatur wurde dann die Reaktionslösung auf Eiswasser gegossen und dreimal mit Et₂O ausgeschüttelt. Die Et₂O-Auszüge ergaben nach Waschen mit 0.5N H₃PO₄, N Na₂CO₃ und mit Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen im Vakuum 413 mg öliges Produkt, das an 15 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Der Hauptanteil ((XXV), 247 mg), der mit Petr. äther und Petr. äther-Benzol (9:1) (die Fraktionen Nr. 1~6) eluiert wurde, kristallisierte leider nicht. Diese Fraktionen zeigten keine Carbonyl-Banden in den IR-Spektren mehr und nur die Banden für Ketal bei 1126 und 1076 cm⁻¹.

Dieser Anteil wurde mit demjenigen aus einem anderen Versuch vereinigt (285 mg) und mit 2N HCl in Me₂CO üblich entketalisiert (kochen, 30 Min.). Die übliche Aufarbeitung ergab 289 mg rohes Keton(XXVI), das durch Chromatographie an 8 g Al₂O₃ gereinigt wurde. Die mit Petr. äther eluierten Fraktionen(Nr.2~10) ergeben aus Et₂O und MeOH 109 mg (XXVI) in dünnen, langen Platten vom Schmp. 88~89°. 5-Methyl-5 β -cholestan-3-on (XXVI): Schmp. 88~89°, $[\alpha]_D^{25} + 35.0 \pm 2^\circ$ (c=0.844, CHCl₃), IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1708(C=O), C₂₈H₄₈O (mol. Gew., 400.66)—Ber.: C, 83.93; H, 12.08. Gef.: C, 84.18; H, 12.08.

10) Umsetzung von (XXI) mit Methylmagnesiumjodid—Zu einer Lösung von 1.5 g (XXI) in 50 ccm dehyd. Et₂O wurde unter Rühren sowie N₂-Strom eine Et₂O-MeMgJ-Lösung, hergestellt aus 265 mg Mg, 1.125 g MeJ und 15 ccm dehyd. Et₂O, bei 0° innerhalb von ca. 30 Min. eingetropft und dann bei Raumtemperatur 2.5 Std. gerührt. Nach dem anschließenden 30 minütigen Kochen wurde das Reaktionsgut abgekühlt, mit 20 ccm Wasser, 8 ccm 4N HCl versetzt und dreimal mit Et₂O extrahiert. Bei analoger Behandlung wie bei (I-7) wurden 1.502 g Eindampfrückstand erhalten, der aus Et₂O und Pentan umkristallisiert wurde. Die ersten Kristalle (841 mg) schmolzen bei 144~146° und die zweiten (aus der Mutterlauge, 255.1 mg) bei 142~145°. Diese Kristalle verwandelten sich nach längerem Aufbewahren in eine isomorphe Form, die bei 168~170° schmolz. Die IR-Spektren beider Substanzen in CHCl₃ waren komplett identisch. Die hochschmelzende stabile Form wurde erneut aus Et₂O oder feuchtem Et₂O umkristallisiert und die erhaltenen Kristalle schmolzen ebenfalls bei 168~170°.

3 α -Methyl-3 β -hydroxy-5 β -cholestan-5-carbonsäure- γ -laktone (XXXI): Schmp. 144~146° oder 168~170°, $[\alpha]_D^{25} + 9.9 \pm 2^\circ$ (c=0.936, CHCl₃), IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1763(γ -Laktone), C₂₉H₄₈O₂ (mol. Gew., 428.67)—Ber.: C, 81.25; H, 11.29. Gef.: C, 81.33; H, 11.27.

TABELLE I.

Nr.	mg(XXXI) (mMol)	Lösgerm. (ccm)	LAH ^{a)} od. LDAH ^{a,c)} (mMol)	Reaktionsbeding.		Ausbeute	
				Temp.	Dauer (Std.)	(XXXII) (mg) (%)	(XXXI) (mg) (%)
1	1096 (2.56)	Äther (100)	LAH (29.0)	Rückfluß	2.0	950 (86)	—
2	200 (0.47)	THF ^{a)} (11)	LAH ^{b)} (0.297)	Raumtemp.	2.5	110.3 (55)	15.3 (7.6)
3	200 (0.47)	Äther (16)	LAH ^{b)} (0.235)	Raumtemp.	1.0	46.0 (22.8)	74.6 (37.3)
4	685 (1.6)	THF ^{a)} (5.5) Äther (14) Pentan (5)	LDAH ^{b,c)} (1.6)	{ 0° dann Raumtemp.	1.0	465.3 (68)	—
5	272 ^{d)} (0.635)	THF ^{a)} (6) Äther (3.2) Pentan (5)	LDAH ^{b,c)} (0.48)	{ 0° dann Raumtemp.	1.0 2.5	89.9 (33.2)	26.9 (9.9)
6	200 (0.47)	THF ^{a)} (8)	LDAH ^{b,c)} (0.387)	{ 0° dann Raumtemp.	1.0 2.5	—	120.2 (60.1)

a) Abkürzungen: LAH=LiAlH₄, LDAH=Li(EtO)₂AlH₂, THF=Tetrahydrofuran.

b) Die Molarität der LAH-Lösung wurde nach der Angabe von J. A. Krynsky⁹⁾ bestimmt.

c) Referat (7).

d) Als Ausgangsmaterial wurde rohes (XXXI) verwendet, das aus (XXXII) durch Dehydrierung mit CrO₃-Pyridin-Komplex erhalten wurde.

11) Reduktion von Laktone (XXXI) mit LiAlH₄ oder Lithiumdiäthoxyaluminiumhydrid⁷⁾—i) Versuch Nr. 1 (Tabelle I): Zu einer Suspension von 1.1 g LAH in 50 ccm dehyd. Et₂O wurde eine Lösung von 1.096 g (XXXI) in 50 ccm dehyd. Et₂O unter Rühren bei Raumtemperatur eingetropft und 2 Std. lang unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgut bei 0° mit 20 ccm Wasser und 70 ccm 2N HCl versetzt. Die wässrige Schicht wurde nach der Trennung zweimal mit Et₂O ausgeschüttelt. Die Et₂O-Auszüge wurden der Reihe nach mit Wasser, mit 2N Na₂CO₃ und zweimal mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Eindampfen im Vakuum hinterließ kristallinen Rückstand, der aus Me₂CO und Et₂O 801 mg (XXXII) in Säulen vom Schmp. 156.5~157°, aus der Mutterlauge noch 149 mg Prismen vom Schmp. 153~155°, ergab.

Nach weiterem Umkristallisieren schmolz das reine Präparat bei 157~157.5°.

3 α -Methyl-3 β -hydroxy-5 β -cholestan-5-methanol (XXXII): Schmp. 157~157.5°, $[\alpha]_D^{25} + 24.5 \pm 2^\circ$ (c=1.066,

CHCl_3), IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHO}}$ cm^{-1} : 3615, gegen 3375(OH), $\text{C}_{29}\text{H}_{52}\text{O}_2$ (mol. Gew., 432.71)—Ber.: C, 80.49; H, 12.11. Gef.: C, 80.86; H, 12.26.

ii) Versuch Nr. 2. (Tabelle II): Zu einer Lösung von 200 mg (XXXI) in 10 ccm THF wurde unter Rühren sowie Eiskühlung 1 ccm einer 0.29M LiAlH_4 -THF-Lösung⁹⁾ eingetropft und bei Raumtemperatur weiter 2.5 Std. lang gerührt. Unter Eiskühlung wurde die Reaktionslösung mit einer wässrigen Lösung von 0.835 g Rochelle'schem Salz und 0.128 g Weinsäure in 6 ccm Wasser versetzt und dann wurde im Vakuum das Tetrahydrofuran abdestilliert. Der Rückstand wurde dreimal mit Et_2O extrahiert und analog wie bei (i) aufgearbeitet. Der Eindampfrückstand (218 mg) wurde an 8 g Al_2O_3 (Merck, neutral, Aktivität I) chromatographiert. Die mit Petr. äther-Benzol (4:1 und 2:1) eluierten Fraktionen (Nr. 5~8) ergaben aus Et_2O und Pentan 15.3 mg Ausgangsmaterial (XXXI) vom Schmp. 167~168° (Mischprobe). Die mit Benzol- CHCl_3 (9:1) eluierten Fraktionen (Nr. 19~25) ergaben aus Et_2O 110.3 mg Diol (XXXII) in Säulen vom Schmp. 155~157° (Mischprobe zeigte keine Depression).

iii) Versuch Nr. 4. (Tabelle 1): Zu 9 ccm einer ätherischen 0.18M LiAlH_4 -Lösung⁹⁾ wurde unter Rühren sowie Eiskühlung eine Lösung von 140 mg (1.6 mMol) Essigsäureäthylester in 1.5 ccm dehyd. Tetrahydrofuran innerhalb 1 Std. eingetropft. Zu dieser Lösung wurde dann unter Rühren eine Lösung von 685 mg (XXXI) in 4 ccm THF, 5 ccm Et_2O und 5 ccm Pentan innerhalb von 30 Min. bei 0° zugetropft und bei gleicher Temperatur weiter 30 Min. und dann bei Raumtemperatur 2 Std. gerührt. Die analoge Aufarbeitung wie bei (ii) ergab 690 mg Eindampfrückstand, der aus Et_2O 465.3 mg (XXXII) in Säulen vom Schmp. 155~156° ergab. Der Mutterlaugenrückstand (249.7 mg) ergab mit dem Brady'schen Reagens in EtOH keine Fällung.

12) **Oxydation von Diol (XXXII) mit Chromsäure-Pyridin-Komplex**—Zu einer Suspension von CrO_3 -Pyridin-Komplex, hergestellt aus 100 mg CrO_3 und 1 ccm Pyridin, wurde eine Lösung von 100 mg CrO_3 und 1 ccm Pyridin gegeben und dann bei Raumtemperatur 5 Std. stengelassen. Das Reaktionsgut wurde dann auf Eiswasser hinausgegossen und analog wie bei (8) aufgearbeitet. Der kristallinische Eindampfrückstand (111 mg, Schmp. 142/165~168°) ergab nur sehr schwache Rotfärbung bei einer Tetrazolium-Probe und wurde aus Et_2O umkristallisiert. Die ersten Kristalle (28 mg) schmolzen bei 168~170° und erwiesen sich mit dem Laktion (XXXI) als identisch (Mischprobe sowie Vergleich der IR-Spektren). Der Mutterlaugenrückstand (67.3 mg) wurde einer Huang Minlon-Reduktion unterworfen und das erhaltene Produkt wurde an Al_2O_3 chromatographiert, aber kein identifizierbares Produkt erhalten.

Für die freundliche Leitung und die wertvollen Ratschläge bei dieser Arbeit möchte ich Herrn Doktor K. Takeda, dem Direktor dieses Forschungslaboratoriums sowie Herrn Doktor W. Nagata herzlichst danken. Ich möchte auch Herrn Emeritus Prof. E. Ochiai für die wertvolle Diskussion darüber meinen innigen Dank aussprechen. Weiters danke ich auch Herrn H. Itazaki und Herrn T. Aoki für ihre freundliche Hilfe und den Herren, die die Bestimmung der optischen Spektren, der Analysenwerte und der optischen Drehungswerte durchgeführt haben, bestens.

Zusammenfassung

Von 3-Oxo-5 α - sowie -5 β -cholestan-5-carbonsäuremethylester (II) bzw. (XXI) ausgehend wurde nach einer Reihe von Reaktionen 5-Methyl-5 α - sowie -5 β -cholestan-3-on (VIII) bzw. (XXVI) via 3-Oxo-5 α - sowie -5 β -cholestan-5-carbonyl-3-äthylenketal (VI) bzw. (XXIV) erstmalig auf deutlichem Wege dargestellt, wenn auch die Verbindungen der 5 α -Reihe z. B. (VIII) und (VI) auf anderem Wege, nämlich durch Reduktion von 3-Oxo-5 α -cholestan-5-carbonitriläthylenketal (IX) mit Lithiumaluminiumhydrid und nachfolgende Operationen vorteilhafter darstellbar sind. Außerdem wurden das epimere 5-Hydroxymethyl-5 α - sowie -5 β -cholestan-3-on (V) bzw. (XXX), 3 β -Methyl-(5 $\rightarrow$ 3) γ - sowie 3 α -Methyl-(5 $\rightarrow$ 3) γ -laktone (XIV) bzw. (XXXI) synthetisch hergestellt.

(Eingegangen am 9. Oktober, 1960)

9) J. A. Krynetsky: Anal. Chem., 20, 311 (1948).