

Versuche zur Einführung von Oxy=Gruppen in die Ringe C und D des Steringerüstes

Von der

Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich

zur Erlangung
der Würde eines Doktors der
technischen Wissenschaften

genehmigte

Promotionsarbeit

vorgelegt von

FRANZ TROXLER

dipl. Ingenieur-Chemiker
aus Schlierbach (Kt. Luzern)

Referent: Herr Prof. Dr. L. Ruzicka

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

Leer - Vide - Empty

Meinem verehrten Lehrer, **HERRN PROF. DR. L. RUZICKA**
möchte ich an dieser Stelle für die stets grosszügige Unterstützung
dieser Arbeit meinen besten Dank aussprechen.

Ebenso danke ich **HERRN PROF. DR. PL. A. PLATTNER**
für das rege Interesse, das er meiner Arbeit entgegenbrachte, und für
die zahlreichen wertvollen Ratschläge, mit denen er sie förderte.

Leer - Vide - Empty

DEM ANDENKEN
MEINES VATERS

Leer - Vide - Empty

Inhalt

A. Einleitung	9
B. Theoretischer Teil	12
1. Kurze Uebersicht über den Arbeitsgang	12
2. Herstellung von 7 α - und 7 β -Oxy-cholestanol-acetat Konfigurationsbestimmung am Kohlenstoffatom 7	13 15
3. Die isomeren 3 β -Oxy-cholestene	17
a) Allgemeines	17
b) Konstitutionsbeweise	22
c) γ -Cholestenol	29
d) Thermische Zersetzung von 3 β -Acetoxy-7 α -benzoxy- und 3 β -Acetoxy-7 α -anthrachinon-carboxy-cholestan	33
e) α -Cholestenol	36
f) β -Cholestenol	40
4. Oxydationen mit Benzopersäure	44
5. Hydrierungen der Oxido-Verbindungen und andere Spaltungs- reaktionen derselben	51
C. Experimenteller Teil	59
D. Kurze Zusammenfassung	87
Literatur	89

Leer - Vide - Empty

A. Einleitung

Die natürlich vorkommenden Herzgifte sind glykosidische Verbindungen von Zuckern mit Steroiden, die am Kohlenstoffatom 17 eine ungesättigte Lactongruppe besitzen. Die zuckerfreien Spaltprodukte heissen *Genine* oder *Aglucone*. Den Beweis für die Anwesenheit des Steringerüsts in diesen Geninen erbrachten Arbeiten von *Tschesche* und *Jacobs*. So konnte durch Dehydrierung von *Anhydrouzarigenin* *Methyl-cyclopenteno-phenanthren* erhalten werden¹⁾. Das gleiche Dehydrierungsprodukt lieferte *Strophanthidin*²⁾. Andererseits führt der Abbau von *Digitoxigenin* zu *Aetio-cholansäure*³⁾.

Die *Genine* zerfallen in 2 Gruppen. Die sog. *Digitaloide* haben als Seitenkette am Kohlenstoff 17 eine *Butenolid-Gruppe*, die *Scilla-Glykoside* und das *Hellebrin*⁴⁾ einen α -*Pyronring*. Zu den ersteren gehören die *Glykoside* aus *Digitalis lanata* (*wolliger Fingerhut*), nämlich die *Digilanide* A, B und C, aus *Digitalis purpurea* (*roter Fingerhut*), d. h. die *Purpureaglykoside* A und B und aus *Strophanthus kombé*, nämlich *Cymarin*, *k-Strophanthin- β* und *k-Strophanthosid*, ferner die *Glykoside* *Periplocin*, *Sarmentocymarin*, *Uzarin*, *Oleandrin* und einige andere, zu den *Scillaglykosiden*, deren *Konstitution* besonders *Stoll* aufgeklärt hat⁵⁾, die *Glykoside* der roten und weissen Meerzwiebel.

Ueber die *Konstitution* des *Steroidgerüsts* der Herzgifte, die im Zusammenhang mit dieser Arbeit besonders interessiert sind, besonders durch *Tschesche*, *Jacobs*, *Stoll*, *Windaus* sehr viele Arbeiten publiziert worden. Darnach scheinen sich die verschiedenen *Aglucone* fast ausschliesslich durch verschiedene *Substitution* mit *Hydroxylgruppen* zu unterscheiden. Mit einer Ausnahme (*Uzarin*, bzw. α -*Anhydro-Uzaringenin*) stehen die Ringe A und B in *cis-Verknüpfung*. Das stets vorhandene *Hydroxyl* in 3 liegt meist in α -*Stellung*, d. h. unter der durch die Ringe gebildeten Ebene. Den meisten *Geninen* scheint also die *Konfiguration* der natürlichen *Gallensäuren* zuzukommen. *Hydroxyle* be-

finden sich ausserdem noch an den Kohlenstoffatomen 5, 12 oder 16 und bei allen am Kohlenstoff 14. Strophanthin und einige weitere, weniger wichtige, Aglucone tragen am Kohlenstoff 18 eine Oxo-Gruppe.

Die Stellung der Hydroxyle der einzelnen Herzgifte geht aus der folgenden Tabelle hervor:

Tabelle 1

Name des Glykosids	Genin	Hydroxyle	Literatur
Digilanid A Purpureaglykosid A Digitoxin Somalin	Digitoxigenin	3 α , 14*)	14) 16) 19) 20) 23)
Digilanid B Purpureaglykosid B Gitoxin	Gitoxigenin	3 α , 14, 16*)	17) 20) 23)
Digilanid C Digoxin	Digoxigenin	3 α , 12 α , 14	6) 7) 8) 12) 13) 18) 19) 20) 23) 22)
k-Strophanthosid k-Strophanthin- β Cymarin	Strophanthin	3 α , 5, 14	9) 10) 11) 19) 20) 14) 23)
Periplocymarin	Periplogenin	3 α , 5, 14	15) 20) 22) 23)
Uzarin	Uzaringenin, α -Anhydro- Uzaringenin	3 β , 14 3 β	12) 14) 19) 20) 23)
Sarmentocymarin	Sarmentogenin	3 α , 11?, 14	7) 12) 19) 22) 23)
Ouabain	Ouabagenin	1,3 α , 5, 11?, 14, 18	11) 21)

Durch zahlreiche Synthesen hat man versucht, die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirksamkeit aufzuklären²⁴⁾**). Die dabei gewonnenen Erkenntnisse lassen

*) Nach neuesten Versuchen von Reichstein, der beim Abbau von Digitoxigenin 3 β -Oxy- α -cholansäure erhielt, liegt die Hydroxylgruppe in 3 in β -Stellung. (F. Hunziker und T. Reichstein, *Experientia* 1, 90 (1945))

***) Ueber Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkungsweise der natürlichen Herzglykoside vgl. E. Rothlin, *Schw. med. Wschr.* 70, 577 (1940).

jedoch keine Gesetzmässigkeit erkennen. Es ist bisher auch nicht gelungen, einen Digitalisstoff von nennenswerter Herzwirksamkeit aufzubauen. Das beste bisher gefundene Produkt, das immer noch 50—100 Mal weniger wirksam ist, als natürliche Glykoside, hat interessanterweise Cholestanolstruktur. Mehrere synthetische Stoffe führen zu diastolischem Herzstillstand, während die natürlichen Glykoside in toxischen Dosen systolischen Herzstillstand bewirken. Man hat auch verschiedene Säureester hergestellt, und dabei gefunden, dass die veresternde Säure von erheblichem Einfluss auf Toxizität und Wirksamkeit ist.

Ein synthetisches Präparat mit einer Hydroxylgruppe in 14 wurde bisher pharmakologisch nicht untersucht.

Ziel dieser Arbeit sollte es nun sein, eine Hydroxylgruppe in die 14-Stellung des Steringerüsts einzuführen. Als Ausgangsmaterial diente Cholesterin.

Als einziger hat bisher Holtermann²⁵⁾ ein 14-Oxy-Steroid hergestellt, den 3 α , 12 β -Diacetoxy-14-oxy-cholansäure-methylester. Die Konfiguration in 14, die möglicherweise von physiologischer Bedeutung ist, wurde nicht bestimmt. Holtermann kam zu diesem Stoff durch Hydrierung von 3 α , 12 β -Diacetoxy-14,15-oxido-cholansäure-methylester. Diese Methode der Hydrierung von steroiden Oxido-Verbindungen, die sich bereits bei zahlreichen Sterinen zur Einführung von neuen Hydroxylgruppen, besonders in Stellung 5 und 6, bewährt hatte, schien auch hier erfolgversprechend.

Es stellte sich also die Aufgabe, zunächst die 8,14- und 14,15-Oxido-Verbindungen von Cholestanol-acetat herzustellen, und diese dann der katalytischen Hydrierung zu unterwerfen.

B. Theoretischer Teil

1. Kurze Uebersicht über den Arbeitsgang

Zur Darstellung der als Ausgangsmaterialien benötigten $\Delta^{8,14}$ - und $\Delta^{14,15}$ - 3β -Acetoxy-cholestene sollten zuerst die Ergebnisse von Schenk, Buchholz und Wiese²⁶⁾ reproduziert werden. Diese Autoren haben 7-Dehydro-cholesterin-acetat mit Palladium in Essigester hydriert und α -Cholestenol-acetat erhalten.

7-Dehydro-cholesterin ist aber bis heute noch auf keinem Weg bequem zugänglich. Die beste Methode, jene von Windaus, Lettré und Schenk²⁷⁾, die Pyrolyse von 7-Benzoxy-cholesterinbenzoat, führt, ausgehend von Cholesterin, über mehrere Stufen und liefert 7-Dehydro-cholesterin nur in geringer Ausbeute. Die meisten der zahlreichen Versuche, bessere Synthesen zu finden²⁸⁾, verliefen ganz erfolglos. Höhere Ausbeuten als bei Windaus konnten nicht erzielt werden. Daher wurde in dieser Arbeit zuerst versucht, die Methode von Ziegler zur Darstellung von Dienen mit Brom-succinimid²⁹⁾ auf das Cholesterin zu übertragen. Das Verfahren, das nach Ziegler bei aliphatischen und alicyclischen Verbindungen gute Resultate liefert, versagte jedoch beim Cholesterin. Die Reaktionen scheinen hier bedeutend weniger einheitlich zu verlaufen. Es wurden so unübersichtliche Ergebnisse erhalten, dass die Versuche unvollendet abgebrochen wurden*).

Hierauf wurde $\Delta^{8,14}$ -3-Acetoxy-cholesten nach der Methode von Wintersteiner und Moore hergestellt³⁰⁾. Diese Autoren hydrieren 7-Keto-cholesterin-acetat zuerst unter Absättigung der Doppelbindung mit Platin in Essigester und hierauf die Keto-gruppe mit Platin in Eisessig. Aus den so erhaltenen epimeren 7α - und 7β -Oxy-cholestanol-acetaten kann Wasser abgespalten werden,

*) Ziegler bemerkt in der zitierten Publikation auf S. 102, dass er in Erkenntnis der Tragweite dieser Reaktion in der Steringruppe, solche Versuche begonnen habe, und in einer späteren Mitteilung darüber referieren werde. Diese Publikation ist bis heute jedoch nicht erschienen.

wobei neben anderen Isomeren vorwiegend $\Delta^{7,8}$ -3-Acetoxy-cholesten entsteht. In dieser Arbeit wurde für die Wasserabspaltungsversuche nur das leichter reagierende 3-Acetoxy-7 α -oxy-cholestan verwendet*). Da in Uebereinstimmung mit den Ergebnissen von Wintersteiner und Moore keine einheitlichen Reaktionsprodukte erhalten wurden, wurden als weitere Wasserabspaltungsmethode noch die thermische Zersetzung des 3-Acetoxy-7 α -benzoxy- und des 3-Acetoxy-7 α -anthrachinon-carboxy-cholestans untersucht.

Das nach der Methode von Wintersteiner hergestellte $\Delta^{7,8}$ -Cholestenol-acetat wurde durch Schütteln mit Platin und Wasserstoff in Eisessig in $\Delta^{8,14}$ -Cholestenol-acetat umgelagert, nach dem bereits von Schenk beschriebenen Verfahren²⁶⁾ und in Anlehnung an zahlreiche weitere Publikationen über die Darstellung von $\Delta^{8,14}$ -Cholestenol^{31) 32) 33) 34)}.

Schliesslich wurde die Doppelbindung noch nach der Methode von Schenk²⁶⁾ aus 8,14 nach 14,15 verschoben und für diese Umlagerung sowohl das $\Delta^{8,14}$ -Cholestenol-acetat, wie auch das -benzoat verwendet.

Die $\Delta^{7,8}$, $\Delta^{8,14}$ - und $\Delta^{14,15}$ -Cholestenol-acetate wurden mit Benzopersäure oxydiert und die erhaltenen Oxido-Verbindungen katalytisch hydriert.

Ausserdem wurden einige dieser Oxyde mit Dioxan/Wasser aufgespalten, wobei im allgemeinen Diole entstanden.

Schliesslich wurden alle Oxido-Verbindungen mit Säure zu Dienem aufgespalten, in der Absicht, diese mit den bereits in der Literatur beschriebenen 3-Acetoxy-cholestadienen zu vergleichen und in der Hoffnung, so neue Anhaltspunkte für die Lage der Doppelbindungen der verschiedenen Cholestenol-acetate zu gewinnen.

2. Herstellung von 7 α - und 7 β -Oxy-cholestanol-acetat

Ueber diese beiden Diole ist bisher noch sehr wenig bekannt. Marker und Rohrmann³⁵⁾ scheinen sich als erste mit ihrer

*) Ueber die Zuweisung der Indices an die in 7 epimeren 3-Acetoxy-7-oxy-cholestene vgl. den nächsten Abschnitt. Hier ist die neue Nomenklatur angewendet.

Darstellung beschäftigt zu haben. Als Ausgangsmaterial dient 7-Keto-cholesterin-acetat, das aus Cholesterin-acetat durch Chromsäureoxydation nach Windaus²⁷⁾ leicht zugänglich ist.

Nach Marker soll 7-Keto-cholesterin-acetat bei Hydrierung mit Platin in neutralem Lösungsmittel 7-Keto-cholestanol-acetat liefern. Dieses entsteht nach Windaus und Kirchner³⁶⁾ aus 7-Keto-cholesterin-acetat auch bei Hydrierung mit Palladium in saurem Lösungsmittel. Hydriert man dagegen mit Platin in Eisessig, so soll nach Marker, nach anschliessender Verseifung, 7-Oxy-cholestanol erhalten werden. Dieses Diol vom Schmelzpunkt 164—166° sei identisch mit dem aus 7-Keto-cholestanol durch Reduktion nach Meerwein gebildeten. Marker schreibt ihm die Konfiguration eines 3 β , 7 α -Cholestandiols zu.

Wir haben 7-Keto-cholesterin-acetat mit Platin in Eisessig hydriert. Das Hydrierungsprodukt kristallisierte nicht. Es wurde verseift, und so ein kristallines Gemisch erhalten, das durch Umkristallisieren und Chromatographieren nicht vollständig in reine Komponenten zerlegt werden konnte. Die Analyse eines bei 169—175° schmelzenden Präparates zeigte 0,5% zu wenig Kohlenstoff, diejenige eines bei 142,5° schmelzenden Präparates 2,3% zu viel Kohlenstoff und 0,5% zu viel Wasserstoff. Letzteres muss also noch ein sauerstoffärmeres Produkt, vielleicht Cholestanol, enthalten.

Hier musste die Arbeit längere Zeit unterbrochen werden, und unterdessen kam die Publikation von Wintersteiner und Moore³⁰⁾ zu unserer Kenntnis. Diese Autoren reproduzieren ebenfalls die Versuche Markers und stiessen auf dieselben Schwierigkeiten wie wir. Sie konnten aber zeigen, dass bei der sauren Hydrierung von 7-Keto-cholesterin-acetat mit Platin die Oxy-Gruppe in 7 teilweise herausreduziert wird, und als verunreinigende Nebenprodukte Cholestanol-acetat, sowie 7-Keto-cholestanol-acetat entstehen. Diese Schwierigkeit wird umgangen, wenn die Reduktion in 2 Stufen vorgenommen wird. Neutrale Hydrierung von 7-Keto-cholesterin-acetat mit Platin führt nach Wintersteiner in 60% Ausbeute zu 7-Keto-cholestanol-acetat, das rein erhalten werden kann. Wird dieses in Eisessig mit Platin weiterhydriert, so werden in Ausbeuten von ca. 17, bzw.

47% die reinen 7 α - und 7 β -Oxy-cholestanol-acetate erhalten*). (I b bzw. II b)

Die Ergebnisse von Wintersteiner konnten in vollem Umfange bestätigt, die Ausbeuten aber wesentlich gesteigert werden. 7-Keto-cholestanol-acetat wurde aus 7-Keto-cholesterin-acetat in 88% Ausbeute, und daraus die beiden Diol-mono-acetate in 10 bzw. 74% Ausbeute erhalten.

Konfigurationsbestimmung am Kohlenstoffatom 7:

Zur Konfigurationsbezeichnung am Kohlenstoffatom 7 vergleichen Wintersteiner und Moore die Drehungen der beiden Diol-monoacetate mit denjenigen ähnlicher Isomeren. So sind von den beiden 7-Oxy-cholesterin-acetaten das stärker rechtsdrehende als 7 α -, das mehr linksdrehende als 7 β bezeichnet worden³⁷). Dies stimmt auch überein mit der α , β -Zuordnung der 7-epimeren Δ^5 -3 α , 7-Cholestendiole von Windaus und Nagatz³⁸). Dagegen sind die Cheno-desoxy-cholsäure und die Urso-desoxy-cholsäure, die sich nur durch verschiedene Konfiguration an C₇ unterscheiden, umgekehrt indiziert, d. h., die stärker linksdrehende Cheno-desoxy-cholsäure wird als 3 α , 7 α -Dioxy-cholsäure bezeichnet.

Die Drehung kann nun erfolgreich zur Konfigurationsbestimmung herangezogen werden. Bernstein³⁹) hat gefunden, dass sich die spezifischen, bzw. molaren Drehungen**) von Sterinderivaten unter bestimmten Voraussetzungen in Beiträge einzelner Molekülbezirke aufteilen lassen. Ausgehend vom Cholestan als Bezugssubstanz, bestimmte er die Drehungsinkremente für sterische Aenderungen der Cholestan-Struktur und den Uebergang zu einer grossen Zahl von Derivaten mit Doppelbindungen und funktionellen Gruppen in verschiedenen Stellungen des Steringerüsts. Mit Hilfe dieser Inkremente konnte er die Drehungen einer grossen Zahl von Steroiden in guter Uebereinstimmung mit den experimentellen Messungen berechnen.

Kürzlich haben nun Pl. A. Plattner und H. Heusser gezeigt, dass diese Methode auch in der Cholsäurereihe angewendet

*) neue Nomenklatur.

**) $[M]_D = [\alpha]_D \cdot M/100$ ⁴⁰).

werden kann⁴¹). Wie die folgende Tabelle zeigt, beträgt dort die Verschiebung der molaren Drehung bei Einführung einer Oxy-Gruppe in 7 α -Stellung -72° , in 7 β $+103^{\circ}$:

Tabelle II		[α] _D	[M] _D	Δ [M] _D
Chenodesoxy-cholsäure = 3 α , 7 α -Dioxy-cholansäure		+ 12,4	+ 49	- 72
Lithocholsäure = 3 α -Oxy-Cholansäure		+ 32,1	+ 121	
Ursodesoxy-cholsäure = 3 α , 7 β -Dioxy-Cholansäure		+ 57	+ 224	+ 103

Beim Vergleich von Cholestanol-acetat mit den beiden 7-Oxy-cholestanol-acetaten erhält man folgende Zahlen (alte Bezeichnungen):

7 α -Oxy-cholestanol-acetat	+ 35,3	+ 157,4	+ 88,6
Cholestanol-acetat	+ 16	+ 68,8	
7 β -Oxy-cholestanol-acetat	0	0	- 68,8

Die Differenzen sind den absoluten Beträgen nach in guter Übereinstimmung mit denen der Cholsäurereihe, tragen aber umgekehrte Vorzeichen, worauf schon Plattner und Heusser⁴¹) hingewiesen haben. Da die Konfiguration der Chenodesoxy-cholsäure bewiesen ist⁴²), kommt also dem von Wintersteiner als 7 α -bezeichneten Oxy-cholestanol-acetat die 7 β -, und dem bisher als 7 β - die 7 α -Struktur zu.

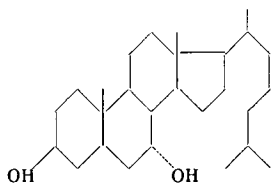
Diese neue Nomenklatur wird noch durch die Beobachtung gestützt, dass das trans-ständige 7 α -Hydroxyl leichter Wasser abspaltet als das cis-ständige 7 β -Hydroxyl.

Zur Konfigurationsbestimmung der beiden in 6 epimeren 3 β , 6-Cholestan-diole haben kürzlich Pl. A. Plattner und W. Lang die Bestimmung der Verseifungsgeschwindigkeiten der beiden Diacetate mit Erfolg herangezogen⁴³). In 7-Stellung stösst dieses Verfahren auf Schwierigkeiten. Aus Betrachtungen an den Stuart'schen Kalottenmodellen⁴⁴) ist nicht mit Sicherheit vorauszusagen, welches der beiden Hydroxyle in 7 schwerer verseifbar sein sollte.

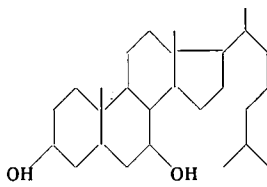
Einerseits erscheint die 7 β -Stellung durch die Nachbarschaft des 5-Rings stark gehindert, sollte also schwerer verseifbar sein, andererseits liegt die 7 α -Stellung senkrecht zur Ringebene, erscheint also gehindert gegenüber der in der Ringebene liegenden 7 β -

Stellung. Es war beabsichtigt, durch Verseifungsversuche festzustellen, welcher der beiden hindernden Einflüsse überwiegt, welches Hydroxyl also schwerer verseifbar ist. Nach diesen im Mikrolaboratorium durchgeführten Versuchen (siehe den experimentellen Teil) kann kein Unterschied der Verseifungsgeschwindigkeiten der Hydroxyle in 7α - und 7β -Stellung beobachtet werden.

Zusammenstellung der physikalischen Daten der beiden 7-Oxycholestanole und ihrer Derivate:



I $3\beta, 7\alpha$ -Cholestan-diol



II $3\beta, 7\beta$ -Cholestan-diol

a)	F. 152—153 ⁰	[a] _D	+ 8,1 ⁰	a)	F. 167—168 ⁰	[a] _D	+ 52,9 ⁰
b) 3-Acetat	115—116 ⁰		0 ⁰	c) Diacetat	72—73 ⁰		+ 35,3 ⁰
c) Diacetat	137—138 ⁰		— 17,2 ⁰	b) 3-Acetat	64—69 ⁰		+ 54,7 ⁰
d) 3-Acetat, 7-Benzoat: ölig					81—87 ⁰		

3. Die isomeren 3β -Oxy-cholestene

a) Allgemeines.

Trotz der umfangreichen Literatur über diese Gruppe von Verbindungen und die entsprechenden Ergostenole und ihre gegenseitigen Umlagerungen, sind die Kenntnisse auf diesem Gebiet noch recht unübersichtlich, da die physikalischen Eigenschaften dieser Isomeren zum Teil sehr ähnlich, der Reaktionsverlauf ihrer Umwandlungen im einzelnen unbekannt, und die Trennung der meist dabei auftretenden Reaktionsgemische oft schwierig ist.

Der Einfachheit halber ist hier die Nomenklatur, wie sie sich in der Literatur eingebürgert hat, verwendet. $\Delta^{8,14}$ -Cholestenol wird allgemein als α -Cholestenol (VI a), entsprechend $\Delta^{8,14}$ -Ergostenol als α -Ergostenol bezeichnet. Ebenso werden die $\Delta^{7,8}$ -Isomeren mit γ -, die $\Delta^{8,9}$ - mit δ - und die $\Delta^{14,15}$ - mit β benannt. Eine Ausnahme macht das α -Dihydro-zymosterin, dessen Doppelbindung in 9,11 angenommen wird.

Die α - und β -Isomeren werden ausnahmslos aus den leichter zugänglichen γ - oder δ -Isomeren hergestellt, deren Doppelbindungen sich unter dem Einfluss von Katalysatoren mehr oder weniger leicht nach 8,14 und 14,15 verschieben.

In der folgenden Tabelle sind die physikalischen Konstanten aller bisher gefundenen Cholestenole und ihrer Acetate zusammengestellt:

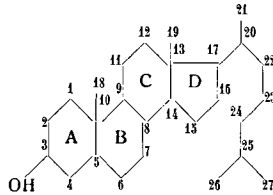


Tabelle III

	Δ	F.	$[\alpha]_D$
Cholesterin	5,6	148	- 38,8
α -Cholestenol	8,14	119—120 ²⁹⁾ 120 ³²⁾ 33)	+ 20,36 ²⁶⁾ + 22,9 ³⁰⁾
β -Cholestenol	14,15	130—133 ³¹⁾	+ 30 ³¹⁾
γ -Cholestenol	7,8	122—123 ²⁶⁾	0 ²⁶⁾
δ -Cholestenol	8,9	120—121 ³²⁾ 120 ³³⁾	+ 12,2 ³²⁾ + 11 ³³⁾
α -Dihydro-zymosterin	9,11	128—129 ³¹⁾	+ 50 ³¹⁾
Cholestenol A*)		117—118	- 73,1
Cholestenol C***)		101—103	+ 26
Cholesterin-acetat	5,6	115	- 47,4
α -Cholestenol-acetat	8,14	77—78 ²⁶⁾ 32)33)	+ 9,46 ²⁶⁾ + 10,05 ³²⁾
β -Cholestenol-acetat	14,15	90—92 ³¹⁾	+ 22,8 ³¹⁾
γ -Cholestenol-acetat	7,8	118—119 ²⁶⁾ 108—112 ³⁰⁾	0 ²⁶⁾ + 5 ³⁰⁾
δ -Cholestenol-acetat	8,9	107—108 ³²⁾ 33)	+ 12,5 ³³⁾
α -Dihydro-zymosterin-acetat	9,11	128—129 ³¹⁾	+ 31 ³¹⁾
Acetat des Cholestenols A*)		104—105	- 64 -65
Acetat des Cholestenols B**)		106—106,5	+ 10
Acetat des Cholestenols C***)		72—73	+ 23
unbekanntes Cholestenol-acetat von Windaus D****)		118 ³²⁾	+ 20,9 ³²⁾

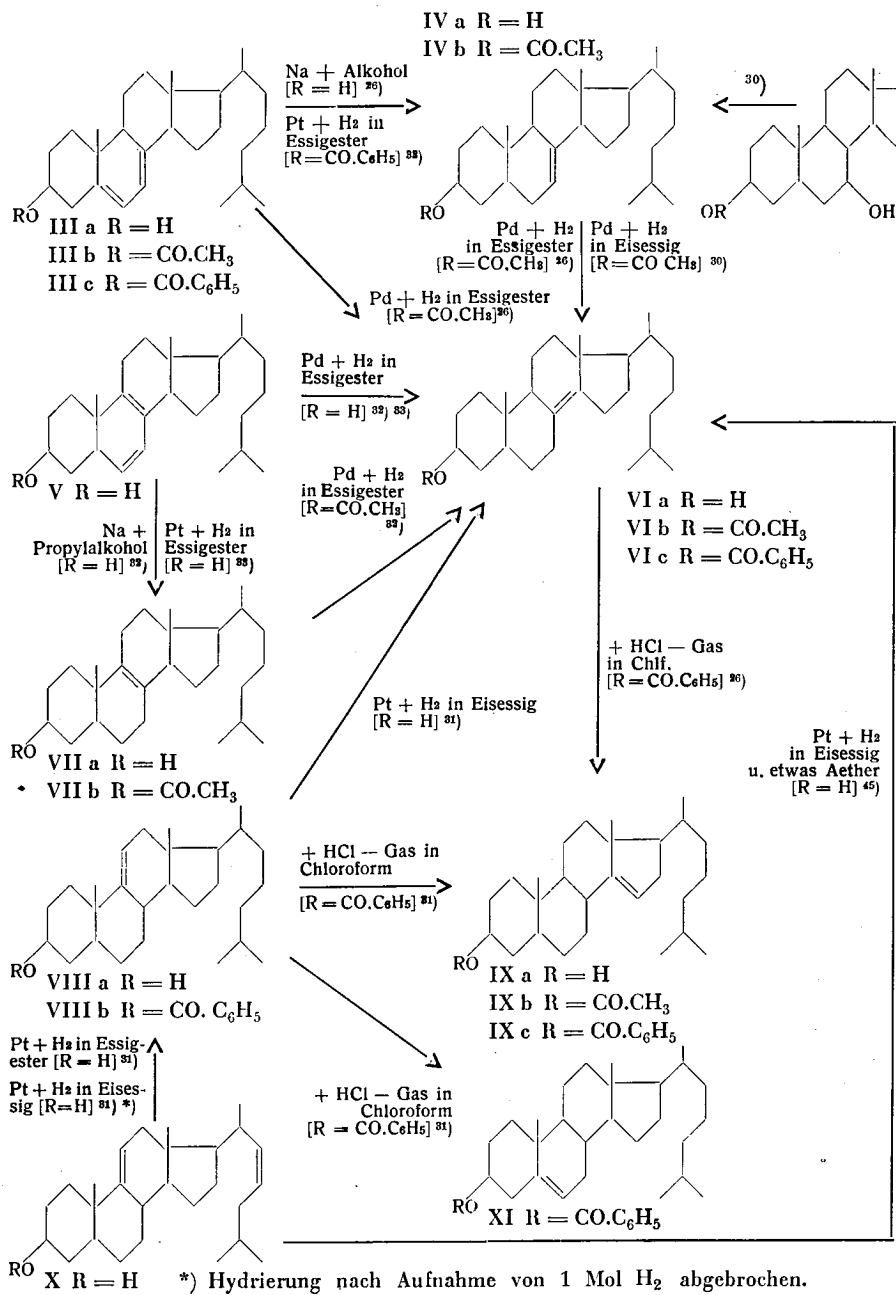
*) Acetat des Cholestenols A erhalten durch thermische Zersetzung des 3-Acetoxy-7 α -benzoxy-cholestans, sowie des Anthrachinon-carbonesters von 3-Acetoxy-7 α -oxy-cholestan. (Vgl. S. 34/35 und S. 84.)

**) Acetat des Cholestenols B aus vorigem Acetat durch 16-stündiges Schütteln mit Platin in Eisessig. (Vgl. S. 35 und S. 84.)

***) Acetat und freies Cholestenol C erhalten durch 3-stündiges Behandeln von $\Delta^{8,14}$ -Cholestenol-acetat in Chloroformlösung mit Salzsäuregas. (Vgl. S. 42/43 und S. 71/72.)

****) Als Nebenprodukt bei der Na/Propylalkohol-Reduktion von Isodehydrocholesterin. (Vgl. S. 31.)

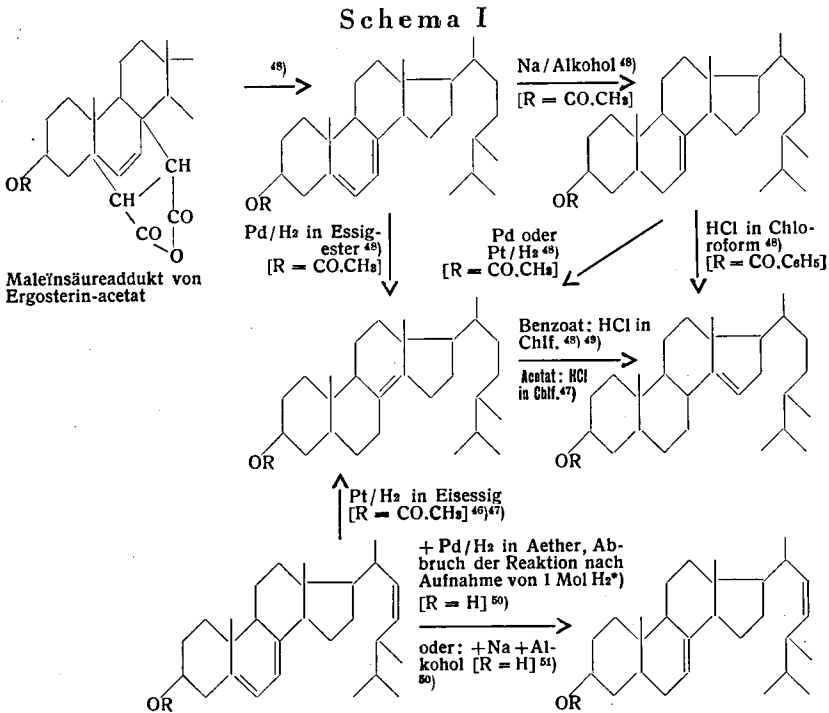
Die gegenseitigen Umwandlungen der Cholestenole in der heute üblichen Deutung werden durch das folgende Schema veranschaulicht (In [] ist die jeweilige Bedeutung von R der Reaktionspartner angeben):



Zum Vergleich sind die Schmelzpunkte und Drehungen der Ergostenole in der folgenden Tabelle zusammengefasst und ihre gegenseitigen Umwandlungen, die ganz analog denjenigen der Cholestenole verlaufen, ebenfalls schematisch dargestellt:

Tabelle IV

	Δ	F.	$[\alpha]_D$
α -Ergostenol	8,14	130—131	+ 17,86 ⁴⁶⁾ + 11 ⁴⁸⁾
β -Ergostenol	14,15		
γ -Ergostenol	7,8	148—149	- 0,21 ⁸⁵⁾ 0 ⁴⁸⁾
α -Ergostenol-acetat	8,14	110	+ 5,18 ⁴⁶⁾ 0 ⁴⁸⁾
β -Ergostenol-acetat	14,15	94—95	+ 3 ⁴⁶⁾
γ -Ergostenol-acetat	7,8	157	- 5,3 ⁴⁸⁾
		160—161	- 15,9 ⁸⁵⁾



*) Vgl. Heilbron und Sexton; Soc. 1929, 924.

Beschrieben ist ferner der analoge Uebergang von δ -Koprostenol in α -Koprostenol³⁴⁾ und die Umlagerung von δ -Cholesten in α -Cholesten und von δ - und α -Cholesten in β -Cholesten⁵²⁾.

Die stabilste Lage der Doppelbindung scheint die 8,14-Stellung zu sein. Die γ - und δ -Isomeren lagern sich unter dem Einfluss von Katalysatoren in die α -Produkte um. Die Umlagerung scheint von der Anwesenheit von Wasserstoff abhängig zu sein: Wieland schüttelte sein Zymosterin mit Platin in Eisessig in Stickstoffatmosphäre und erhielt das Ausgangsprodukt zurück³¹⁾.

Ferner beeinflusst das Lösungsmittel die Umlagerung, was ebenfalls Wieland am Beispiel des Zymosterins gezeigt hat³¹⁾. Mit Platin tritt in Feinsprit, Essigester oder Aether überhaupt keine Umlagerung ein, wohl aber in Eisessig. Palladium, das Platin an umlagernder Kraft übertrifft, isomerisiert auch in neutralen Lösungsmitteln.

Bei Hydrierung doppelt ungesättigter Stoffe mit Natrium und Alkohol ist die Absättigung der einen nicht von einer Umlagerung der andern Doppelbindung begleitet²⁶⁾ 32). Bei ihrer katalytischen Hydrierung unter Bedingungen, unter denen Umlagerung eintritt, verlaufen Hydrierung der einen und Verschiebung der andern Doppelbindung nicht neben-, sondern nacheinander³¹⁾ 45) 50). Alle Isomeren lagern sich, wenn sie in trockener Chloroformlösung mit einem getrockneten HCl-Strom behandelt werden, in die β -Isomeren um, doch verläuft diese Umlagerung nicht quantitativ.

b) Konstitutionsbeweise.

Nur wenige Arbeiten haben sich um die Konstitutionsaufklärung dieser Isomeren bemüht. Meist wird die Struktur aus dem Reaktionsverlauf, aus Analogien mit ähnlichen Verbindungen und aus den physikalischen und chemischen Eigenschaften geschlossen.

γ -Cholestenol:

Als erster hat Schenk²⁶⁾ die Lage der Doppelbindung in seinem γ -Cholestenol (IVa) durch Oxydation mit Benzopersäure zu beweisen versucht. Es wurde 8 Tage lang mit 2 Molen Persäure bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Wieviel von dieser verbraucht wurde, geben die Autoren nicht an. Das Reaktionsprodukt, Nadeln aus Aceton, schmolz bei 192⁰. Schenk hielt es für Chole-

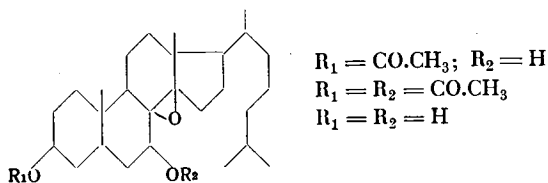
stantriol, obwohl die C-Analyse dafür um 0,7% zu tief ausfiel, was er auf Kristalllösungsmittel zurückführte. Mit Acetanhydrid wurde daraus ein Diacetat vom Schmelzpunkt 164—165° erhalten, auf das die Analyse stimmte.

Die Entstehung eines mono-tertiären Triols, die die 7,8-Lage der ursprünglichen Doppelbindung wahrscheinlich machen würde, setzt voraus, dass bei der Oxydation von IVa 1 Mol Persäure verbraucht wurde. Wintersteiner, der das Acetat IVb ebenfalls mit Benzopersäure oxydierte, beobachtete aber im Laufe von 8 Tagen einen Verbrauch von 2 Molen Persäure, unter Bildung eines neuen Oxyds³⁰). Der Wert der Arbeit Wintersteiners wird allerdings zum vorneherein dadurch herabgesetzt, dass er dafür kein reines IVb zur Verfügung hatte, und die Art der Verunreinigung nicht kannte.

Das Oxydationsprodukt Wintersteiners schmolz bei 123°, seine Analyse stimmte auf $C_{29}H_{48}O_4$. Der Schmelzpunkt des Verseifungsproduktes lag bei 187°, der des Diacetats bei 163°.

Wintersteiner oxydierte sein Acetat IVb ausserdem noch mit Osmium-tetroxyd. Nach Acetylierung des Oxydationsproduktes erhielt er ein Cholestantriol-diacetat vom Schmelzpunkt 169°. Das freie Triol schmilz bei 178°. Die Entstehung eines Triol-diacetates macht es höchst wahrscheinlich, dass die ursprüngliche Doppelbindung in 7,8 lag. Doppelbindungen in 8,9 oder 8,14 würden auf diese Weise ditertiäre Triole oder ungesättigte Diole liefern.

Die Produkte der Osmium-tetroxyd-oxydation sind nicht identisch mit denen der Persäureoxydation, weshalb Wintersteiner letzteren folgende Konstitution zuschreibt:



Auf folgendem Weg versucht er diese Formel zu beweisen:

Die Oxy-Gruppe in 7 wird zur Keto-Gruppe oxydiert und dann das Oxyd mit Salzsäure in Alkohol gespalten. Das entstandene

Dien-Keton absorbiert bei 297 m μ . Hydriert man es mit Palladium in Alkohol, so nimmt es 1 Mol Wasserstoff auf und liefert ein α,β -ungesättigtes Keton. Die Ketogruppe in 7 beweist er durch stufenweise Hydrierung des Diens mit Palladium in Feinsprit und Eisessig, wobei er 7-Keto-cholestanol-acetat und α -Cholestenol-acetat erhält.

Diese Reaktionen machen es höchst wahrscheinlich, dass die Doppelbindung des oxydierten γ -Cholestenol-acetats in 7,8 lag. Die Bildung von 7-Keto-cholestanol-acetat bei der Hydrierung des Dien-Ketons ist allerdings merkwürdig, da doch die Doppelbindungen in 8,9 und 8,14 nach allen bisherigen Erfahrungen mit Palladium in Eisessig nicht hydriert, vielmehr nach 8,14 umgelagert werden. Erstaunlich ist auch die Beständigkeit des Oxydrings gegen Säure. Unsere, später beschriebenen, 8,14-Oxido-Verbindungen wurden in Eisessig leicht und rasch in Diene gespalten.

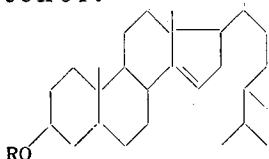
Wir haben ebenfalls eine Persäureoxydation unseres γ -Cholestenol-acetats (IVb) durchgeführt. Es wurde über Nacht mit 2 Molen Persäure stehen gelassen, in welcher Zeit 1 $\frac{1}{2}$ Mole verbraucht wurden. Aus dem Reaktionsprodukt wurde das Acetoxy-oxy-oxyd Wintersteiners chromatographisch von einem zweiten Produkt abgetrennt, das schon mit Petroläther/Benzol 1:1 eluiert wurde und das wir für 3-Acetoxy-7,8-oxido-cholestan halten, obwohl die Analyse dafür nicht genau stimmt (siehe Abschnitt über Persäureoxydationen). Dagegen wurde keine Spur Triol gefunden. Wahrscheinlich ist auch Schenk's Produkt nicht ein Triol, sondern identisch mit dem Diol-oxyd Wintersteiners. Ein sicherer Vergleich ist nicht möglich, da Schenk keine Drehungen publiziert.

Die Schmelzpunkte und, soweit bekannt, die Drehungen aller von Schenk, Wintersteiner und uns gefundenen Oxydationsprodukte von IVa und IVb sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Tabelle V

	Triol, resp. Diol-oxyd		Diacetat		3-Acetat	
	F.	$[\alpha]_D$	F.	$[\alpha]_D$	F.	$[\alpha]_D$
Produkte von Schenk ²⁶⁾	192		165			
3,7,8-Cholestan-triol*)	178	- 12,9	169	- 39,8		
3,7-Dioxy-8,14-oxido-cholestan*)	187	+ 8,1	163	- 11,9	123	+ 6,1
3,7-Dioxy-8,14-oxido-cholestan**)					122	+ 5,6
3-Oxy-7,8-oxido-cholestan**)					103	0

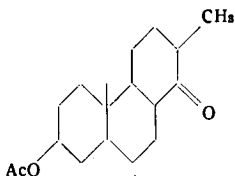
β -Ergosterol:



XII a R = H
XII b R = CO.CH₃

Die Lage der Doppelbindung im β -Ergosterol (XIIa) haben Achtermann⁵³⁾ und Laucht⁵⁴⁾ bestimmt.

Achtermann⁵³⁾ hat XIIb ozonisiert. Bei der reduktiven Aufspaltung des Ozonids erhielt er keine kristallisierten Produkte, beim Erhitzen des Ozonisierungsproduktes jedoch in 5% Ausbeute das kristallisierte Acetat eines Keto-alkohols. Die Analyse stimmte auf C₁₈H₂₈O₃. Das andere Spaltstück von 12 Kohlenstoffatomen fand er nicht auf. Er vermutete, dass der Ketoalkohol noch die Ringe A—C enthalte und dass die Seitenkette beim Erhitzen abgespalten worden sei. Jenem käme also folgende Konstitution zu:

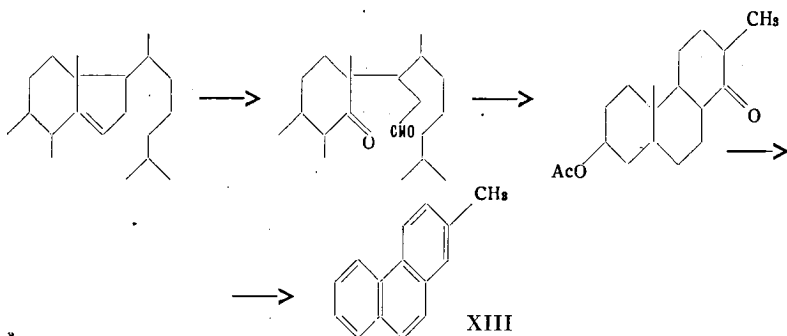


Laucht⁵⁴⁾ der diesen Ozonisierungsversuch wiederholte, konnte die Vermutung Achtermanns bestätigen. Er dehydrierte

*) Wintersteiner³⁰⁾

***) diese Arbeit.

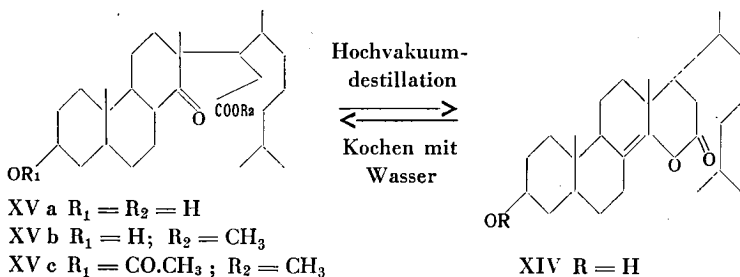
den Keto-alkohol mit Selen und erhielt dabei 2-Methyl-phenanthren (XIII). Ozonisierung und Dehydrierung erklärte er durch folgendes Schema:



Es muss also bei der Ozonisierung der Ring D aufgespalten worden sein. Die Seitenkette mit dem einen Carboxyl wurde beim Erhitzen abgespalten. Nachdem die Lage der Methylgruppe in 13 durch Arbeiten von Wieland und Dane⁵⁵⁾ und Cook und Linstead⁵⁶⁾ bewiesen ist, kommt auf Grund dieser Reaktionen für die Doppelbindung in XII nur noch die 14,15-Stellung in Frage.

Dies bewies Laucht auch noch auffolgendem Weg:

Aus den sauren Anteilen der Ozonisierung erhielt er bei der Hochvakuumdestillation ein Enol-lacton XIV das erst durch Kochen mit Wasser aufgespalten wurde, und dessen freie Säure XVa, deren Methyl ester XVb und Methyl ester-acetat XVc er herstellte:



Zur Bildung von Enol-lactonen müssen nach Windaus und Bohne⁵⁷⁾ folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

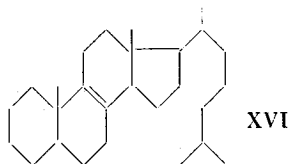
1. Die Keto-Gruppe muss in γ - oder δ -Stellung zum Carboxyl stehen.
2. An einem der Keto-Gruppe benachbarten Kohlenstoffatom muss sich Wasserstoff befinden.
3. Die Keto-Gruppe und das die carboxylhaltige Seitenkette tragende Kohlenstoffatom müssen im Ring benachbart sein.

Diese Bedingungen sind erfüllt, wenn die Doppelbindung im β -Ergostenol im 5-Ring und an der Verknüpfungsstelle zweier Ringe angenommen wird.

α -Ergostenol:

Ein Versuch *Lauchts*, die Doppelbindung im α -Ergostenol auf analoge Weise zu bestimmen, misslang⁵⁴). Er erhielt bei der Aufspaltung des Ozonids nur ein Ergostadienol und keine Abbau-Produkte.

δ -Cholesten:



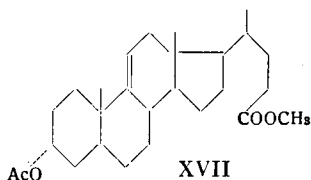
Ferner haben *Eck* und *Hollingworth*⁵²) die Doppelbindung im δ -Cholesten (XVI), das dem δ -Cholestenol (VIIa) entspricht, bestimmt. Sie erhielten es aus Cholestanol-7 durch Wasserabspaltung mit wasserfreiem Kupfersulfat in Xylol in Gegenwart von etwas Propionsäure. Ohne Propionsäure entstand ein Gemisch von α - und δ -Cholesten. Sie oxydierten XVI mit Chromsäure und erhielten ein Monoketon. Dieses wurde mit Natrium/Amylalkohol reduziert und das entstandene Cholestanol mit Chromsäure wieder oxydiert. Das Reaktionsprodukt erwies sich als Cholestanon(-7). Die ursprüngliche Doppelbindung muss also in 8,9 oder 8,14 gewesen sein. Die Autoren nehmen sie in 8,9 an, da sie sich über eine Zwischenstufe, die 8,14-Stufe, in die hydrierbare 14,15-Lage verschieben lässt.

$\Delta^{9,11}$ -Cholestenol:

Schliesslich haben *Wieland*, *Rath* und *Benend* die Doppelbindung im α -Dihydro-zymosterin (VIIIa) festgelegt³¹). VIIIa ist ein Cholestenol, denn mit HCl-Gas lässt sich daraus Cholesterin

und β -Cholestenol (IXa) gewinnen, und dieses ist zu Cholestanol hydrierbar (näheres darüber siehe im Abschnitt über β -Cholestenol). Es ist mit keinem der bekannten Cholestenole identisch. Auf Grund seiner Resistenz gegen katalytischen Wasserstoff schliessen die Autoren die 6,7-Stellung der Doppelbindung aus und legen sie zwischen 9 und 11. Die Konstitutionen von Zymosterin und α -Dihydro-Zymosterin veranschaulichen also die Formeln X und VIIIa.

Seit aber Reichstein⁵⁸) den $\Delta^{9,11}$ -3 α -Acetoxy-cholensäuremethylester (XVII), dessen Konstitution durch Synthese gesi-



chert ist, mit Platin in Eisessig glatt zum 3 α -Acetoxy-cholensäuremethylester hydrieren konnte, sind wohl an der Formulierung des α -Dihydro-Zymosterins (VIIIa) einige Zweifel erlaubt.

α -Cholestenol:

Die Konstitution des α -Cholestenols (VIa) (oder eines andern in 8,14 ungesättigten Sterins) ist bisher nicht bewiesen. Seine Doppelbindung wird in 8,14 angenommen, weil es einerseits aus γ - und δ -Cholestenol IVa, bzw. VIIa erhalten wird und andererseits mit Chlorwasserstoff direkt in das β -Isomere umgelagert werden kann. Es ist katalytisch nicht hydrierbar, was man durch die Lage der Doppelbindung zwischen 2 quartären C-Atomen erklärt. Der tiefe Schmelzpunkt seines Acetats macht aber den Beweis für seine Reinheit sehr schwierig. Da auch seine Drehung zwischen derjenigen von γ - und δ -Cholestenol-acetat IVb, bzw. VIIb liegt (siehe Tabelle III), kann eventuell ein Gemisch derselben für α -Acetat gehalten werden. Die Schmelzpunkte von α -, γ - und δ -Cholestenol liegen nur 3 Grad auseinander, sodass auch hier Irrtümer möglich sind. Die Mischschmelzpunktsprobe ist mit Zurückhaltung zu betrachten, da ihr Versagen schon oft beobachtet wurde. Bei Verwendung von Gemischen zu Mischschmelzpunkten werden die Verhältnisse sowieso ganz unüberschbar.

Im folgenden sollen nun noch die einzelnen Umlagerungsreak-

tionen besprochen und mit unsern eigenen Versuchen verglichen werden.

c) γ -Cholestenol.

γ -Cholestenol (IVa) ist erstmals von Schenk²⁶⁾ durch Hydrierung von 7-Dehydro-cholesterin (IIIa) mit Natrium und Alkohol erhalten worden. Der Schmelzpunkt des Hydrierungsproduktes lag bei 122—123⁰ und die spezifische Drehung bei —13,5⁰. Wurde mit Natrium und Alkohol weiterhydriert, so veränderte sich der Schmelzpunkt nicht, die Drehung lag aber nachher bei 0⁰ und änderte sich bei weiterer Reinigung nicht mehr. Acetylierung lieferte ein Acetat vom Schmelzpunkt 118—119⁰ und keiner nachweisbaren Drehung.

Später hat F. Rath³³⁾ durch Hydrierung von 7-Dehydro-cholesterin-benzoat (IIIc) mit Platin in Essigester einen Stoff erhalten, der mit IVc, hergestellt nach der Methode von Schenk, keine Depression gab.

Wintersteiner und Moore³⁰⁾ haben γ -Cholestenol-acetat (IVb) auf anderem Weg erhalten. Sie spalteten Wasser aus den 7-Oxy-cholestanol-acetaten ab und untersuchten folgende Wasserabspaltungsmethoden:

Aus 7 α -Oxy-cholestanol-acetat:*) a) mit wasserfreiem Kupfersulfat in Xylol und einer Spur Propionsäure.

b) mit Toluolsulfochlorid durch Kochen in Pyridin

c) mit Phosphorpentachlorid.

Aus 7 β -Oxy-cholestanol-acetat:*) d) Abspaltung von Toluolsulfo-säure aus dem 3-Acetoxy-cholestanol(-7 β)-tosylat mit Pyridin und Natriumjodid.

e) Abspaltung von Chlorwasserstoff aus dem 3-Acetoxy-cholestanyl(7 β)-chlorid mit Eisessig und Natriumacetat.

Dabei fanden sie, dass das 7 α -Isomere*) wesentlich leichter reagiert, als das 7 β . Unter Bedingungen, unter denen das 7 α -Oxy-

*) neue Nomenklatur.

cholestanol-acetat (Ib) glatt Wasser abspaltet, wird 7 β -Oxy-cholestanol-acetat (IIb), bzw. seine Ester, unverändert zurückerhalten.

Mit allen Methoden erhielten Wintersteiner und Moore ein kristallines Gemisch, das sie nicht in reine Komponenten zerlegen konnten. Aus seinen physikalischen Daten schlossen sie, dass wahrscheinlich IVb darin als Hauptbestandteil vorhanden sei. Der Schmelzpunkt konnte nicht über 108—112^o gesteigert werden, die spezifische Drehung lag dann bei +5 bis +6,5^o. Die rechtsdrehende Komponente identifizierten sie nicht. Es könnte sich um α - oder δ -Cholestenol-acetat handeln. Auch die Anwesenheit des bisher noch unbekanntem $\Delta^{6,7}$ -Cholestenol-acetats schliessen sie nicht aus. Die Autoren erwähnen noch, dass sie „schwach linksdrehendes Material“ erhielten, wenn sie das nach der Methode b) gewonnene Wasserabspaltungsgemisch nachträglich noch mit Kupfersulfat nach der Methode a) behandelten, eine Beobachtung, die im Zusammenhang mit den Resultaten unserer thermischen Zersetzung von 3-Acetoxy-7-benzoxy-cholestan erhöhtes Interesse gewinnt. Nach den Methoden b) und e) erhielten Wintersteiner und Moore am meisten kristallines Material (50—65%), Methode b) schien am meisten IVb zu liefern.

Wurde das Gemisch mit Palladium und Wasserstoff in Eisessig geschüttelt, so wurde reines α -Cholestenol-acetat (VIb) erhalten. Als Nebenprodukte der Wasserabspaltung kommen also nur Stoffe in Frage, die sich mit Palladium und Wasserstoff in Eisessig ebenfalls in VIb umlagern lassen, in erster Linie dieses selbst, sowie δ -Cholestenol-acetat. (VIIb).

Die Wasserabspaltung mit Kupfersulfat in Xylol ist bereits von Eck und Hollingworth⁵²⁾ am Cholestanol(-7) beschrieben worden. In Gegenwart von etwas Propionsäure erhielten sie reines δ -Cholesten (XVI), ohne Propionsäure ein Gemisch von α - und δ -Cholesten. Ferner beschrieben diese Autoren die Wasserabspaltung durch Erhitzen mit Aluminiumoxyd. Unter milden Bedingungen (25 Min. bei 260—270^o) erhielten sie reines XVI, unter energischeren (45 Min. bei 290—295^o, Stickstoffatmosphäre) ein Gemisch von α - und δ -Cholesten.

Interessanterweise konnten Eck und Hollingworth bei diesen Abspaltungen das primär entstandene γ -Cholesten gar nicht fassen.

In dieser Arbeit wurde von den zitierten Wasserabspaltungsmethoden jene mit Tosylchlorid und Pyridin aus 7α -Oxy-cholestanol-acetat gewählt. Das Reaktionsprodukt wurde chromatographiert. Mit Benzol/Petroläther 1:1 und Benzol wurde dabei zu etwa 70% ein kristallines Gemisch erhalten, das bei 107—108° schmolz und eine spezifische Drehung von +4° zeigte. In zahlreichen Analysen wurde jedoch für Cholestenol-acetat 0,3—0,5% zu wenig Kohlenstoff gefunden. Es lag also nicht ein reines Isomergemisch von Cholestenol-acetaten vor.

Wurde der kristalline Teil feinchromatographiert, so lagen die die höchstdrehenden Fraktionen stets ganz am Anfang und am Schluss. Durch wiederholte chromatographische Aufteilung in ganz kleine Fraktionen gelang es, in einer Ausbeute von etwa 10% einen Stoff zu isolieren, der bei 110—111° schmolz und eine spez. Drehung von +9 bis +11° zeigt. Aus der Aluminiumoxyd-Säule wurde er schon mit einem Gemisch von 5% Benzol in Petroläther eluiert, und kristallisierte aus Methanol/Essigester in prächtigen Blättchen. Seine Analyse stimmte auf ein Acetoxycholesten. Nach Schmelzpunkt und Drehung wurde vermutet, dass das δ -Cholestenol-acetat vorliegen könnte. Nach dem mit ihm unternommenen, im Kapitel über α -Cholestenol beschriebenen Versuchen, scheint das aber nicht der Fall zu sein. Es könnte sich eventuell um dasselbe unbekannte Cholestenol-acetat handeln, das Windaus, Linser und Eckhardt³²⁾ bei der Hydrierung des Iso-dehydro-cholesterins mit Natrium und Propanol erhalten haben. (Cholestenol-acetat D der Tab. III.)

Auf dieses Produkt folgten im Chromatogramm verschiedene Gemische, in denen u. a. das γ -Cholestenol-acetat enthalten ist, und schliesslich mit Benzol wieder ein stark rechtsdrehender Körper vom Schmelzpunkt 104—105°, der aus Methanol in schönen Blättchen kristallisierte. Seine Drehung betrug +49°. Die Analyse stimmte genau auf 3-Acetoxy- 7α -tosyl-cholestan. Dieser Ester konnte von Wintersteiner und Moore nicht erhalten werden.

Die vorhergehenden Chromatogramm-Fraktionen sind offenbar

damit bereits verunreinigt, was die für Cholestenol-acetat zu tiefen Kohlenstoffanalysen erklärt.

Zur Reinisolierung des γ -Cholestenol-acetats (IVb) wurde in späteren Versuchen daher zuerst die Hauptmenge des Tosylats chromatographisch abgetrennt, und die andern kristallinen Fraktionen verseift. Das Verseifungsprodukt wurde von neuem chromatographiert, wobei noch etwa 1—5% Diol vom Cholestanol-Gemisch abgetrennt werden konnten. Dieses wurde reacetyliert und aus dem Acetylierungsprodukt das oben beschriebene neue Cholestenol-acetat chromatographisch isoliert. Nach einigen Zwischenfraktionen wurde dann, ebenfalls mit Petroläther/Benzol 19:1 und 9:1, ein Cholestenol-acetat erhalten, das bei 107—109° schmolz und keine messbare Drehung aufwies. Es kristallisierte aus Methanol/Essigester in schönen Nadeln und ist daran vom vorhergehenden, blättrigen Isomeren leicht zu unterscheiden. Es dürfte sich um praktisch reines IVb handeln. Woher der tiefe Schmelzpunkt kommt, wurde nicht gefunden. Die Ausbeute dieses so gereinigten Präparates war etwa 20—30% des rohen Wasserabspaltungproduktes.

Aus den Zwischenfraktionen kristallisierte aus reichlich Methanol immer zuerst das blättrige Isomere, das vom nadeligen Produkt allmählich verdeckt wurde. Diese Beobachtung hat schon Wintersteiner gemacht, aber nicht für eine Trennung der beiden Stoffe verwendet.

Wintersteiner verzichtete auf eine Trennung des Abspaltungsgemisches, da er fand, dass es sich mit Palladium und Wasserstoff in Eisessig in reines α -Cholestenol-acetat umlagern lässt. Wir haben unsere Abspaltungsprodukte ebenfalls dieser Umlagerungsreaktion unterworfen. Diese Versuche, die im Abschnitt über α -Cholestenol beschrieben sind, führten aber zu keinen eindeutigen Resultaten.

Nach den Resultaten dieser Arbeit scheint es durchaus möglich, dass die rechtsdrehende Komponente im Wasserabspaltungsprodukt Wintersteiners aus Acetoxy-tosyl-cholestan bestand. Nach den Beobachtungen Wintersteiners scheint aber auch noch eine linksdrehende Komponente vorhanden zu sein. Weder durch die Arbeit Schenk²⁶⁾, noch durch diejenige Wintersteiners³⁰⁾, ist eindeutig bewiesen, dass reines γ -Choleste-

nol-acetat (IVb) die Drehung 0° hat, dass also Schenks Produkt einheitlich war. Die Frage scheint berechtigt, ob nicht sowohl das γ -Cholestenol Schenks, wie auch das γ -Cholestenol-acetat Wintersteiners Gemische von rechts- und linksdrehenden Bestandteilen waren, deren Drehungen sich beim Produkt Schenks zufällig genau, bei Wintersteiner ungefähr kompensierten.

Die Schmelzpunkte und Drehungen der aus unserem Wasserabspaltungsprodukt isolierten Verbindungen sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Tabelle VI

	F.	$[\alpha]_D$
neues Cholestenol-acetat, ähnlich mit δ -Cholestenol-acetat	111	+ 9 bis + 11
γ -Cholestenol-acetat, tosylatfrei	107—109	0
3-Acetoxy-7 α -tosyl-cholestan	104—105	+ 49

d) Thermische Zersetzung von 3-Acetoxy-7 α -benzoxy- und 3-Acetoxy-7 α -anthrachinon-carboxy-cholestan.

Durch thermische Zersetzung des 7 α -Benzoats (Id) und des 7 α -Anthrachinon-carbonesters wurde versucht, reines γ -Cholestenol-acetat (IVb) zu gewinnen. Erfahrungsgemäss verlaufen solche thermische Zersetzungen in der Regel ohne Umlagerungen.

Zuerst wurde die Spaltung des Benzoats versucht. Diese Methode hat schon Windaus²⁷⁾ zur Darstellung seines 7-Dehydrocholesterins, später u. a. auch Reichstein⁵⁹⁾ in der Cholsäurereihe in einer modifizierten Form verwendet.

7 α -Benzoxy-cholestanol-acetat (Id) wurde aus Ib durch Stehen mit Benzoyl-chlorid und Pyridin bei Zimmertemperatur hergestellt. Das erhaltene Oel konnte nicht kristallisiert, aus Methanol aber ein amorphes Produkt erhalten werden, das bei 55—70° sinterte. Dieser Ester ist in der Literatur nicht beschrieben. Die Abspaltungsversuche wurden mit dem öligen Benzoat durchgeführt.

Bei 3-stündigem Erhitzen auf 240° am Hochvakuum erfolgte noch keine Zersetzung. Daher wurde es am Wasserstrahlvakuum in einem gebogenen Reagensglas über freier Flamme erhitzt und rasch destilliert. Das Destillat, das z. T. kristallin erstarrt, wurde in Aether aufgenommen, die Aetherlösung mit Soda und Wasser gewaschen und getrocknet. Das aus dem Aether gewonnene farblose Oel wurde chromatographiert. Mit Petroläther + 15% Benzol wurde in ganz geringer Ausbeute ein in langen Nadeln kristallisierender Stoff vom Schmelzpunkt 139—143° erhalten, der wegen seiner geringen Menge nicht näher untersucht wurde. Mit Petroläther/Benzol 1:1 wurde dann ein blättrig kristallisierendes, bei ca. 110° schmelzendes Cholestenol-acetat gewonnen, auf das die Analyse stimmte. Die Drehung betrug -65° . Die Ausbeute war 50%. Daneben wurde mit Benzol nur noch 1 Produkt isoliert, ein nicht kristallisierendes Oel, offenbar Ausgangsmaterial.

Ganz analoge Resultate lieferte die thermische Zersetzung von 3-Acetoxy-7 α -anthrachinon-carboxy-cholestan, die in etwas anderer Form durchgeführt wurde. Reichstein hat die Darstellung von Anthrachinon-carbonestern zuerst beschrieben⁶⁰). Später hat er diese Methode etwas modifiziert. Von den zahlreichen neueren Publikationen seien u. a. erwähnt die Darstellung und Zersetzung der Anthrachinon-carbonester des 3 α , 12 β -Dioxybisnor-cholansäure-methylesters⁵⁹) und des Anthrachinon-carbonsäureesters von Pregnan-ol(-12 β)-dion(-3,20)⁶¹).

Das 7 α -Oxy-cholestanol-acetat wurde mit einem grossen Ueberschuss an Anthrachinon-carbonsäurechlorid 3 Stunden auf dem Wasserbad in Pyridin/Toluol erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Aether verdünnt, filtriert und der Niederschlag mit heissem Benzol nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate lieferten ein gelbes Oel.

Wie das Benzoat konnte auch der Anthrachinon-carbonsäureester nicht schön kristallisiert werden. Das zweimal aus Alkohol gereinigte Präparat war halbamorph und schmolz bei 101—107°. Es wurde im Claisenkolben am Hochvakuum zersetzt. Wurde der Kolben ins 300° heisse Metallbad eingetaucht, und das Oel innert 10 Minuten überdestilliert, so wurde im Reaktionsprodukt stets noch eine grössere Menge Ausgangsmaterial gefunden. Bessere Ausbeuten wurden erzielt, wenn die Zersetzung bei 220° begonnen

und die Temperatur etwa innert $\frac{3}{4}$ Stunden auf 300° gesteigert wurde. Dabei destillierte reichlich Anthrachinon-carbonsäure. Schliesslich wurde der Kolbenrückstand bei 340° destilliert.

Das Destillat wurde in Aether aufgenommen, mit Soda gewaschen und das aus dem Aether gewonnene gelbe Oel chromatographiert. Mit Petroläther wurden Spuren eines nadelig kristallisierenden Produktes eluiert, das nicht untersucht wurde. Daneben wurde nur noch ein Reaktionsprodukt erhalten, das mit Petroläther + 15% Benzol eluiert wurde und nach zweimaligem Umkristallisieren bei $104\text{--}105^{\circ}$ schmolz. Die spezifische Drehung betrug -64° . Nach der Analyse handelt es sich um ein Cholestenol-acetat (Cholestenolacetat A der Tab. III). Das Produkt ist offenbar identisch mit dem aus dem 7α -Benzoat erhaltenen. Dagegen stimmt es mit keinem der bisher gefundenen Cholestenol-acetate überein. In erster Linie kommt dafür die Konstitution eines $\Delta^{6,7}$ -Cholestenol-acetats in Frage, wenn nicht in dieser linksdrehenden Substanz das gesuchte reine γ -Cholestenol-acetat (IVb) vorliegt. Um die Lage der Doppelbindung zu bestimmen, wurde das Präparat in Eisessig mit Platin und Wasserstoff geschüttelt. Es war zu erwarten, dass entweder Cholestanol-acetat als Hydrierungsprodukt erhalten, oder dass die Doppelbindung in eine bereits bekannte Lage wandern würde.

Das Produkt erwies sich als katalytisch nicht hydrierbar. Nach 4-stündigem Schütteln mit Platin und Wasserstoff in Eisessig gab Tetranitromethan immer noch eine Gelbfärbung. Das Hydrierungsprodukt schmolz bei $104\text{--}105^{\circ}$ und hatte eine spezifische Drehung von $+9,7^{\circ}$. Es wurde erneut 14 Stunden lang mit Platin und Wasserstoff in Eisessig geschüttelt, wodurch die Drehung nicht mehr verändert ($+10,2^{\circ}$) und der Schmelzpunkt noch auf $106\text{--}106,5^{\circ}$ erhöht wurde. Nach der Analyse liegt immer noch ein Cholestenol-acetat vor. Schmelzpunkt und Drehung stimmen mit keinem der bisher bekannten Cholestenol-acetate überein. (Cholestenol-acetat B der Tab. III).

Der Versuch, die Lage der Hydroxyl-Gruppe durch Ueberführen des Produktes in Cholestanol-acetat zu beweisen, gelang nicht eindeutig. Das bei $101\text{--}102^{\circ}$ schmelzenden Cholestenol-acetat von der Drehung -65° wurde $1\frac{1}{4}$ Stunden mit Platin und Wasserstoff in Eisessig, der 10% conc. reine Salzsäure ent-

hielt, geschüttelt. Aus dem bei 80—87° schmelzenden Reaktionsprodukt konnte durch Umkristallisieren ein Stoff vom Schmelzpunkt 102—104° (Erweichung ab 97°) isoliert werden, der mit Tetranitromethan noch ganz schwache Färbung gab. Der Mischschmelzpunkt mit Cholestanol-acetat (F. 109°) lag bei 101—102,5°.

Schmelzpunkte und Drehungen der durch thermische Zersetzung von 3-Acetoxy-7 α -benzoxy- und 3-Acetoxy-7 α -anthrachinon-carboxy-cholestan erhaltenen Cholestenol-acetate:

Tabelle VII

	F.	$[\alpha]_D$
Zersetzungsprodukt:	104—105	— 65
Umlagerungsprodukt des vorigen:	106—106,5	+ 10

e) α -Cholestenol.

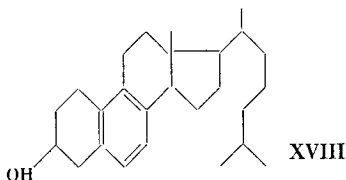
α -Cholestenol (VIa), bzw. sein Acetat (VIb) ist bereits mehrmals, und zwar aus γ - und δ -Cholestenol IVa bzw. VIIa, aus Dehydro-cholesterin (IIIa), Isodehydro-cholesterin (V) und Zymosterin, bzw. deren Acetaten, gewonnen worden.

So beschreibt zuerst Schenk²⁶⁾ eine Hydrierung von 7-Dehydro-cholesterin-acetat (IIIb) mit Palladium-mohr in Essigester. Unter Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff wurde ein Produkt erhalten, das aus Alkohol in Blättchen kristallisierte und bei 77—78° schmolz. Die spez. Drehung lag bei +9,46°. Daraus wurde der freie Alkohol vom Schmelzpunkt 119—120° und der spez. Drehung +20,36° gewonnen. Es soll sich um reines α -Cholestenol (VIa) handeln, analog der bereits bekannten Bildung von α -Ergosterin aus Ergosterin und 22-Dihydro-ergosterin^{48) 50)}.

Bald darauf erhielten Windaus, Linsert und Eckhardt³²⁾ ebenfalls α -Cholestenol (VIa) durch Hydrierung von Isodehydro-cholesterin (V) mit Palladium in Essigester. Das Hydrierungsprodukt schmolz bei 119°, sein Acetat bei 77°. Die spezifische Drehung dieses VIa betrug +20,7°.

Isodehydro-cholesterin bildet sich neben Dehydro-cholesterin bei der thermischen Spaltung von 7-Benzoyl-cholesterin-benzoat²⁷⁾. Die Trennung der

beiden geschieht über die m-Dinitro-benzoate. Der Stoff zeigt starke UV-Absorption zwischen 270 und 280 μ . Er hat also zwei konjugierte Doppelbindungen im gleichen Ring. Photochemische Dehydrierung mit Eosin führt zum gleichen, dimolekularen 2-wertigen Alkohol, der dabei auch aus 7-Dehydro-cholesterin erhalten wird²⁶). Dieser spaltet leicht Methan ab und geht über in Norsterin (XVIII), das im Ring B aromatisiert ist. Die beiden Doppelbindungen liegen also wahrscheinlich im Ring B. Demnach ist Iso-dehydro-cholesterin ein $\Delta^{6,7,8,9}$ -Cholestadienol(-3). (V).



Bei der beschriebenen Hydrierung wird also, ähnlich wie beim 7-Dehydro-cholesterin, die eine Doppelbindung abgesättigt und die andere verschoben.

Anders verläuft die Hydrierung mit Natrium und Propylalkohol³²). Dabei werden rasch 2 Atome Wasserstoff aufgenommen. Das Reaktionsprodukt enthält noch viel Ausgangsmaterial. Es wird acetyliert und chromatographiert. Die ersten Fraktionen geben in ca. 5% Ausbeute ein unbekanntes Cholestenol-acetat vom Schmelzpunkt 118⁰ und der spez. Drehung +20,9 (Cholestenol-acetat D der Tabelle III). Eine Analyse dieses Stoffes geben die Autoren nicht. Daneben wird in 70% Ausbeute nur noch ein Produkt eluiert, das δ -Cholestenol-acetat (VIIb), das bei 107—108⁰ schmilzt. Durch Verseifung erhält man daraus das VIIa vom Schmelzpunkt 120—121⁰ und der spez. Drehung +12,2⁰.

Dieses δ -Cholestenol-acetat (VII b) geht in Essigester beim Schütteln mit Palladium und Wasserstoff in α -Cholestenol-acetat (VIb) vom Schmelzpunkt 77—78⁰ über. Dessen spez. Drehung lag bei +10,05⁰. Dieses gibt mit VIb anderer Provenienz keine Depression und liefert bei der Verseifung α -Cholestenol (VIa) vom „richtigen“ Schmelzpunkt.

Auch Wieland und Benend³³) erhielten VIa bei der Hydrierung von Iso-dehydro-cholesterin (V) mit Palladium in Essigester. Hydrierten sie dagegen mit Platin in Essigester, so erhielten sie im Laufe einer Stunde quantitativ δ -Cholestenol (VIIa) vom Schmelzpunkt 120⁰ und der spez Drehung +11⁰. Das daraus durch

Acetylierung gewonnene VIIb war identisch mit dem unter gleichen Hydrierungsbedingungen erhaltenen VIIb aus Isodehydrocholesterin-acetat.

Ebenfalls zu α -Cholestenol (VIa) kann man bei der Hydrierung von Zymosterin (X) gelangen, die Wieland, Rath und Bennd untersucht haben³¹). Bereits Heilbron⁴⁵) hatte bei der katalytischen Hydrierung von Zymosterin in einer Mischung von viel Eisessig und wenig Aether VIa erhalten. Er hielt daher Zymosterin für Δ^8 ^{14,22}²³-Cholestadienol-(3). Wieland zeigte aber, dass Heilbron ein Sekundärprodukt erhalten hatte. Hydriert man mit Platin in Essigester, so wird ein bisher unbekanntes Cholestenol erhalten, das Wieland α -Dihydro-zymosterin nennt. Dieses bildet sich auch bei der Hydrierung in Eisessig, wenn die Hydrierung nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff abgebrochen wird. Es geht aber in VIa über, wenn von neuem 10 Minuten mit Platin und Wasserstoff in Eisessig geschüttelt wird. Auch hier also Wanderung einer Doppelbindung unter dem Einfluss von Platin in Eisessig.

Schliesslich hat auch Wintersteiner α -Cholestenol (VIa) hergestellt³⁰). Er schüttelte sein rohes γ -Cholestenol-acetat (IVb) mit Palladium in Eisessig. Das soll die Isomerisierung in 1—2 Stunden ermöglichen und bessere Ausbeuten geben, als die Umlagerung in Essigester nach Schenk²⁶). Wintersteiner erhielt in 60% Ausbeute nur 1 Reaktionsprodukt, dessen physikalische Daten, Schmelzpunkt 76—77°, Drehung +9,3°, auf diejenigen von VIb stimmten, ebenso diejenigen seines Verseifungsproduktes für VIa (F. 120—120,5°, $[\alpha]_D^{20} = +22,9^\circ$).

Bekannt ist ferner die analoge Bildung von α -Koprostenol aus δ -Koprostenol³⁴) und die Umlagerung von δ -Cholesten in α -Cholesten⁵²).

Wir haben mit dem Abspaltungsprodukt aus 3-Acetoxy-7 α -tosyl-cholestan eine grosse Zahl Umlagerungsversuche unternommen.

Mit Platin als Katalysator wurden in Eisessig regelmässig Reaktionsprodukte gefunden, die bei 70—75° schmolzen. Umkristallisieren und chromatographieren erhöhten den Schmelzpunkt nicht auf die von Schenk geforderten 77—78°²⁶). Die Drehung lag zwischen +8,9 und +9,7°, in einem Versuch bei 13,8°. Ein

bei 70—75° schmelzendes Präparat lieferte bei der Verseifung ein α -Cholestenol vom Schmelzpunkt 117—118° und der Drehung +17,7°.

In einem Versuch wurde freies γ -Cholestenol vom Schmelzpunkt 119—120° (gewonnen aus dem bei 107—109° schmelzenden Acetat, $[\alpha]_D = 0$ bis +1°) mit Platin in Eisessig umgelagert. Das erhaltene α -Cholestenol schmolz bei 118—119°, die Drehung betrug +17,8°. Das daraus hergestellte Acetat zeigte nun den richtigen Schmelzpunkt von 76,5—77,5°. Welcher Art die Verunreinigung der tiefer schmelzenden Präparate war, wurde nicht gefunden. Die Analysen des freien α -Cholestenols und des Acetats stimmten jeweils auf die berechneten Werte.

Mit verschiedenen Palladium-Katalysatoren, Palladium auf Bariumsulfat, Palladium-mohr, Palladiumoxyd auf Tierkohle und auf Calcium-carbonat, wurden viele Versuche unternommen, sowohl in Essigester als auch in Eisessig. In einem einzigen Versuch, mit einem 2½%igen Palladiumoxyd-präparat auf Calcium-carbonat in Essigester, wurde in 80% Ausbeute α -Cholestenol-acetat erhalten. Der Versuch konnte aber nicht reproduziert werden. Zuerst wurde eine Vergiftung des Katalysators durch eventuell vorhandenes 3-Acetoxy-7 α -tosyl-cholestan vermutet. Aber auch sorgfältig von Tosylat durch Verseifen, Chromatographieren und Reacetylieren gereinigte Präparate verhielten sich vollkommen gleich. Die selben Präparate, bei denen Palladium versagt hatte, wurden durch Platin glatt ins beschriebene α -Cholestenol-acetat umgelagert.

Im allgemeinen wurde mit Palladium das Ausgangsmaterial zurückerhalten. In einigen Versuchen war eine gewisse Umlagerung an der Erniedrigung des Schmelzpunktes auf etwa 90° feststellbar.

Es wurde auch versucht, das Cholestenol-acetat, das bei der Wasserabspaltung aus 3-Acetoxy-7 α -oxy-cholestan als Nebenprodukt isoliert worden war (siehe Seite 31), und das anfänglich für δ -Cholestenol-acetat gehalten worden war, umzulagern. Bei 5—7stündiger Isomerisierung des bei 111—112,5° schmelzenden Cholestanol-acetates (spez. Drehung +12°) mit Palladiumkatalysatoren in Essigester wurden Reaktionsgemische erhalten, die bei 90—95° schmelzen. In Eisessig ging die Umlagerung offenbar

weiter; das Reaktionsprodukt schmolz nach Erweichung bei 77 bis 78°. Ein anderes Präparat gab mit Platin in Essigester und hierauf mit 2 Palladiumkatalysatoren in Essigester und Eisessig gar keine Umlagerung. Mit einem weiteren Palladiumpräparat trat in Essigester eine gewisse Umlagerung ein. Das Reaktionsprodukt schmolz bei 96—100°; die Drehung betrug +10,8°.

Die Umlagerung scheint also von sehr spez. Bedingungen abhängig zu sein. Im Gegensatz zu den Literaturangaben gelang es nur mit Platin in Eisessig, reines α -Cholestenol-acetat zu erhalten. Da jedoch reines γ -Cholestenol-acetat für diese Versuche nicht zur Verfügung stand, und die Identität des Nebenproduktes mit δ -Cholestenol-acetat durch die obigen Umlagerungsversuche fraglich ist, können aus ihnen keine endgültigen Schlüsse gezogen werden.

Die Schmelzpunkte und Drehungen einiger in der Literatur beschriebener und in dieser Arbeit erhaltener Präparate von α -Cholestenol und deren Acetaten sind im folgenden zusammengestellt:

Tabelle VIII.

Autor	α -Cholestenol		α -Cholestenol-acetat	
	F.	$[\alpha]_D$	F.	$[\alpha]_D$
Schenk ²⁶⁾	119—120	+ 20,36	77—78	+ 9,46
Windaus ³²⁾	119	+20,7	77	
			77—78	+ 10,05
Wintersteiner ³⁰⁾	120—120,5	+22,9	76—77	+ 9,3
diese Arbeit				
aus γ -Cholestenol	118—119	+ 17,8	75	+ 13,8
aus 8,14-Oxyd-acetat I*)			70—72	+ 7,9
aus 8,14-Oxyd-acetat II*)			75	+ 10,0

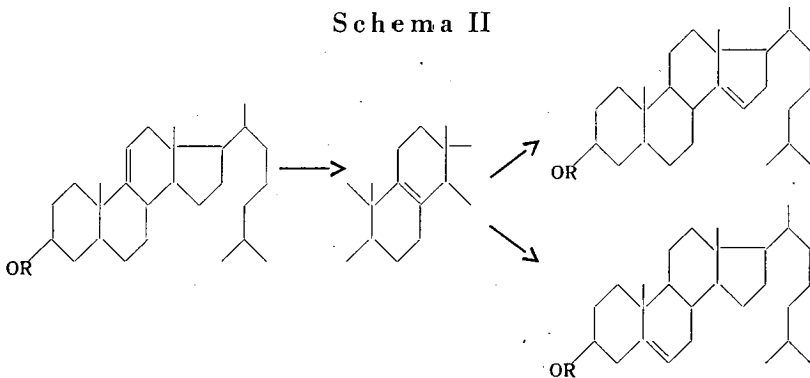
f) β -Cholestenol.

Wie α -Cholestenol (VIa) ist auch β -Cholestenol (IXa), bzw. dessen Benzoat IXc, erstmals von Schenk²⁶⁾ erhalten worden,

*) vgl. S. 55 und 77/78.

indem er α -Cholestenol-benzoat (VIc) in trockener Chloroformlösung mit HCl-Gas behandelte. Er folgte damit den analogen Beobachtungen, die bereits früher in der Ergosterinreihe (β -Ergosterinol-acetat aus α -Ergosterinol-acetat⁴⁷⁾ und β -Ergosterinol-benzoat aus γ -Benzoat⁴⁸⁾ und aus α -Benzoat⁴⁸⁾ 49) gemacht worden waren.

Später hat auch Wieland β -Cholestenol-benzoat (IXc) hergestellt³¹⁾. Er leitete in die Chloroformlösung von α -Dihydro-zymosterin-benzoat (VIIIb) 8 Stunden lang Salzsäuregas ein. Dabei erhielt er zu je 40% das Benzoat IXc und Cholesterin-benzoat XI. Die Mischproben mit authentischen Präparaten gaben keine Depressionen. In dieser gespaltenen Umlagerung sieht Wieland einen weiteren Beweis für die 9,11-Lage der Doppelbindung des α -Dihydro-zymosterins. Es ist jedoch zu erwarten, dass diese Umlagerung über die 8,9-Stufe verläuft, dass also auch δ -Cholestenol-benzoat sich so verhalten würde (Schema II). Die Isolierung von Cholesterin aus dem Umlagerungsprodukt von δ -Cholestenol ist Wieland bisher „aus Materialmangel“ nicht gelungen.



Es wäre auch zu erwarten, dass die 7,8-Doppelbindung bei dieser Behandlung die gleiche Umlagerung nach 2 Richtungen zeigen würde, wenn nicht sogar die Wanderung nach 5,6 vorherrschend sein sollte. Windaus und Langer⁴⁸⁾ beschreiben aber die Umwandlung von γ -Ergosterinol-benzoat in β -Ergosterinol-benzoat mit HCl in Chloroform.

Von weiteren Umlagerungen von Doppelbindungen aus 8,14 nach 14,15 sind noch bekannt die Darstellung von $\Delta^{14,15}$ - α -Sito-

stenol-acetat aus dem $\Delta^{8,14}$ -Acetat³⁴⁾ und von β -Cholesten aus α - und δ -Cholesten⁵²⁾.

Die Umlagerung des α - ins β -Isomere verläuft nach der Literatur nicht quantitativ. Soweit Ausbeuten angegeben sind, schwanken diese zwischen 30 und 70%. Wahrscheinlich stellt sich ein Gleichgewicht zwischen α - und β -Form ein. Nach den Erfahrungen dieser Arbeit scheint dessen Lage von der Konzentration der Lösung abhängig zu sein. Bei der Isomerisierung von 150 mg α -Cholestenol-benzoat in 10 ccm Chloroform betrug die Ausbeute an β -Isomere ca. 30%, bei 650 mg in 10 ccm 40% und bei 2,5 g in 20 ccm 55%. Im Verlauf der Reaktion konzentriert sich die Lösung noch, da das Chloroform vom Chlorwasserstoff mitgerissen wird.

Es drängt sich hier die Frage auf, warum diese Umlagerung bisher ausnahmslos in Chloroform durchgeführt wurde, in dem beide Isomere leicht löslich sind. Wenn ein Gleichgewicht $\alpha \rightleftharpoons \beta$ vorliegt, so kann dieses leicht nach der rechten Seite verschoben werden, wenn das Reaktionsprodukt fortwährend aus dem System entfernt wird. Dies könnte gelingen, wenn die Reaktion in Methanol durchgeführt wird, worin β -Cholestenol-benzoat (IXc) wesentlich schwerer löslich ist als α -Cholestenol-benzoat (VIc). Es ist zu erwarten, dass die Ausbeute dadurch noch bedeutend verbessert werden kann. Ein entsprechender Versuch konnte leider wegen Materialmangel nicht mehr durchgeführt werden.

Fast ausnahmslos wurden bisher für diese Umlagerung die Benzoate verwendet. In dieser Arbeit wurde auch das α -Cholestenol-acetat (VIb) dieser Reaktion unterworfen. In die Chloroformlösung wurde 3 Stunden lang unter Eiskühlung ein getrockneter Chlorwassertstoffstrom eingeleitet, die Chloroformlösung mit Aether verdünnt, mit Natrium-bicarbonatlösung und Wasser gewaschen und getrocknet. Das aus dem Chloroform/Aether gewonnene farblose Öl wurde chromatographiert.

Mit Petroläther/Benzol wurde ein Cholestenol-acetat erhalten, das in prächtigen langen Nadeln kristallisierte, nach 3-maliger Umkristallisation bei 72—73° schmolz und eine Drehung von +23° aufwies. Tetranitromethan gab eine Gelbfärbung. Die Analyse stimmte auf die berechneten Werte. Die Ausbeute betrug etwa 20%. Mit Aether wurde zu etwa 75% ein zweites Produkt iso-

liert, das bei ca. 95° schmolz. Weder durch Umkristallisieren, noch durch Chromatographieren konnte ein ganz scharfer Schmelzpunkt erzielt werden. Die Analyse eines bei $101\text{--}103^{\circ}$ schmelzenden Präparates stimmte genau auf ein Cholestenol, das zur Differenzierung von den übrigen in dieser Arbeit neu aufgefundenen Cholestenole als Cholestenol C bezeichnet wurde (vgl. Tab. III). Tetranitromethan gab auch hier Gelbfärbung. Das Produkt kristallisiert in Blättchen und zeigt eine spez. Drehung von $+26^{\circ}$. Das gleiche Cholestenol wurde erhalten bei Verseifung des mit Petroläther/Benzol eluierten Cholestenol-acetats. Die beiden Präparate gaben zusammen keine Schmelzpunktsdepression. Der grösste Teil des Materials wurde also bei der Umlagerung verseift. Diese scheint einheitlich gegangen zu sein, die Produkte sind aber mit keinem der bekannten α -, β -, γ - oder δ -Cholestenole, resp. ihren Acetaten identisch*). Das ist umso erstaunlicher, als bei gleicher Behandlung von α -Benzoat, das aus dem gleichen α -Acetat durch Verseifen und nachfolgendes Benzoylieren gewonnen worden war, reines β -Benzoat in 40% Ausbeute aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden konnte. Wieso die Umlagerung des α -Acetats anders verläuft als diejenige des α -Benzoats, ist schwer erklärbar. Vielleicht handelt es sich um Stereoisomere, denn bei der Verschiebung der Doppelbindung von 8,14 nach 14,15 entsteht, ähnlich wie beim Uebergang von δ - in α -Cholestenol, ein neues Asymmetriezentrum, in Stellung 8.

Das Benzoat VIc ist vom Benzoat IXc, dank dessen viel geringerer Löslichkeit in Methanol leicht abtrennbar. Aus den Mutterlaugen konnte noch in etwa 25% α -Cholestenol-benzoat (VIc) regeneriert werden (F. 111—113 $^{\circ}$). Auch die Daten des freien Cholestenols (F. 111—115 $^{\circ}$, $[\alpha]_D +23^{\circ}$) und des Acetats (F. 67—71 $^{\circ}$) stimmten befriedigend auf diejenigen der α -Isomeren, die wahrscheinlich noch etwas mit β -Verbindungen vermischt sind. Damit steht auch fest, dass bei der Umlagerung von α -Cholestenol-benzoat ausser β -Cholestenol-benzoat keine weiteren Reaktionsprodukte entstehen.

*) Vgl. indessen die Abhandlung von F. Reindel und A. Weickmann (A. 482, 120 [1930]) über die Umlagerung von α -Dihydro-Zymosterin in β -Dihydro-Zymosterin mit HCl-Gas in Chloroformlösung. Reindel gibt für β -Dihydro-Zymosterin folgende Daten: F. 99—100 $^{\circ}$, $[\alpha]_D = +32^{\circ}$.
Für sein Acetat: F. 74—75 $^{\circ}$, $[\alpha]_D = +15.1^{\circ}$.

Tabelle IX

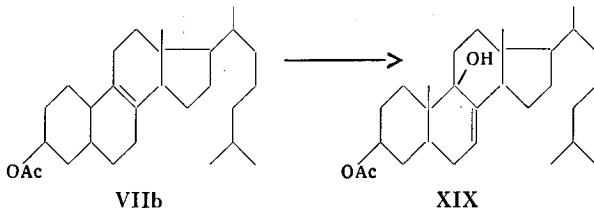
Zusammenstellung der bei der Umlagerung von α -Cholestenolbenzoat und α -Acetat erhaltenen Reaktionsprodukte:

	Cholestenol		Acetat		Benzoat	
	F.	$[\alpha]_D$	F.	$[\alpha]_D$	F.	$[\alpha]_D$
β -Cholestenol*)	130—131	+ 30	91—92	+ 22,8	168	+ 32
β -Cholestenol**)	128,5—129,5	+ 29	90	+ 19,1	164—166	+ 30,3
Cholestenol C**)	101—103	+ 26	72—73	+ 23		

4. Oxydationen mit Benzopersäure

Von den zahlreichen Steroid-Oxyden, die schon dargestellt wurden, beanspruchen diejenigen der Cholestenole unser besonderes Interesse.

Die Oxydationen von γ -Cholestenol mit Persäure durch Schenk²⁶⁾ und Wintersteiner³⁰⁾ wurden schon früher erwähnt (vgl. Abschnitt über Konstitutionsbeweise, S. 22—24). Ferner hat Windaus³²⁾ δ -Cholestenol-acetat 3 Tage lang bei 20° mit Persäure stehen gelassen und dabei ein Oxy-cholestenol-acetat XIX erhalten. Erwärmen mit Acetanhydrid lieferte ein neues Cholestadienol-acetat vom Schmelzpunkt 98—99°. Die Drehung ist nicht angegeben.



Ganz analog gab eine Oxydation von Isodehydro-cholesterin-acetat (V) bei Zimmertemperatur ein Oxy-cholestadienol-acetat.

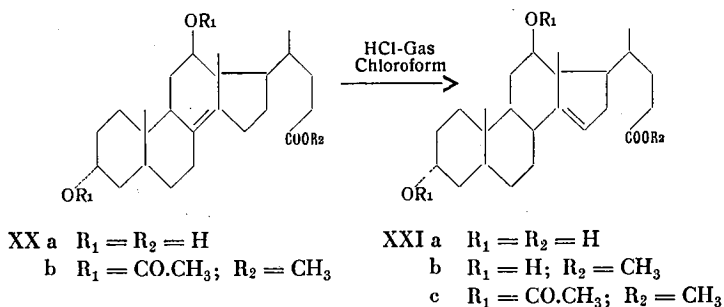
*) Schenk, B. 69, 2696 (1936).

**) diese Arbeit.

Schliesslich hat Wieland aus seinem α -Dihydro-zymosterin mit einem Ueberschuss von Benzopersäure in Chloroform eine Oxido-Verbindung erhalten⁶⁴).

Für die vorliegende Arbeit besonders wichtig und aufschlussreich waren ferner die Untersuchungen Holtermanns²⁵) an der Apocholsäure und der $\Delta^{14,15}$ - 3α , 12β -Dioxy-cholensäure.

Apocholsäure (XXa) und $\Delta^{14,15}$ - 3α , 12β -Dioxy-cholensäure (XXIa) stehen zueinander im selben Verhältnis wie α - und β -Cholestenol. Letztere entsteht durch Behandeln der Chloroformlösung von Apocholsäure mit HCl-Gas⁶²):

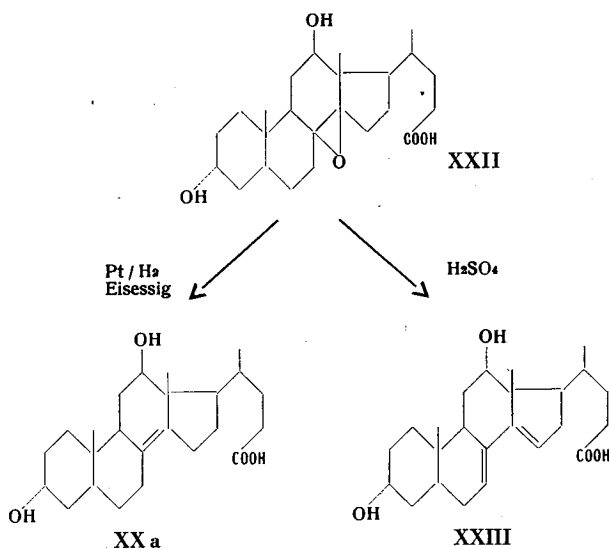


Holtermann erhielt bei der Oxydation von Diacetyl-apocholsäure-methylester (XXb) ein öliges Produkt, das er nicht kristallisieren konnte, dessen Analyse aber auf einen Diacetoxy-oxido-cholensäure-methylester stimmte. Es könnte sich um ein Gemisch der beiden möglichen Stereoisomeren handeln.

Aus dem ebenfalls öligen Oxydationsprodukt des Diacetoxy-cholensäure-methylesters XXIc kristallisierte dagegen in 60% Ausbeute ein einheitlich scheinendes Oxyd.

Apocholsäure (XXa) und die Dioxy-cholensäure XXIa sind bereits von Borsche und Todd⁶³) mit Benzoyl-peroxyd oxydiert worden. Im Gegensatz zu Holtermann haben diese Autoren neben 3α , 12β -Dioxy-choladiensäure in etwa 10% Ausbeute ein kristallisiertes Apocholsäureoxyd (XXII) isolieren können. In ganz geringer Menge erhielten sie auch ein Oxyd des Dioxy-cholensäure-methylesters XXIb, neben der selben Dioxy-choladiensäure. Gearbeitet wurde bei 10^0 , in den Versuchen mit Apocholsäure in Aceton, in denen mit Dioxy-cholensäure in Aether.

Das Apocholsäureoxyd (XXII) war katalytisch hydrierbar zu Apocholsäure, mit Schwefelsäure wurde es zu einer Dioxy-choladiensäure XXIII gespalten⁶³⁾:



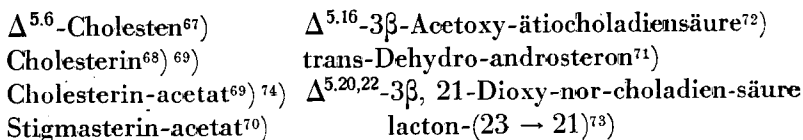
8,14- und 14,15-ungesättigte Sterine sind ferner bereits in der Ergosterinreihe der Persäureoxydation unterworfen worden:

Windaus und Lüttringhaus⁶⁵⁾ haben α -Ergosterol-acetat 3 Tage im Eisschrank mit etwas mehr als 1 Mol Persäure stehen gelassen, und ein Gemisch von Dehydro-derivaten erhalten, das mit einer kleinen Menge Mineralsäure ein einheitliches Dehydro-ergosterol-acetat lieferte. Wurde α -Dihydro-ergosterin ($\Delta^{7,8,22,23}$ -Ergostadienol) auf diese Weise behandelt, wurde Ergosterin D gewonnen. Ergosterin lieferte mit 1 Mol Persäure ein Monobenzoat eines Ergostadien-triols.

Morrison und Simpson⁶⁶⁾ ist es dagegen gelungen, von α - und β -Ergosterol die entsprechenden Oxyde zu erhalten. Sie arbeiteten bei 0° und liessen die Sterine mit Persäure 16 Stunden stehen. Auf die gleiche Weise erhielten sie auch die 8,14- und 14,15-Oxido-Verbindungen von Ergostan.

Bei allen bisher beschriebenen Oxydationen konnte jeweils nur ein einziges Oxyd isoliert werden. Bei den zahlreichen Oxydationen

von 5,6-ungesättigten Sterinen mit Persäure wurden dagegen immer 2 isomere Oxyde gefunden. Aus der grossen Zahl dieser meist neueren Arbeiten seien erwähnt die Oxydation von



Es fragt sich, ob die gefundenen 8,14- und 14,15-Oxyde wirklich einheitlich waren, oder ob es sich um Additionsverbindungen der beiden möglichen Stereoisomeren handelte. Eine solche ist von den beiden Cholesterin-acetat-oxyden beobachtet worden⁶⁹⁾ ⁷⁴⁾.

Die beschriebenen und eine Anzahl weiterer Oxydationen mit Persäure sind in der Tabelle X zusammengestellt.

Es scheint, dass die 8,14- und 14,15-Oxyde bedeutend wärmeempfindlicher sind, als die 4,5- und 5,6-Verbindungen. Bei Oxydation bei Zimmertemperatur werden aus den 8,14- und 14,15-ungesättigten Sterinen im allgemeinen Diene oder ungesättigte Alkohole erhalten, die ihrerseits wieder neuen Sauerstoff anlagern können. Das veranlasst Eck und Hollingsworth⁵²⁾ zur Behauptung, die isomeren Cholestene verhalten sich verschieden gegen Persäure: Während die Δ^2 -, Δ^4 - und Δ^5 -Cholestene 1 Atom Sauerstoff anlagern, verbrauchen die in 8,9, 8,14 und 14,15 ungesättigten Sterine 2 Mole Persäure.

Wird jedoch sorgfältig mit 1 Mol Persäure und in der Kälte gearbeitet, so können auch die 7,8-, 8,14- und 14,15-Oxido-Verbindungen erhalten werden, wie Morrison und Simpson⁶⁶⁾ und Borsche und Todd⁶³⁾ zeigten und wie auch die vorliegende Arbeit bestätigte.

In dieser Arbeit wurden die Oxyde von α -, β - und γ -Cholestenol-acetat hergestellt, die bisher nicht bekannt waren. Als Oxydationsmittel diente Benzopersäure, als Lösungsmittel Chloroform. Das Cholestenol-acetat wurde mit etwas mehr als 1 Mol Persäure bei -10° stehen gelassen. Die Reaktion war in 2—3 Stunden beendet. Das Reaktionsprodukt wurde mit Aether verdünnt und unter Eiskühlung rasch mit Soda und Wasser ausgewaschen. Aus α -Cholestenol-acetat wurden auf diese Weise 2 isomere Oxyde

erhalten, die sich chromatographisch leicht trennen liessen. γ - und β -Cholestenol-acetat lieferten je nur 1 Oxyd.

Wurde γ -Cholestenol-acetat mit 2 Mol Persäure bei -10° behandelt, so wurden in 12 Stunden $1\frac{1}{2}$ Mole verbraucht. Das Reaktionsprodukt bestand aus einem Acetoxy-oxyd und dem schon von Wintersteiner³⁰) beschriebenen 3β -Acetoxy-7-oxy-8,14-oxido-cholestan, das aus ersterem durch Spaltung des Oxyds, Abspaltung von 1 Mol Wasser und Anlagerung eines zweiten Atoms Sauerstoff entstanden war (vgl. S. 23). Bei dem Acetoxy-oxyd handelt es sich offenbar um das 3-Acetoxy-7,8-oxido-cholestan. Es schmilzt bei $102-103^{\circ}$ und zeigt keine messbare optische Drehung. Mit Tetranitromethan reagiert es nicht. In der Analyse wurde ca. 1% zu viel Kohlenstoff gefunden. Wahrscheinlich zersetzte sich das sehr empfindliche Oxyd etwas beim 12-stündigen Trocknen bei 60° im Hochvakuum. Dass wirklich ein Oxyd vorliegt, beweist die Möglichkeit seiner Spaltung in ein Dien und seine Hydrierbarkeit. (s. Abschnitt über Hydrierungen der Oxyde).

Auch die 8,14-Oxyde sind sehr empfindlich. In einem Versuch wurde α -Cholestenol-acetat bei Zimmertemperatur oxydiert und das Reaktionsprodukt an Silicagel chromatographiert. Dabei wurde statt der Oxyde ein Gemisch von Dienen erhalten (vgl. Abschnitt über Hydrierungen der Oxyde). Wurde jedoch bei -10° gearbeitet, so lieferte Chromatographie des Reaktionsgemisches quantitativ 2 isomere Oxido-Verbindungen. Das mit einem Gemisch von 15% Benzol in Petroläther eluierte Oxyd vom Schmelzpunkt $106-107^{\circ}$ und der spez. Drehung $+16,4^{\circ}$ wurde als 3-Acetoxy-8,14-oxido-cholestan I bezeichnet. Das erst mit Petroläther/ Benzol 1:1 ausgewaschene 3-Acetoxy-8,14-oxido-cholestan II schmilzt bei 82° und weist eine spez. Drehung von $+13,6^{\circ}$ auf.

Noch empfindlicher scheint das 14,15-Oxyd zu sein. Schon bei kurzem Erwärmen in Methanol wurde es beim Umkristallisieren teilweise aufgespalten. Am besten wird es aus Aether umkristallisiert, und zur eingeeengten Aetherlösung Methanol gefügt. Im Eisschrank kristallisiert es in schönen Nadeln. Es schmilzt bei $111-112^{\circ}$ und hat eine spez. Drehung von $+21^{\circ}$ (Mittelwert verschiedener Messungen).

Die physikalischen Daten der 4 gefundenen Oxido-acetate sind in der Tabelle XI zusammengefasst:

Tabelle X
Zusammenstellung einer Auswahl von Oxydationen mit Persäure.

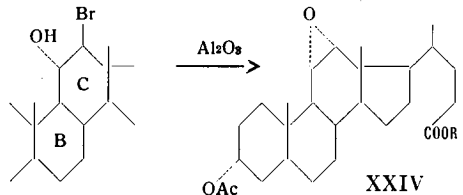
Ausgangsmaterial	Lösungs- mittel	Reakt- temp.	Reakt- zeit	Reaktionsprodukte	Lit.
δ -Cholestenol-acetat		20°	3 Tage	$\Delta^{7,8,9}$ -Oxy-cholestenol-acetat	32)
Isodehydro-cholesterin		Z.temp.	4 Tage	$\Delta^{6,7,8,14,9}$ -Oxy-cholestadienol- [acetat	32)
α -Ergosterol		0°	16 Std.	1 Oxyd	66)
α -Ergosterol-acetat		0°		Dehydro-derivate	65)
β -Ergosterol		0°	16 Std.	1 Oxyd	66)
α -Ergosten		0°	16 Std.	1 Oxyd	66)
β -Ergosten		0°	16 Std.	1 Oxyd	66)
Apocholsäure	Aceton	10°		1 Oxyd + Dioxy-choladiensäure	63)
Apocholsäure-diacetat-methylester	Chlf.	Z.temp.	2½ Std.	öliges Oxyd	25)
$\Delta^{14,15,3\alpha, 12\beta}$ -Dioxy-cholensäure-methylester	Aether	Z.temp.	2 Std.	1 Oxyd + Dioxy-choladiensäure	63)
$\Delta^{14,15,3\alpha, 12\beta}$ -Diacetoxy-cholensäure-methylester	Chlf.	Z.temp.	2½ Std.	1 Oxyd	25)
$\Delta^{4,5}$ -Cholesten	Chlf.	15°	20 Std.	1 Oxyd	77)
$\Delta^{11,12}$ -Cholensäure-methylester	Chlf.	Z.temp.	12 Std.	1 Oxyd	75)
$\Delta^{11,12,3\alpha}$ -Acetoxy-cholensäure-methylester	Chlf.	0°	5 Std.	1 Oxyd	76)
$\Delta^{11,12,3\beta}$ -Acetoxy-cholensäure-methylester	Chlf.	0°	5 Std.	1 Oxyd	76)
Cholesterin	Chlf.	Z.temp.	3 Tage	2 Oxyde	68) 69)
Cholesterin-acetat	Chlf.	Z.temp.	4 Tage	Add. verb. von 2 Oxyden	69)
trans-Dehydro-androsteron-acetat	Tetra	Z.temp.	48 Std.	2 Oxyde	71)
$\Delta^{5,6}$ -Cholesten	Chlf.	15°	20 Std.	2 Oxyde	67)
$\Delta^{5,6}$ - α -Stigmasterin-acetat	Chlf.	5°	12 Std.	2 Oxyde	70)

Tabelle XI

Oxido-Verbindung	F.	$[\alpha]_D$
3-Acetoxy-7,8-oxido-cholestan	102—103	0
3-Acetoxy-8,14-oxido-cholestan I	106—107	+ 16,4
3-Acetoxy-8,14-oxido-cholestan II	82	+ 13,6
3-Acetoxy-14,15-oxido-cholestan	111—112	+ 21

Auffallenderweise wurden zwei 8,14-Oxyde gefunden. Wie bereits bemerkt, wird sonst, ausser in 5,6-Stellung, bei der Per-säureoxydation immer nur 1 Oxyd erhalten. Die epimeren Verbindungen sind zwar z. T., z. B. in 11,12-Stellung einiger Gallensäuren⁷⁸⁾⁷⁹⁾, ebenfalls bekannt, entstehen aber durch Bromwasserstoffabspaltung aus den entsprechenden Bromhydrinen.

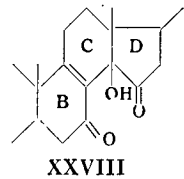
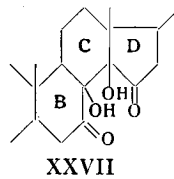
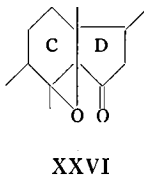
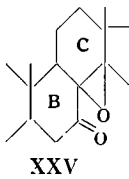
Beispiel:
(Reichstein und Ott⁷⁸⁾)



Dies ist auch die Methode zur Darstellung von reinem β -Cholesterin-oxyd-acetat nach Hattori⁸⁰⁾.

Es stellt sich auch hier wieder die Frage nach der Einheitlichkeit des α -Cholestenols.

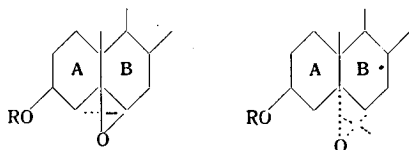
Zum Schluss sei noch auf eine Arbeit von Wintersteiner und Moore hingewiesen, die verschiedene 8,14-Oxyde der Cholestanol-Reihe auf anderem Wege hergestellt haben⁸¹⁾. Sie oxydierten α -Cholestenol-acetat mit Chromsäure und erhielten ein Gemisch verschiedener Keto-oxyde und Ketole, aus welchem sie folgende Stoffe isoliert haben wollen: Teilformeln XXV—XXVIII.



5. Hydrierungen der Oxido-Verbindungen und andere Spaltungsreaktionen derselben

Oxyde liefern bei Hydrierung Oxy-Verbindungen.

Aus den 5,6 α -Oxyden werden dabei die 5-Oxy-, aus den 5,6 β -Oxyden die 6-Oxy-Körper erhalten⁷⁰⁾⁷¹⁾⁷⁴⁾⁸²⁾. Der Oxydring wird also das eine Mal zwischen dem Sauerstoff und dem Kohlenstoffatom 5, das andere Mal zwischen dem Sauerstoff und dem Kohlenstoffatom 6 gespalten:



Ganz analog liefern die 11,12 α -Oxyde 11 α -Oxy, die 11,12 β -Oxyde 12 β -Oxy-Verbindungen⁷⁸⁾⁷⁹⁾, resp. ⁷⁵⁾⁷⁶⁾.

Meist wird die neue Hydroxylgruppe teilweise herausreduziert, was aber weitgehend verhindert werden kann, wenn die Hydrierung nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff abgebrochen wird.

So bildet sich bei der Hydrierung der beiden 11,12-Oxidocholansäure-methylester neben den Oxy-Verbindungen in Ausbeuten bis zu 50% Cholansäure-methylester⁷⁵⁾⁷⁹⁾, aus β -Cholesterin-oxyd-acetat Cholestan⁸²⁾, aus 4,5-Oxido-cholestan bei erschöpfender Hydrierung ausschliesslich Cholestan⁷⁷⁾, aus dem β -Oxyd von trans-Dehydro-androsteron neben 3-Acetoxy-6,17-dioxy-androstan Androstanon (-17) und 17 α -Oxy-androstan⁷¹⁾.

Die Hydrierung von Oxyden, von denen nur 1 Isomeres bekannt ist, verläuft nicht einheitlich.

Aus 4,5-Oxido-cholestan erhält man nach Petrzilka⁸²⁾ zu je etwa 20% 4- und 5-Oxy-cholestan. Holtermann erhielt bei der Hydrierung seines flüssigen und sterisch nicht einheitlichen 3 α , 12 β -Diacetoxy-14,15-oxido-cholansäure-methylesters 40% 14-Oxy- und 25% der beiden stereoisomeren 15-Oxy-säure-methylester.

Die Hydrierbarkeit eines Oxyds scheint von sehr spezifischen Bedingungen abhängig zu sein. Eine sehr grosse Zahl erleidet in neutralem Lösungsmittel überhaupt keine Veränderung.

So beschreibt Petrzilka⁸²⁾ eine Reihe Hydrierungsversuche an der Additionsverbindung von α - und β -Cholesterin-oxyd-acetat. In Feinsprit und Essigester, auch mit einigen Prozenten Eisessig, erhielt er bei Verwendung von Platinoxyd, Palladiumoxyd oder Raney-Nickel als Katalysatoren das Ausgangsmaterial zurück.

Holtermann konnte sein öliges Apocholsäure-diacetat-methylester-oxyd 1 Mal mit Platin in Feinsprit hydrieren, wobei er neben Apocholsäure-diacetat-methylester in etwa 1% Ausbeute ein gesättigtes Monoxy-Produkt erhielt. Der Versuch war aber nicht reproduzierbar. In Feinsprit unter Zugabe von etwas Borsäure oder Soda, sowie mit Raney-Nickel bei Zimmertemperatur und Normaldruck wurde das Ausgangsmaterial zurückerhalten²⁵⁾.

Ebenso wird bei der Hydrierung des α -Oxyds von trans-Dehydro-androsteron-acetat⁷¹⁾ mit Platin in Feinsprit der Oxydring nicht geöffnet und nur die Keto-Gruppe reduziert. In Eisessig dagegen wird das Oxyd gespalten und je nach dem Hydrierungsgrad wird 3β -Acetoxy-5,17 α -dioxy-cholestan oder 3β -Acetoxy-5-oxy-androstanon(-17) erhalten. Die β -Oxido-Verbindung von trans-Dehydro-androsteron wird dagegen schon in Feinsprit angegriffen und liefert bei erschöpfender Hydrierung 17 α -Oxy-androstan. In Feinsprit hydrierbar ist ferner nach Heilbron⁷⁷⁾ das 4,5-Oxido- und das 5,6 α -Oxido-cholestan. Mit Palladiumchlorür als Katalysator erhielt er in Gegenwart von Gummiarabicum in Wasser aus beiden Oxyden im Laufe von 2 Stunden Cholestan. Das Palladium wird auf diese Weise kolloidal erhalten, was seine erstaunliche Aktivität erklärt.

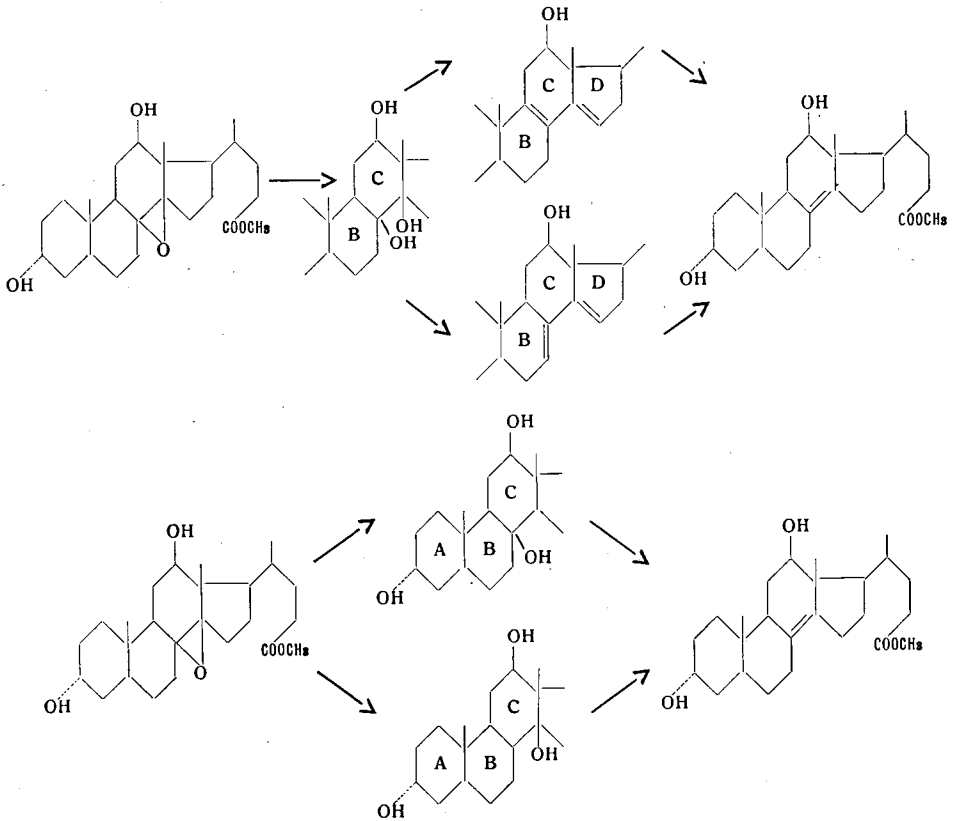
Holtermann²⁵⁾ ist es auch gelungen, das Oxyd von $\Delta^{14.15}$ -3 α ,12 β -Diacetoxy-cholensäure-methylester in Feinsprit zu hydrieren. Neben 35% Apocholsäure-diacetat-methylester erhielt er 40% 14-Oxy- und 25% Gemisch von 15-Oxy-Verbindungen.

In Eisessig wird der Oxydring immer angegriffen. Häufig wird aber statt der Oxy-Verbindungen ein Wasserabspaltungsprodukt erhalten.

So entsteht bei der Hydrierung von Apocholsäure-methylester-oxyd mit Platin in Eisessig Apocholsäure-methylester (Borsche und Todd⁶³⁾, Holtermann²⁵⁾).

Für diesen Reaktionsverlauf sind 2 Erklärungen möglich, die das folgende Formelschema III veranschaulicht:

Schema III



Auch bei der sauren Hydrierung von $3\alpha, 12\beta$ -Diacetoxy-14,15-oxido-cholansäure-methylester wird quantitativ Apocholsäure-di-acetat-methylester erhalten²⁵⁾.

Entweder wird das Oxyd zu einem Diol aufgespalten, worauf dieses 2 Mole Wasser verliert. Das Dien geht unter Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff in Apocholsäure über, wobei im Fall des Apocholsäure-oxyds noch die bekannte Doppelbindungsverschiebung von 7,8, resp. 8,9 nach 8,14 erfolgt.

Es ist aber auch denkbar, dass der Oxydring primär zu einer Oxy-Verbindung hydriert wird, und diese dann unter Bildung einer Doppelbindung Wasser abspaltet.

Für die erste Möglichkeit spricht die Tatsache, dass durch Einwirkung von Benzopersäure auf Apocholsäure α -Choladiensäure ($\Delta^{7,8,14,15}$ - $3\alpha, 12\beta$ -Dioxy-choladiensäure; R. K. Callow, Soc. 1936, 462) gewonnen wird, und dass Oxyde allgemein beim Erwärmen mit Eisessig (evtl. unter Zusatz von Spuren Mineralsäure) zu Diolen⁶⁷, Diol-monoacetaten⁷⁷), unter energischen Bedingungen (Alkohol + 3% HCl, 8 Stunden am Rückfluss kochen) zu Dienen aufgespalten werden⁷⁷)³⁰).

Für die zweite Möglichkeit spricht dagegen die Beobachtung dieser Arbeit, dass die 8,14-Oxido-cholestanol-acetate in Eisessig mit Platin sofort 1 Mol Wasserstoff aufnehmen. In einem Versuch wurde aber festgestellt, dass das 8,14-Oxyd I nach 5 Minuten langem Erwärmen mit Eisessig auf 100° nur sehr wenig in Dien gespalten war.

Schliesslich sind noch einige Beispiele von Druckhydrierungen mit Raney-Nickel bekannt.

Reichstein hat die Oxyde von $\Delta^{11,12}$ -Cholensäure-methylester bei 100° und 100 Atü 2 Stunden mit Raney-Nickel und Wasserstoff behandelt, und neben den 11α - und 12β -Oxy-cholansäure-methylestern je etwa 50% Cholansäure-methylester erhalten⁷⁵)⁷⁹). Aus 3α -Acetoxy- $11,12\beta$ -oxido-cholansäure-methylester entsteht so bei 150 Atü in 2 Stunden Lithocholsäure- und Desoxy-cholsäure-methylester⁷⁶), aus dem α -Oxyd bei 150 Atü und 120—145° in $9\frac{1}{2}$ Stunden 3α -Acetoxy- 11α -oxy-cholansäure-methylester⁷⁸).

Dagegen verlief die Hydrierung von 3α -Acetoxy-9,11-oxido-cholansäure-methylester, die Seebeck und Reichstein mit Raney-Nickel bei 120° und 130 Atü durchführten, erfolglos. Sie erhielten Ausgangsmaterial und 3α -Acetoxy-cholensäure-methylester⁵⁸). Holtermann²⁵) hydrierte Apocholsäure-diacetat-methylester-oxyd mit Raney-Nickel bei 100—110° und 40—50 Atü und erhielt neben Ausgangsmaterial 42% Apocholsäure-diacetat-methylester. Bei Zimmertemperatur und Normaldruck wurde mit Raney-Nickel kein Wasserstoff aufgenommen.

In dieser Arbeit wurde mit allen dargestellten Oxyden Hydrierungsversuche unternommen.

Mit dem nur in geringer Menge verfügbaren 3-Acetoxy-7,8-oxido-cholestan wurde nur 1 Versuch mit Platin in Feinsprit angesetzt. Nach Aufnahme von 0,3 Mol Wasserstoff stand die Hydrierung still. Bei Zusatz von 5% Eisessig wurden nochmal etwa 0,6 Mol Wasserstoff aufgenommen. Das Lösungsmittel wurde am Vakuum abgedampft und das Reaktionsprodukt aus Methanol umkristallisiert. Die Kristallisate gaben mit Tetranitromethan eine Gelbfärbung. Trotzdem kein konstanter Schmelzpunkt erzielt werden konnte, wurde ein bei 102—104⁰ schmelzendes Präparat zur Analyse gegeben, in der Annahme, dass es sich um ein Gemisch der isomeren Cholestenol-acetate handle. Die Analyse ergab aber für Cholestenol-acetat 0,8% zu wenig Kohlenstoff. Es liegt also offenbar ein Gemisch von Oxy-cholestanol-acetat und Cholestenol-acetat vor. Möglicherweise entstand primär ein Gemisch von 7- und 8-Oxy-Verbindungen, von denen die letzteren durch die Einwirkung des Eisessigs Wasser abspalteten.

Die 8,14-Oxyde erwiesen sich in Feinsprit und Essigester als nicht hydrierbar. Auch nach Zusatz von einigen Prozenten Eisessig wurde das Ausgangsmaterial zurückerhalten. In Eisessig nahm das Oxyd I im Laufe von 1 Stunde 1 Mol Wasserstoff auf. Das vom Platin befreite und mit Aether verdünnte Filtrat wurde mit Soda und Wasser ausgewaschen. Der getrocknete Aether lieferte einen kristallinen Rückstand, der nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt, Drehung und Kristallform identisch war mit α -Cholestenol-acetat.

Ganz analog nahm das Oxyd II in Feinsprit keinen, auf Zusatz von 5% Eisessig aber 1 Mol Wasserstoff auf und lieferte dabei α -Cholestenol-acetat. Auffallenderweise lag der Schmelzpunkt dieses α -Cholestenol-acetats bei 76,5—77,5⁰ des α -Cholestenol-acetats aus dem Oxyd I dagegen bei 70—72⁰. Wenn auch die Identität dieses Produktes mit α -Cholestenol-acetat durch Mischprobe und Drehung erwiesen scheint, muss doch berücksichtigt werden, dass bei der Hydrierung des intermediär möglichen $\Delta^{8,9,14,15}$ -Diens zu α -Cholestenol-acetat in 9 ein neues Asymmetriezentrum entsteht, das die Existenz eines isomeren Cholestenol-acetats oder eines Gemisches ermöglicht.

Auch des 14,15-Oxido-acetat war sowohl in Feinsprit, als auch in Feinsprit + 10% Eisessig nicht hydrierbar. Das Reaktionsprodukt, das an neutralem Aluminiumoxyd chromatographiert wurde, erwies sich neben wenig, mit Benzol eluiertem Oel, als Ausgangsmaterial. Wurde in reinem Eisessig hydriert, so wurde rasch 1 Mol Wasserstoff aufgenommen. Das Reaktionsprodukt wurde mit Aether verdünnt, mit Soda und Wasser gewaschen und chromatographiert. In 50% Ausbeute wurde mit Petroläther ein bei 88—91° schmelzendes Gemisch erhalten, das mit Tetranitromethan unter Braunfärbung reagierte. Die Mischprobe mit β -Cholestenol-acetat gab keine Depression. Trotzdem liegt wahrscheinlich kein reines β -Cholestenol-acetat vor, denn eine Umkristallisation aus Methanol erhöhte den Schmelzpunkt auf 91—97°. Nicht ausgeschlossen ist die Anwesenheit von Cholestanol-acetat. Der Rest des Reaktionsgemisches wurde wieder mit Benzol als Oel eluiert.

Schliesslich wurde mit der 14,15-Oxido-Verbindung noch eine Druckhydrierung mit Raney-Nickel durchgeführt. Das Oxyd wurde mit dem Katalysator und Wasserstoff 2 Stunden bei 40° und 90 Atü im Autoklaven geschüttelt und dann noch 12 Stunden bei Zimmertemperatur in Wasserstoffatmosphäre stehen gelassen. Als einziges Produkt wurde das Ausgangsmaterial zurück-erhalten.

Da durch Hydrierung der Oxido-Verbindungen keine Oxy-Verbindungen gewonnen werden konnten, wurde versucht, einige Oxyde mit Dioxan/Wasser zu Diolen aufzuspalten. Dieses Verfahren haben u. a. Ruzicka, Grob und Raschka⁸³⁾ erfolgreich bei den Oxyden von trans-Dehydro-androsteron angewendet. Die besten Ausbeuten an Diol erzielten sie durch mehrtägiges Erhitzen des Oxyds mit Dioxan/Wasser im Bombenrohr auf 130—145°. 5 Tage langes Kochen am Rückflusskühler ergab schlechtere Resultate.

Die Uebertragung dieser Methode auf die 8,14- und 14,15-Oxido-Verbindungen bewies einmal mehr deren gegenüber den 5,6-Oxyden stark gesteigerte Empfindlichkeit. 5 Stunden langes Erhitzen des 3-Acetoxy-8,14-oxido-cholestans I auf dem Wasserbad mit Dioxan/Wasser führte schon quantitativ zu einem Dien.

Dagegen lieferte die analoge Behandlung von 3-Acetoxy-14,15-oxido-cholestan zu einem Gemisch von Dien und Diol, von denen

letzteres durch fraktionierte Kristallisation rein erhalten werden konnte. Zu einer genauen und einwandfreien Charakterisierung dieser Verbindung reichte die Substanzmenge allerdings nicht aus.

Schliesslich wurde noch versucht, aus allen Oxyden durch Wasserabspaltung Diene herzustellen, da deren Vergleich mit den bereits bekannten 3-Acetoxy-cholestadienen Rückschlüsse auf die Lage der Oxydringe und damit der Doppelbindungen der verschiedenen Cholestenole eröffnete.

Beim Erwärmen von 3-Acetoxy-8,14-oxido-cholestan II mit Eisessig während $\frac{1}{2}$ Stunde wurde quantitativ ein Cholestadienol-acetat vom Schmelzpunkt 79° und der spez. Drehung -109° erhalten, dessen Absorptionsmaximum bei $246\text{ m}\mu$ lag, dessen Doppelbindungen also konjugiert sind und in verschiedenen Ringen liegen. Das 8,14-Oxyd I gab bei dieser Behandlung ein anderes, bei $102-104^{\circ}$ schmelzendes Dien-acetat, dessen Drehung und Spektrum wegen Substanzmangel nicht bestimmt werden konnten.

Ein Gemisch dieser beiden Dien-acetate, das bei $90-92^{\circ}$ schmolz und dessen Drehung bei ca. -50° lag, wurde erhalten, wenn das rohe Reaktionsprodukt der Oxydation von α -Cholestenol-acetat mit Benzopersäure an Silicagel chromatographiert wurde. Auf die gleiche Weise wie die 8,14-Oxyde lieferte das 3-Acetoxy-7,8-oxido-cholestan ein Dien-acetat vom Schmelzpunkt $109-110^{\circ}$ und der spez. Drehung $+37^{\circ}$.

Dagegen wurde aus der 14,15-Oxido-Verbindung bei dieser Behandlung nur in ganz geringer Menge ein Stoff erhalten, der kräftige Tetranitromethanreaktion gab. Das gleiche Produkt bildete sich, jedoch nur in kleinster Menge, beim Erwärmen des 14,15-Oxyds in Methanol. Wegen der ausserordentlich geringen Ausbeute, in der dieses Dien zur Verfügung stand, konnten auch hier das Spektrum nicht, und die Drehung nur ungefähr bestimmt werden.

Der Vergleich der erhaltenen Diene mit den bereits bekannten gibt folgendes Bild:

	Lit.	F.	$[\alpha]_D$
1) Cholestadienol-acetat aus 3-Acetoxy-7,8-oxido-cholestan		109—110	+ 37
2) 3-Acetoxy-8,14-oxido-cholestan I		102—104	
3) 3-Acetoxy-8,14-oxido-cholestan II		79	— 109
4) 3-Acetoxy-14,15-oxido-cholestan		98—99	+ 11*)
5) $\Delta^{4,5,6,7}$ -Cholestadienol(-3)-acetat	84)	77—78	-- 67
6) $\Delta^{5,6,7,8}$ -Cholestadienol(-3)-acetat	26)	130	
7) $\Delta^{6,7,8,9}$ -Cholestadienol(-3)-acetat	32)	111—112/ 118—120	— 10,7
8) $\Delta^{7,8,9,11}$ -Cholestadienol(-3)-acetat	32)	98—99	
9) $\Delta^{7,8,14,15}$ -Cholestadienol(-3)-acetat	26)	86—87	— 114,5
	32)	83—84	
10) Cholestadienol(-3)-acetat C (Konstitution unbekannt)	32)	99	

Aus der Tabelle kann zweierlei geschlossen werden:

1. Die Identität des Cholestadienols-acetates aus der 8,14-Oxido-Verbindung II (Nr. 3 der Tabelle) mit dem Acetat von Dehydrocholesterin B₃ von Schenk ($\Delta^{7,8,14,15}$ -Cholestadienol-acetat, Nr. 9 der Tabelle) ist auf Grund von Schmelzpunkt und Drehung möglich. Diese Identität würde einen Beweis darstellen für die 8,14-Lage des Oxydrings und damit auch der Doppelbindung im α -Cholestenol.
2. Das Cholestadienol-acetat aus der 7,8-Oxido-Verbindung (Nr. 1 der Tabelle) ist nicht identisch mit Isodehydrocholesterin-acetat ($\Delta^{6,7,8,9}$ -Cholestadienol-acetat, Nr. 7 der Tabelle). Es muss sich also, wenn der Oxydring wirklich in 7,8 lag, um das $\Delta^{6,7,8,14}$ -Cholestadienol-acetat handeln.

Weitere Schlüsse sind infolge ungenügender Angaben der zitierten Autoren nicht möglich.

*) c = 0,113!

C. Experimenteller Teil

Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und alle Drehungen
in Chloroform bestimmt

7-Keto-cholesterin-acetat aus Cholesterin-acetat.

Die Chromsäureoxydation von Cholesterin-acetat wurde nach den Angaben von Windaus, Lettré und Schenk²⁷⁾ durchgeführt.

107 g = $\frac{1}{4}$ Mol Cholesterin-acetat wurden in 900 ccm warmem Eisessig gelöst. Hierauf wurden bei 55° unter starkem Rühren im Laufe von 2 Stunden 75 g Chromtrioxyd in 100 ccm Eisessig und 100 ccm Wasser zugetropft. Bei 50—55° wurde noch 2 Stunden weitergerührt und dann 15 ccm Alkohol zur Reduktion des unverbrauchten Chromtrioxyds zugesetzt. Hierauf wurden 800 ccm Eisessig am Vakuum abdestilliert, die verbliebene Lösung unter Eiskühlung mit conc. Natronlauge schwach alkalisch gemacht und mit total 2 l Aether ausgeäthert. Der Rückstand der gewaschenen und getrockneten Aetherlösung wog 75 g. Aus Alkohol kristallisierten 25,3 g grüne Nadeln. Umkristallisation aus Alkohol lieferte farblose Spiesse vom Schmelzpunkt 159,5—160°. Eine weitere Umkristallisation aus Essigester veränderte den Schmelzpunkt nicht mehr.

$$[\alpha]_D^{20} = -93,5^{\circ} (c = 2,247)$$

7-Keto-cholesterin-acetat nach Windaus²⁷⁾: F. 154—156

7-Keto-cholesterin-acetat nach Bergström⁸⁶⁾: 157—159°

$$[\alpha]_D - 97^{\circ}$$

Zur Analyse wurde 12 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,566 mg Substanz gaben 10,257 mg CO₂ und 3,356 mg H₂O

C ₂₉ H ₄₆ O ₃	Ber.	C 78,68	H 10,47%
	Gef.	78,50	10,53

Hydrierung von 7-Keto-cholesterin-acetat: 7-Keto-cholestanol-acetat.

Zur Herstellung von 7-Keto-cholestanol-acetat wurde 7-Keto-cholesterin-acetat nach Wintersteiner³⁰⁾ in Essigester hydriert.

1,105 g 7-Keto-cholesterin-acetat wurden in 20 ccm Essigester während 4 Stunden mit 20 mg Platinoxid und Wasserstoff geschüttelt. In den ersten 1½ Stunden wurden 70 ccm, in den restlichen 2½ Stunden noch 7 ccm Wasserstoff aufgenommen (ber. 62,7 ccm).

Das Platin wurde abfiltriert und der Essigester des Filtrats im Vakuum abgesaugt. Der Rückstand kristallisierte aus Methanol und lieferte 860 mg Blättchen vom Schmelzpunkt 145,5—148°. Durch einmaliges Umkristallisieren aus Methanol stieg der Schmelzpunkt auf 149—150° und veränderte sich bei weiterem Umkristallisieren der Substanz nicht mehr. Totalausbeute, incl. Material aus der Mutterlauge, 970 mg = 88%.

$$[\alpha]_D^{16} = -33,6^{\circ} \quad (c = 1,40).$$

7-Keto-cholestanol-acetat nach Wintersteiner³⁰⁾:

F. 149°. $[\alpha]_D = -36^{\circ}$.

Zur Analyse wurde 14 Stunden bei 100° und 0,002 mm getrocknet.

3,852 mg Substanz gaben 11,028 mg CO₂ und 3,679 mg H₂O

C ₂₉ H ₄₈ O ₃	Ber.	C	78,32	H	10,88%
	Gef.		78,13		10,69

3β-Acetoxy-7α-oxy-cholestan aus 7-Keto-cholestanol-acetat*).

10 mg Platinoxid wurden in 77 ccm Eisessig vorhydriert. Aufnahme: 2,4 ccm Wasserstoff. Dann wurden 555 mg 7-Keto-cholestanol-acetat in 5 ccm Eisessig zugegeben und während 3 Stunden mit Wasserstoff geschüttelt. In der ersten Stunde wurden 27,8 ccm, total 32,1 ccm Wasserstoff aufgenommen (ber. 31 ccm).

Der Eisessig wurde im Vakuum abgesaugt und mehrmals Benzol zugesetzt und zur Trockene verdampft. Der ölige Rückstand

*) neue Nomenklatur

(630 mg) kristallisierte aus Methanol und Aceton. Aus 2—3 ccm Aceton wurden 285 mg 6-eckige Platten vom Schmelzpunkt 110—113° erhalten, die nach einmaliger Umkristallisation aus Methanol bei 114—114,5° schmolzen. Eine weitere Umkristallisation aus Methanol erhöhte den Schmelzpunkt noch auf 115—115,5°.

$$[\alpha]_D^{16} = 0^{\circ} \quad (c = 0,760).$$

3-Acetoxy-7 α -oxy-cholestan nach Wintersteiner³⁰):

F. 116—117°. $[\alpha]_D$ 0°.

Zur Analyse wurde 14 Stunden bei 60° und 0,05 mm getrocknet.

3,780 mg Substanz gaben 10,787 mg CO₂ und 3,804 mg H₂O

C ₂₉ H ₅₀ O ₃	Ber.	C	77,97	H	11,28%
	Gef.		77,88		11,26

Die Mutterlaugen wurden vereinigt und an Aluminiumoxyd chromatographiert. Mit Essigester wurden noch 200 mg Oel eluiert, die aus Methanol noch 85 mg 3-Acetoxy-7 α -oxy-cholestan vom Schmelzpunkt 111—112° lieferten.

Die Totalausbeute an 3-Acetoxy-7 α -oxy-cholestan betrug 310 mg = 56%. In einem zweiten Ansatz wurde eine Ausbeute von 74% erzielt.

3 β , 7 α -Diacetoxy-cholestan*).

60 mg 3-Acetoxy-7 α -oxy-cholestan wurden mit je 1 ccm Acetanhydrid und Pyridin 48 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde das Gemisch mit 100 ccm Wasser verdünnt und ausgeäthert. Die Aetherlösung wurde 1 Mal mit n/2 Sodalösung und dann mit Wasser gewaschen.

Der Rückstand der getrockneten Aetherphase kristallisierte bei Eiskühlung sofort aus Alkohol und lieferte 45 mg Nadeln vom Schmelzpunkt 147,5—153°. Nach einer weiteren Umkristallisation lag der Schmelzpunkt bei 149—150°.

$$[\alpha]_D^{21} = -18,7^{\circ} \quad (c = 0,853).$$

Zur Analyse wurde 17 Std. bei 100° und 0,001 mm getrocknet.

3,718 mg Substanz gaben 10,374 mg CO₂ und 3,595 mg H₂O

C ₃₁ H ₅₂ O ₄	Ber.	C	76,18	H	10,73%
	Gef.		76,14		10,82

*) neue Nomenklatur

Das Analysenpräparat wurde aus Methanol ein weiteres Mal umkristallisiert und schmolz dann bei 137—138°. Bei weiterer Umkristallisation änderte sich der Schmelzpunkt nicht mehr. Diese Schmelzpunktsänderung dürfte auf Polymorphie zurückzuführen sein, die Wintersteiner auch beim 3 β , 7 β -Diacetoxy-cholestan beschreibt³⁰ *). In allen weiteren Ansätzen wurde nur noch der Schmelzpunkt 138—139° gefunden.

3 β , 7 α -Diacetoxy-cholestan nach Wintersteiner³⁰):
F. 138—139° [α]_D —17,2°

3 β -Acetoxy-7 β -oxy-cholestan*).

Im Chromatogramm der Mutterlaugen von 3-Acetoxy-7 α -oxy-cholestan wurde mit Benzol/Aether 4:1 bis 1:1 ein Oel eluiert, das nach längerem Stehen im Eisschrank in prächtigen grossen Würfeln kristallisierte. Der Schmelzpunkt lag bei 70—71° und stieg durch 2-maliges Umkristallisieren auf 72—73°. Die Ausbeute betrug 10%.

$[\alpha]_D^{14,5} = +33,8^\circ$ (c = 0,813).

3-Acetoxy-7 β -oxy-cholestan nach Wintersteiner³⁰):
F. 73—75° [α]_D +35,3°.

Zur Analyse wurde 14 Stunden bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet und das Präparat vor dem Verbrennen geschmolzen.

3,396 mg Substanz gaben 9,676 mg CO₂ und 3,399 mg H₂O

C ₂₉ H ₅₀ O ₃	Ber.	C	77,97	H	11,28%
	Gef.		77,76		11,20

3 β , 7 β -Diacetoxy-cholestan*).

300 mg 3-Acetoxy-7 β -oxy-cholestan wurden über Nacht mit je 1 ccm Acetanhydrid und Pyridin stehen gelassen. Dann wurde wie üblich aufgearbeitet und das Reaktionsprodukt chromatographiert. Mit Petroläther/Benzol 9:1 wurde sehr wenig, mit Petroläther/Benzol 4:1 90% des Materials in mehreren öligen Portionen eluiert. Nach 10-tägigem Stehen mit Methanol bei —10° kristallisierte eine Fraktion in Nadeln vom Schmelzpunkt 59—62°.

*) neue Nomenklatur

Durch Animpfen mit diesem Präparat konnten hierauf auch die übrigen Fraktionen zur Kristallisation gebracht werden. Einmalige Umkristallisation lieferte warzenförmige Aggregate kleiner Nadeln und steigerte den Schmelzpunkt auf 61—68°.

$$[\alpha]_D^{14} = +45,4^0 \quad (c = 0,473).$$

3 β ,7 β -Diacetoxy-cholestan nach Wintersteiner³⁰):

F. 81—87°, 64—69°, 74—78° (verschiedene Polymorphe)

$$[\alpha]_D +54,7^0.$$

Das Präparat wurde zur Analyse 24 Stunden bei Zimmertemperatur über Phosphorpentoxyd im Hochvakuum getrocknet und vor dem Verbrennen geschmolzen.

3,617 mg Substanz gaben 10,097 mg CO₂ und 3,426 mg H₂O

C ₃₁ H ₅₂ O ₄	Ber.	C	76,18	H	10,74
	Gef.		76,18		10,60

Versuche zur unvollständigen Verseifung der 3 β ,7 α - und 3 β ,7 β -Diacetoxy-cholestan *).

a) 24,530 mg 3 β ,7 α -Diacetoxy-cholestan wurden mit 11 ccm 0,02 n alkohol. Kalilauge 1 Stunde gekocht und hierauf das Alkali mit 0,1 n Schwefelsäure zurücktitriert.

Verbrauch: 0,538 ccm.

Aequival. Gew. ber: 488,73 gef. 455,95

11,527 mg 3 β ,7 β -Diacetoxy-cholestan wurden mit 11 ccm 0,02 n alkohol. Kalilauge 1 Stunde gekocht und hierauf das Alkali mit 0,1 n Schwefelsäure zurücktitriert.

Verbrauch: 0 238 ccm.

Aequival. Gew. ber: 488,73 gef. 484,33

b) 25,378 mg 3 β ,7 α -Diacetoxy-cholestan wurden mit 11 ccm 0,01 n alkohol. Kalilauge 20 Minuten gekocht und hierauf das Alkali mit 0,1 n Schwefelsäure zurücktitriert.

Verbrauch: 0,515 ccm.

Aequival. Gew. ber. 488,726 gef. 492,77

19,770 mg 3 β ,7 β -Diacetoxy-cholestan wurden mit 11 ccm 0,01 n alkohol. Kalilauge 20 Minuten gekocht und hierauf das Alkali mit 0,1 n Schwefelsäure zurücktitriert.

*) durch das Mikrolaboratorium ausgeführt. Neue Nomenklatur.

Verbrauch: 0,404 ccm
 Aequival. Gew. ber. 488,726 gef. 489,56

Wasserabspaltung aus 3β -Acetoxy- 7α -oxy-cholestan: $\Delta^{7,8}$ - 3β -Acetoxy-cholesten*).

20,5 g 3β -Acetoxy- 7α -oxy-cholestan und 20 g p-Toluol-sulfoclorid wurden in 200 ccm absolutem Pyridin unter Rückfluss 8 Stunden im 145—150° heissen Oelbad erhitzt. Am nächsten Morgen wurden 100 ccm Pyridin am Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in Aether aufgenommen, mit Schwefelsäure, dann mit Soda und schliesslich mit Wasser gewaschen. Der getrocknete Aether lieferte beim Abdampfen 18,5 g gelbes Oel, das an Aluminiumoxyd chromatographiert wurde.

Chromatogramm I:

2 g des rohen Wasserabspaltungsproduktes wurden an 75 g Aluminiumoxyd fein chromatographiert.

		mg	Kristallform	F.	$[\alpha]_D$
1	Petroläther/Benzol 19:1	300	Bl**	108—110,5	+ 5,3
2	„ „ 19:1	250	Bl/N**		
3	„ „ 19:1	300	N		
4	„ „ 19:1	240	N	104—106	
5	„ „ 9:1	70			
9	„ „ 9:1	60			
7	Petroläther/Benzol 9:1	40			
8	„ „ 9:1	80	N	106—109	
9	„ „ 9:1	50	N		
10	Benzol	240	N		
11	„	45	N		
12	Aceton	210	Oel		

Eluat 1 wurde an 10 g des gleichen Aluminiumoxyds nochmals chromatographiert.

1 a	Petroläther/Benzol 9:1	60	Bl	111,5—113	+ 10,49 ⁰
1 b	„ „ 9:1	100	Bl	112—113	+ 8,51 ⁰
1 c	„ „ 9:1	140	N		

*) neue Nomenklatur

**) Bl = Blättchen; N = Nadeln.

Eluat 1a lieferte bei einmaliger Umkristallisation aus Alkohol Blättchen vom Schmelzpunkt 112—113° und der spez. Drehung +9,13° ($c = 0,553$).

Zur Analyse wurde dieses Präparat 14 Stunden bei 60° und 0,05 mm getrocknet.

3,682 mg Substanz gaben 10,955 mg CO₂ und 3,730 mg H₂O

C ₂₉ H ₄₈ O ₂	Ber.	C 81,25	H 11,29%
(Cholestenol-acetat)	Gef.	81,20	11,34

Es liegt also ein reines Cholestenol-acetat vor. Schmelzpunkt und Drehung sind ähnlich denjenigen von δ -Cholestenol-acetat. Das Produkt scheint aber damit nicht identisch zu sein (siehe den Theoretischen Teil S. 31 und 39).

Aus den Eluaten 3—9 wurden durch Kristallisation aus Methanol 470 mg Nadeln vom Schmelzpunkt 100—106° erhalten. Es dürfte sich um verunreinigtes γ -Cholestenol-acetat handeln.

Das Eluat 10 lieferte bei Kristallisation aus Methanol Blättchen, die bei 99° sinterten und bei 103—104° schmolzen. Eine weitere Umkristallisation steigerte den Schmelzpunkt auf 104—105°.

$[\alpha]_D^{20} = +48,9^{\circ}$ ($c = 1,573$).

3,688 mg Substanz gaben 10,108 mg CO₂ und 3,496 mg H₂O

	Gef.	C 74,79	H 10,61%
--	------	---------	----------

Es handelt sich offenbar um das 3-Acetoxy-7 α -tosyl-cholestan:

C ₃₆ H ₅₆ O ₅	Ber.	74,66	9,89
--	------	-------	------

Die Schwefelanalyse bestätigte diese Annahme:

S	Ber.	5,34%	Gef. 5,71%
---	------	-------	------------

Eluat 12 (in anderen Versuchen auch mit Essigester eluiert) kristallisierte nach längerem Stehen aus Methanol in groben Prismen vom Schmelzpunkt 116,5—117,5°. Die Drehung betrug +1,7°. In der Meinung, dass γ -Cholestenol vorliege, wurde das Produkt mit Acetanhydrid und Pyridin bei Zimmertemperatur acetyliert. Das Acetylierungsprodukt schmolz bei 101—105° und hatte eine Drehung von +8,5°. Durch Umkristallisation aus Methanol konnte daraus das bei 137—139° schmelzende, dann wieder erstarrende und bei 151—152° neu schmelzende 3 β ,7 α -Diacetoxy-cholestan von der Drehung +17° isoliert werden. Die andere Komponente wurde nicht rein erhalten. Es handelt sich aber sehr wahrschein-

lich um γ -Cholestenol-acetat. Damit stimmt die Drehung $+1,7$ des nicht acetylierten Präparates überein (sowohl γ -Cholestenol wie $\beta\beta$ -Acetoxy- 7α -oxy-cholestan haben die Drehung 0°). Die Drehung $+8,5^\circ$ des Acetylierungsproduktes stimmt auf ein Gemisch von gleichen Teilen γ -Cholestenol-acetat und $\beta\beta, 7\alpha$ -Di-acetoxy-cholestan.

Chromatogramm II:

3,25 g des gleichen Wasserabspaltungsproduktes, das auch für das vorstehende Chromatogramm I verwendet wurde, wurden an 100 g Aluminiumoxyd (Aktivität I) chromatographiert.

		mg	Krist.-form*)	F.	$[\alpha]_D$
1	Petroläther/Benzol 19:1	—			
2—5	„ „ 9:1	120	Bl	111—112	
6	„ „ 1:1	300	Bl	107—111	+ 6,56
7	„ „ 1:1	640	N	102—104	
8	„ „ 1:1	300	N	108—109,5	
9	„ „ 1:1	120	N		
10	„ „ 1:1	120	N	98—100	
11	„ „ 1:1	90	N		
12	Essigester	1500	Oel		

In den Eluaten 2—5 liegt das Cholestenol-acetat unbekannter Konstitution vor, das im vorstehenden Chromatogramm I an der gleichen Stelle eluiert wurde.

Die Eluate 7—9 (1060 mg) wurden über Nacht mit 100 ccm 5%iger methanolischer Kalilauge unter Zusatz von etwas Aether verseift. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 900 mg Verseifungsprodukt erhalten, das an 30 g Aluminiumoxyd (Aktivität I) chromatographiert wurde. Mit Benzol wurde dabei nichts, mit Aether/Essigester 9:1 870 mg Oel eluiert, das in Nadeln vom Schmelzpunkt $118—119^\circ$ kristallisierte. Diese wurden durch $\frac{1}{2}$ stündiges Erhitzen auf dem Wasserbad mit je 10 ccm Acetanhydrid und Pyridin reacctyliert und lieferten 670 mg nadeliges Acetat.

Davon wurden 20 mg zur Analyse umkristallisiert. Das Analysenpräparat schmolz bei $107—109^\circ$ und hatte eine spez. Drehung von $0 \pm 0,5^\circ$ ($c = 0,993$). Eine weitere Umkristallisation er-

*) Bl = Blättchen; N = Nadeln.

höhte den Schmelzpunkt nicht. Es liegt das γ -Cholestenol-acetat vor. Ueber seine Reinheit und Einheitlichkeit vgl. den theoretischen Teil S. 32.

Zur Analyse wurde 8 Std. bei 70⁰ am Hochvakuum getrocknet. 3,580 mg Substanz gaben 10,633 mg CO₂ und 3,597 mg H₂O

C ₂₉ H ₄₈ O ₂	Ber.	C	81,25	H	11,29%
	Gef.		81,05		11,23

$\Delta^{8.14}$ -3 β -Acetoxy-cholesten aus $\Delta^{7.8}$ -3 β -Acetoxy-cholesten.

15 mg Platinoxid wurden in 3 ccm Eisessig vorhydriert und nahmen 2,6 ccm Wasserstoff auf. Dann wurden 100 mg γ -Cholestenol-acetat (F. 107—109, $[\alpha]_D = 0$) in 7—8 ccm Eisessig zugegeben. Nach 2-stündigem Schütteln in Wasserstoffatmosphäre wurde noch eine Wasserstoffaufnahme von 1,2 ccm abgelesen. Das Platin wurde abfiltriert und der Eisessig am Vakuum abgesaugt. Der Rückstand kristallisierte in Blättchen, die bei 70⁰ schmolzen.

Eine Umkristallisation aus Alkohol erhöhte den Schmelzpunkt auf 73,5—74,5⁰. Zur Analyse wurde ein weiteres Mal aus Alkohol umkristallisiert.

Das bei 75⁰ schmelzende Analysenpräparat wurde 14 Stunden bei 40⁰ am Hochvakuum getrocknet.

3,600 mg Substanz gaben 10,708 mg CO₂ und 3,650 mg H₂O

C ₂₉ H ₄₈ O ₂	Ber.	C	81,25	H	11,29%
	Gef.		81,17		11,35

$$[\alpha]_D^{17} = +13,8^0 \quad (c = 0,58).$$

α -Cholestenol-acetat nach Schenk²⁶): F. 77—79 $[\alpha]_D +10,05$
nach Wintersteiner³⁰): 76—77 + 9,3

$\Delta^{8.14}$ -3 β -Oxy-cholesten aus $\Delta^{7.8}$ -3 β -Acetoxy-cholesten.

100 mg γ -Cholestenol (F. 118—119⁰, $[\alpha]_D = 0^0$) wurden mit 15 mg vorhydriertem Platinoxid in 20 ccm Eisessig 2 Stunden in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Es war keine Wasserstoffaufnahme zu beobachten. Das Platin wurde abfiltriert und der Eisessig am Vakuum abgedampft. Das Reaktionsprodukt, α -Cholestenol, schmolz nach einmaliger Umkristallisation aus Methanol bei 118—119⁰. Der Schmelzpunkt ändert sich bei weiterer Reinigung nicht.

$$[\alpha]_D^{17} = +17,8^0 \quad (c = 1,51).$$

α -Cholestenol

nach Wintersteiner³⁰): F. 120,5—120,5⁰ $[\alpha]_D = +22,9^0$

nach Schenk²⁶): 119—120⁰ +20,36⁰

$\Delta^{8,14}$ -3 β -Oxy-cholesten durch Verseifung von
 $\Delta^{8,14}$ -3 β -Acetoxy-cholesten.

400 mg $\Delta^{8,14}$ -3 β -Acetoxy-cholesten (F. 70—73⁰) wurden mit 20 ccm 5%iger methanolischer Kalilauge über Nacht stehen gelassen. Nach üblicher Aufarbeitung wurde ein farbloses Oel erhalten, das aus Methanol in langen Nadeln kristallisierte. Der Schmelzpunkt lag bei 116—117⁰ und stieg durch weitere Umkristallisation aus Methanol nicht über 117—118⁰.

$$[\alpha]_D^{25} = +17,7^0 \quad (c = 1,58).$$

Zur Analyse wurde 14 Std. bei 60⁰ am Hochvakuum getrocknet.

3,73 mg Substanz gaben 11,455 mg CO₂ und 4,000 mg H₂O

C ₂₇ H ₄₆ O	Ber.	C	83,87	H	11,99%
	Gef.		83,81		11,99

Das Präparat gab keine Schmelzpunktsdepression mit α -Cholestenol, das durch Umlagerung von γ -Cholestenol erhalten worden war.

Benzoylierung von $\Delta^{8,14}$ -3 β -Oxy-cholesten.

220 mg α -Cholestenol vom Schmelzpunkt 117—118⁰ wurden mit je 2 ccm Pyridin und Benzoylchlorid über Nacht stehen gelassen. Das rot gewordene Reaktionsgemisch wurde dann in Aether aufgenommen und mit Schwefelsäure, Soda und Wasser gewaschen. Der getrocknete Aether lieferte ein braunes, erstarrendes Oel, das noch nach Benzoesäure roch. Aus Methanol wurden kurze Nadeln vom Schmelzpunkt 106—108⁰ erhalten, deren Schmelze sich bei ca. 133⁰ klärte. Einmalige Umkristallisation aus Methanol erhöhte den Schmelzpunkt auf 108—110/135⁰. Weitere Reinigung änderte ihn nicht.

$$[\alpha]_D^{25} = +7,3^0 \quad (c = 0,61).$$

α -Cholestenol-benzoat nach Schenk²⁶): F. 115/140⁰ $[\alpha]_D +8,5^0$

Zur Analyse wurde 8. Std. bei 90⁰ am Hochvakuum getrocknet.

3,672 mg Substanz gaben 11,179 mg CO₂ und 3,349 mg H₂O

C ₃₄ H ₅₀ O ₂	Ber.	C	83,21	H	10,27%
	Gef.		83,08		10,21

Umlagerung von $\Delta^{8.14}$ -3 β -Benzoxy-cholesten in
 $\Delta^{14.15}$ -3 β -Benzoxy-cholesten.

2,5 g $\Delta^{8.14}$ -3 β -Benzoxy-cholesten (F. 110—112⁰) wurden in 20 ccm trockenem Chloroform gelöst und durch die Lösung unter Eiskühlung 8 Stunden lang ein getrockneter Chlorwasserstoffstrom geleitet. Hierauf wurde mit Aether verdünnt und mit Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser ausgewaschen. Der getrocknete Aether lieferte ein erstarrendes gelbes Oel. Aus Methanol/Essigester wurden 1,4 g glänzende Nadeln vom Schmelzpunkt 161—163,5⁰ nach Erweichung erhalten. Durch Umkristallisation aus Methanol konnte der Schmelzpunkt auf 164—166⁰ erhöht werden. Ausbeute an Reinprodukt: 1,3 g = 52%.

$$[\alpha]_D^{20} = +30,3 \quad (c = 1,286).$$

β -Cholestenol-benzoat nach Wintersteiner³⁰⁾:

$$F. 168^0 \quad [\alpha]_D +32,5^0$$

Zur Analyse wurde 8 Stunden bei 100⁰ getrocknet.

3,695 mg Substanz gaben 11,245 mg CO₂ und 3,380 mg H₂O

C ₃₄ H ₅₀ O ₂	Ber.	C	83,21	H	10,27%
	Gef.		83,05		10,24

Aus der Mutterlauge kristallisierten beim Einengen 600 mg kurze Nadeln, die bei 100—103⁰ trüb, bei 127⁰ klar schmolzen. Umkristallisation aus Methanol lieferte 500 mg Nadeln vom Schmelzpunkt 111—113/135⁰, die mit α -Cholestenol-benzoat keine Schmelzpunktsdepression gaben. Weitere 100 mg α -Cholestenol-benzoat vom Schmelzpunkt 104—108⁰ konnten durch weiteres Einengen der Mutterlauge gewonnen werden.

Die 600 mg regeneriertes α -Cholestenol-benzoat wurden mit methanolischer Kalilauge in der Kälte verseift. Das Reaktionsprodukt gab aus Methanol 350 mg Nadeln, die bei 111—115⁰, nach einer Umkristallisation bei 114—115⁰ schmolzen. $[\alpha]_D = +23^0$ (c = 1,327). Die Mischschmelzpunktsprobe mit α -Cholestenol gab keine Depression. Wurde dieses α -Cholestenol mit Acetanhydrid

und Pyridin acetyliert, so wurde α -Cholestenol-acetat vom Schmelzpunkt 68—71° erhalten.

$\Delta^{14,15}$ -3 β -Oxy-cholesten.

265 mg $\Delta^{14,15}$ -3 β -Benzoxy-cholesten wurden mit 20 ccm 5%iger aether-methanolischer Kalilauge über Nacht bei Zimmertemperatur verseift. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 175 mg Nadeln vom Schmelzpunkt 128,5—129° erhalten. Das einmal umkristallisierte Präparat zeigte den unveränderten Schmelzpunkt.

$$[\alpha]_D^{21} = +28,9^{\circ} \quad (c = 1,42).$$

β -Cholestenol nach Wintersteiner³⁰):

$$F. 130—131^{\circ}. \quad [\alpha]_D +34$$

nach Wieland³¹):

$$130—133^{\circ} \quad +30$$

$\Delta^{14,15}$ -3 β -Acetoxy-cholesten.

160 mg $\Delta^{14,15}$ -3 β -Oxy-cholesten (F. 128,5—129°) wurden mit 3 ccm Acetanhydrid und 2 ccm Pyridin über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das Reaktionsprodukt kristallisierte aus Methanol und gab 130 mg Nadeln die bei 89,5—90° schmolzen.

$$[\alpha]_D^{21} = +19,1^{\circ} \quad (c = 1,15).$$

β -Cholestenol-acetat nach Wintersteiner³⁰):

$$F. 91—92^{\circ} \quad [\alpha]_D +22,8^{\circ}$$

Zur Analyse wurde 14 Std. bei 50° am Hochvakuum getrocknet.

C ₂₉ H ₄₈ O ₂	Ber.	C	81,25	H	11,29%
	Gef.		81,10		11,05

Umlagerung von $\Delta^{8,14}$ -3 β -Acetoxy-cholesten mit Salzsäuregas.

600 mg α -Cholestenol-acetat (F. 70—73°) $[\alpha]_D = +9,8^{\circ}$ wurden in 20 ccm Chloroform gelöst und 3 Stunden lang unter Eiskühlung ein getrockneter Chlorwasserstoffstrom durchgeleitet. Hierauf wurde die Chloroformlösung mit Aether verdünnt und mit Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen. Die getrocknete Aether/Chloroformlösung lieferte 600 mg farbloses Oel. Da es nur schlecht kristallisierte, wurde es an 25 g neutralem Aluminiumoxyd (Aktivität III) chromatographiert:

1 Petroläther	—			
2 Petroläther/Benzol 9:1	30 mg	Nadeln	F. 69—75	
3 „ „ 9:1	50 mg			
4 „ „ 9:1	20 mg		68—69	
5 „ „ 1:1	Spur			
6 Benzol	—			
7 Aether	Spur			
8 „	240 mg	N	92—94	Erw. ab 83°
9 „	120 mg	N	104—105	
10 „	30 mg	N		

Die Eluate 2—4 lieferten aus Methanol unter Eiskühlung 70 mg Nadeln vom Schmelzpunkt 67—69°. Durch Umkristallisation aus Methanol stieg der Schmelzpunkt successive auf 70—73°, bzw. 72—73°.

$$[\alpha]_D^{25} = +23,04^\circ (c = 1,193).$$

Zur Analyse wurde 10 Stunden bei Zimmertemperatur am Hochvakuum getrocknet.

3,708 mg Substanz gaben 11,019 mg CO₂ und 3,741 mg H₂O

C ₂₉ H ₄₈ O ₂	Ber.	C 81,85	H 11,29%
(Cholestenol-acetat)	Gef.	81,10	11,29

Es liegt somit ein reines Cholestenol-acetat vor, dessen physikalische Eigenschaften aber mit denen von keinem der bisher bekannten Cholestenol-acetate übereinstimmen. In der Tabelle III ist dieses Präparat als Cholestenol-acetat C bezeichnet.

Die aus den Eluaten 8—10 erhaltenen Kristallisate zeigten so unscharfe Schmelzpunkte zwischen 96—104°, dass sie noch ein zweites Mal an 25 g Aluminiumoxyd III chromatographiert wurden:

11 Benzol	—	
12 Benzol/Aether 9:1	—	
13 „ „ 4:1	90 mg	F. 94—101°
14 „ „ 4:1	60 mg	94,5—96°
15 „ „ 4:1	50 mg	97—102°
16 „ „ 4:1	35 mg	97—104°
17 „ „ 4:1	40 mg	

- El. 14 1 Mal aus Methanol: Blättchen vom F. 92—94⁰
 2 Mal aus Methanol: Blättchen vom F. 101—102⁰, Erweichung ab
 95—97⁰. $[\alpha]_D^{25} = +26,1^0$ (c = 1,267).
 3 Mal aus Methanol: Blättchen vom F. 101—103⁰
- El. 15 1 Mal aus Methanol: Blättchen vom F. 96—97⁰
 2 Mal aus Methanol: Blättchen vom F. 97—98⁰
 3 Mal aus Methanol: Blättchen vom F. 103—104⁰. Erw. bei 96⁰
- El. 16 1 Mal aus Methanol, Blättchen vom F. 104—105⁰, Erw. bei 99⁰
 $[\alpha]_D^{25} = +28,9^0$ (c = 0,88).

Zur Analyse wurde das drei Mal umkristallisierte Präparat aus Eluat 14 14 Stunden bei 60⁰ am Hochvakuum getrocknet.

3,736 mg Substanz gaben 11,481 mg CO₂ und 4,012 mg H₂O

C ₂₇ H ₄₆ O	Ber.	C	83,87	H	11,99%
(Cholestenol)	Gef.		83,86		12,02

Dieses Cholestenol wurde auch erhalten, wenn das vorstehende Cholestenol-acetat C verseift wurde. In der Tabelle III ist das Produkt als Cholestenol C bezeichnet. Es ist mit keinem der bisher bekannten Cholestenole identisch (vgl. Anmerkung auf S. 43).

Oxydation von $\Delta^{7,8}$ -3 β -Acetoxy-cholesten mit Benzopersäure.

650 mg $\Delta^{7,8}$ -3 β -Acetoxy-cholesten (F. 107—109⁰, $[\alpha]_D = 0^0$, hergestellt in dem auf S. 66 beschriebenen Ansatz „Chromatogramm II“) wurden in 10 ccm Chloroform gelöst und mit 2 Mol Benzopersäure in Chloroform versetzt (10 ccm einer Persäurelösung, von welcher 1 ccm 0,34 Millimol Persäure enthielt). Nachdem über Nacht bei —10⁰ stehen gelassen worden war, wurde durch Titration der Verbrauch von 11 $\frac{1}{2}$ Atomen Sauerstoff festgestellt.

Das Reaktionsgemisch wurde mit Aether verdünnt und im Eisraum mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen. Durch Verdampfen des getrockneten Aether/Chloroforms wurde ein farbloses Öl erhalten, das an 30 g neutralem Aluminiumoxyd (Aktivität III) chromatographiert wurde.

1	Petroläther	—		
2	Petroläther/Benzol 1:1	140 mg	Nadeln	F. 98—100 ⁰
3—4	„ „ 1:1	60 mg	Nadeln	
5	Benzol	30 mg		
6	Benzol/Aether 1:1	150 mg	Nadeln	F. 116—117,5 ⁰
7	„ „ 1:1	90 mg	Nadeln	120—121,5 ⁰
8—10	„ „ 1:1	170 mg	Nadeln	121—122 ⁰

El. 2—4 1 Mal aus Methanol: 80 mg Nadeln, F. 99—101⁰
 2, resp. 3 Mal aus Methanol: F. 101—102, resp. 102—103⁰

Tetranitromethanreaktion: negativ.

$$[\alpha]_D^{20} = 0 \pm 2^0 \quad (c = 0,867).$$

Zur Analyse wurde 12 Std. bei 60⁰ am Hochvakuum getrocknet.

3,769 mg Substanz gaben 10,960 mg CO₂ und 3,758 mg H₂O

C₂₉H₄₈O₃ Ber. C 78,32 H 10,88

(Acetoxy-oxido-cholestan) Gef. 79,36 11,16

Nach der Tetranitromethanreaktion enthält die Verbindung keine Doppelbindungen, nach ihrem chromatographischen Verhalten keine freien Hydroxyle. Nach ihrer Entstehungsart muss es sich somit um ein Acetoxy-oxido-cholestan handeln. Der zu hohe C-Wert der Analyse rührt vielleicht von einer Zersetzung des Oxyds während des Trocknens her.

Falls die Doppelbindung des γ -Cholestenol-acetats, wie angenommen, in 7,8 lag, könnte das 3 β -Acetoxy-7,8-oxido-cholestan vorliegen.

El. 6—8 1 Mal aus Methanol: 140 mg Nadeln, F. 120,5—121,5⁰

2 Mal aus Methanol: 90 mg Nadeln, F. 120,5—121,5⁰

3 Mal aus Methanol: F. 121,5—122,5⁰

Tetranitromethanreaktion: negativ.

$$[\alpha]_D^{21} = +5,6^0 \quad (c = 1,24).$$

Zur Analyse wurde 7 Std. bei 60⁰ am Hochvakuum getrocknet.

3,658 mg Substanz gaben 10,144 mg CO₂ und 3,433 mg H₂O

C₂₉H₄₈O₄ Ber. C 75,60 H 10,50%

(Acetoxy-oxy-oxido-cholestan) Gef. 75,68 10,50

Es liegt offenbar das von Wintersteiner bei dieser Oxydation als einziges Reaktionsprodukt gefundene und beschriebene 3 β -Acetoxy-7-oxy-8,14-oxido-cholestan vor³⁰) (F. 122—123,

$[\alpha]_D = +6,1$).

Oxydation von $\Delta^{8,14}$ -3 β -Acetoxy-cholesten mit Benzopersäure.

530 mg $\Delta^{8,14}$ -3 β -Acetoxy-cholesten vom Schmelzpunkt 72—74° wurden in 12 ccm absol. Chloroform gelöst und mit 8 ccm einer Benzopersäure in Chloroform versetzt, die 2½ Atomen Sauerstoff entsprachen. Nach 14-stündigem Stehen bei —10° am Dunkeln waren davon 1,3 Atome verbraucht. Das Reaktionsprodukt wurde mit Aether verdünnt und im Eisraum mit verdünnter Soda-lösung und Wasser gewaschen. Der getrocknete Aether lieferte 600 mg farbloses Oel, welches nicht kristallisierte und mit Tetranitromethan keine Färbung gab. Es wurde an 30 g Aluminiumoxyd (Aktivität III) chromatographiert.

1 Petroläther	—		
2 „	—		
3 Petroläther/Benzol 9:1	15 mg	Nadeln	F. ca. 100°
4 „ „ 9:1	20 mg	Nadeln	
5 „ + 15% Benzol	65 mg	Nadeln	104—105°
6—8 „ + 15% „	150 mg	Nadeln	106—107,5°
9 Petroläther/Benzol 1:1	100 mg	Nadeln	ca. 78°
10 „ „ 1:1	70 mg	Nadeln	81—83°
11 „ „ 1:1	20 mg	Nadeln	
12 Benzol	30 mg	Nadeln	79,5—82°
13 „	5 mg		
14—15 Aether	65 mg	Oel	

Die Eluate 3—13 reagierten mit Tetranitromethan nicht. Die Eluate 3—8 kristallisierten wesentlich leichter als die folgenden Eluate 9—13.

El. 3—8: 1 Mal aus Methanol: grosse Nadeln vom F. 105—106,5°
2 Mal aus Methanol: grosse Nadeln vom F. 106—107°

$$[\alpha]_D^{18} = +16,4^\circ \quad (c = 0,80).$$

Zur Analyse wurde 7 Std. bei 50° am Hochvakuum getrocknet.

3,610 mg Substanz gaben 10,372 mg CO₂ und 3,535 mg H₂O

C ₂₉ H ₄₈ O ₃	Ber.	C	78,32	H	10,88%
	Gef.		78,41		10,96

Dieses Oxyd wurde, da über die sterische Lage des Oxyd-Rings vorläufig nichts gesagt werden kann, zur Unterscheidung von der nachstehenden isomeren Verbindung, als 3 β -Acetoxy-8,14-oxido-cholestan I bezeichnet.

- El. 9—11: 1 Mal aus Methanol: kurze Nadeln vom F. 80—81⁰
 2 Mal aus Methanol: kurze Nadeln vom F. 81,5—83⁰
 3 Mal aus Methanol: kurze Nadeln vom F. 81,5—82,5⁰

$$[\alpha]_D^{18} = +13,6^0 \text{ (c = 0,627)}.$$

Zur Analyse wurde 20 Std. bei 50⁰ am Hochvakuum getrocknet.

3,817 mg Substanz gaben 10,978 mg CO₂ und 3,742 mg H₂O

C ₂₉ H ₄₈ O ₃	Ber.	C	78,32	H	10,88%
	Gef.		78,49		10,97

Diese Oxido-Verbindung wurde als 3β-Acetoxy-8,14-oxido-cholestan II bezeichnet. Der Mischschmelzpunkt beider Oxyde lag bei 62—64⁰.

Oxydation von Δ^{14.15}-3β-Acetoxy-cholester mit Benzopersäure.

510 mg Δ^{14.15}-3β-Acetoxy-cholesten (F. 91—92⁰, [α]_D = +22,8⁰), wurden in 14 ccm abs. Chloroform gelöst und mit 6 ccm Benzopersäure in Chloroform, entsprechend 1 Atom Sauerstoff, versetzt. Nach 3-stündigem Stehen bei -10⁰ am Dunkeln war alle Persäure verbraucht, worauf das Reaktionsgemisch gleich wie in den vorher beschriebenen Oxydationen aufgearbeitet wurde.

Das resultierende farblose Oel kristallisierte spontan in schönen Nadeln, erwies sich jedoch gegen Erwärmen in Methanol als sehr empfindlich. Es konnte umkristallisiert werden, indem es in Aether gelöst, die Lösung vorsichtig eingeengt, und kaltes Methanol zugegeben wurde. In der Kälte kristallisierte das Oxyd, z. T. in grossen Spiessen, aus.

Auf diese Weise wurden 365 mg Oxido-Verbindung vom Schmelzpunkt 109—112⁰ erhalten.

$$[\alpha]_D^{21} = +21,7^0 \text{ (c = 1,20)}.$$

Nach einer weiteren Umkristallisation lag der Schmelzpunkt bei 110,5—111⁰ und die spez. Drehung bei +20,9⁰ (c = 0,407).

Zur Analyse wurde 20 Stunden bei Zimmertemperatur am Hochvakuum getrocknet.

3,805 mg Substanz gaben 10,938 mg CO₂ und 3,696 mg H₂O

C ₂₉ H ₄₈ O ₃	Ber.	C	78,32	H	10,88%
	Gef.		78,45		10,87

Hydrierung des 3 β -Acetoxy-7,8-oxido-cholestans.

60 mg Oxyd wurden in 10 ccm Feinsprit mit 20 mg vorhydriertem Platinoxid und Wasserstoff geschüttelt. Nach 1 Stunde wurde ein Wasserstoffverbrauch von 1,2 ccm abgelesen, worauf die Hydrierung stillstand. Nach Zugabe von $\frac{1}{2}$ ccm Eisessig wurden nochmals 1,8 ccm Wasserstoff aufgenommen. Die Totalaufnahme betrug also 3,0 ccm.

Das Platin wurde abfiltriert und das Filtrat am Vakuum eingedampft. Der Rückstand kristallisierte aus Methanol in Nadeln vom Schmelzpunkt 89—92°. Tetranitromethan gab eine Gelbfärbung. Die spez. Drehung betrug +10,3°.

Durch Umkristallisation der Nadeln erhöhte sich ihr Schmelzpunkt successive auf 96—97°, bzw. 100—102°, 100—102,5°, 102—104°.

Das bei 102—104° schmelzende Präparat wurde zur Analyse 11 Stunden bei 65° am Hochvakuum getrocknet.

2,226 mg Substanz gaben 6,561 mg CO₂ und 2,345 mg H₂O

C ₂₉ H ₄₈ O ₂ (Cholestenol-acetat)	Ber.	C	81,25	H	11,28%
	Gef.		80,44		11,78
C ₂₉ H ₅₀ O ₃ (Cholestadiol-monoacetat)	Ber.		77,97		11,28

Es könnte somit ein Gemisch von Cholestenol-acetat und Cholestan-diol-monoacetat vorliegen, das aus reinem Cholestan-diol-monoacetat durch teilweise Wasserabspaltung entstanden wäre (vgl. S. 55).

Hydrierung von 3 β -Acetoxy-8,14-oxido-cholestan I.

a) mit Platinoxid in Feinsprit:

95 mg 3 β -Acetoxy-8,14-oxido-cholestan I wurden in 20 ccm Feinsprit mit 20 mg vorhydriertem Platinoxid und Wasserstoff geschüttelt. Im Verlaufe von einer Stunde erfolgte keine Wasserstoffaufnahme. Auch nach Zusatz von 1 Tropfen Eisessig kam die Hydrierung während einer weiteren Stunde nicht in Gang. Das Platin wurde abfiltriert, und das Filtrat am Vakuum vorsichtig eingedampft. Der Rückstand erwies sich quantitativ als Ausgangsmaterial.

b) mit Platinoxid in Essigester:

90 mg aus dem vorigen Versuch regeneriertes 3 β -Acetoxy-8,14-oxido-cholestan I wurden in 20 ccm Essigester mit 10 mg vor-

hydriertem Platinoxid und Wasserstoff geschüttelt. Nach 5 Stunden war noch kein Wasserstoffverbrauch feststellbar. Auch nach Zugabe von weiteren 40 mg Platinoxid kam die Hydrierung nicht in Gang. Hierauf wurde vom Platin abfiltriert und der kristalline Rückstand des Essigesters aus Methanol umkristallisiert. Auf diese Weise wurden 70 mg Nadeln vom Schmelzpunkt 106—107° erhalten. Mischschmelzpunkt mit dem bei 105—106° schmelzenden Ausgangsmaterial: 105—107,5°.

Durch Chromatographieren der Mutterlauge an 1 g neutralem Aluminiumoxyd wurden mit Petroläther/Benzol 1:1 noch 20 mg Nadeln vom Schmelzpunkt 104—106° gewonnen. Der Mischschmelzpunkt mit Ausgangsmaterial lag bei 107—113°. Einmalige Umkristallisation aus Methanol erhöhte den Schmelzpunkt auf 110—111°. $[\alpha]_D^{17} = +14,64$.

c) mit Palladiumoxyd in Feinsprit:

Mit einem 2½%igen PdO₂/CaCO₃-Katalysator wurde in Feinsprit ebenfalls das Ausgangsmaterial zurückerhalten.

d) mit Platinoxid in Eisessig:

70 mg 3β-Acetoxy-8,14-oxido-cholestan I wurden in 10 ccm Eisessig mit 45 mg vorhydriertem Platinoxid und Wasserstoff geschüttelt. Im Laufe einer Stunde wurden 4,2 ccm Wasserstoff aufgenommen, entsprechend 1 Mol. Das Platin wurde abfiltriert, das Filtrat mit Aether verdünnt und mit Wasser neutral gewaschen. Die getrocknete Aetherlösung hinterliess 80 mg kristallisierenden Rückstand, der bei 66—67° schmolz und mit Tetranitromethan eine Gelbfärbung gab. Er wurde an 2 g neutralem Aluminiumoxyd chromatographiert und lieferte mit Petroläther 2 Eluate von 30 und 50 mg und den Schmelzpunkten 70—71,5°, resp. 71,5—72,5°. Mischschmelzpunkt mit Δ^{8,14}-3β-Acetoxy-cholestan (F. 75°): 70—72°.

Die beiden Eluate wurden vereinigt und gaben aus Methanol 50 mg Blättchen, die bei 70,5—71° schmolzen.

$[\alpha]_D^{17} = +7,90$ (c = 0,887).

α-Cholestenol-actet nach Schenk ²⁶):	F. 77—79°	$[\alpha]_D$ +10,05°
nach Wintersteiner ³⁰):	F. 76—77°	+ 9,3°
dieser Arbeit (vgl. S. 67):	F. 75°	+13,8°
aus dem 8,14-Oxyd II (vgl. S. 78)	F. 75°	+10,0°

Hydrierung von 3 β -Acetoxy-8,14-oxido-cholestan II.

60 mg 3 β -Acetoxy-8,14-oxido-cholestan II wurden in 10 ccm Feinsprit mit 65 mg vorhydriertem Platinoxid und Wasserstoff geschüttelt. Während 1 $\frac{1}{4}$ Stunden war keine Wasserstoffaufnahme feststellbar. Hierauf wurde noch $\frac{1}{2}$ ccm Eisessig zugegeben und weiterhydriert. Im Laufe von 2 Stunden wurden nun 3,4 ccm Wasserstoff aufgenommen, entsprechend ca. 1 Mol. Das vom Platin befreite Filtrat wurde in der Kälte am Vakuum eingeeengt. Aus dem zurückbleibenden Eisessig kristallisierte das Reaktionsprodukt in grossen Tafeln. F. 76,5—77,5°. Mischschmelzpunkt mit α -Cholestenol-acetat: 72—74°.

$$[\alpha]_D^{17} = +10,0^0 \quad (c = 0,80).$$

Vgl. die vorstehende Zusammenstellung der Schmelzpunkte und Drehungen verschiedener α -Cholestenol-acetat-Präparate und von Angaben aus der Literatur.

Zur Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 75° sublimiert. Schmelzpunkt des Sublimats: 75°.

3,560 mg Substanz gaben 10,580 mg CO₂ und 3,562 mg H₂O

C ₂₉ H ₄₈ O ₂	Ber.	C	81,25	H	11,29%
	Gef.		81,10		11,20

Hydrierung von 3 β -Acetoxy-14,15-oxido-cholestan.

a) mit Platinoxid in Feinsprit:

300 mg Oxido-Verbindung (F. 109—112°, $[\alpha]_D = +21,7^0$) wurden in 40 ccm Feinsprit zu 70 mg vorhydriertem Platinoxid gegeben und mit Wasserstoff geschüttelt. Nach 4 Stunden war noch kein Wasserstoffverbrauch feststellbar. Auch nach Zugabe von 1% Eisessig war nach 24 Stunden noch kein Wasserstoff aufgenommen.

Hierauf wurden noch 4 ccm Eisessig zugesetzt, worauf während 30 Stunden 7,5 ccm d. h. ca. $\frac{1}{3}$ der für 1 Mol berechneten Menge Wasserstoff aufgenommen wurden. Die Lösung wurde mit Aether verdünnt und mit Sodalösung und Wasser unter Eiskühlung gewaschen. Das Reaktionsprodukt kristallisierte aus Methanol und lieferte 90 mg Nadeln vom Schmelzpunkt 105—106°, die an 4 g Aluminiumoxyd chromatographiert wurden. Mit Petroläther/Benzol 4:1 wurden 5 zwischen 108 und 110° schmel-

zende Fraktionen erhalten, die untereinander und mit Ausgangsmaterial keine Schmelzpunktsdepression gaben. Die Drehungen zweier Fraktionen wurden mit $+23,9^{\circ}$ und $+21,8^{\circ}$ gemessen ($c = 1,127$, resp. $0,853$).

Die Mutterlauge wurde ebenfalls an 6 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Neben weiteren 150 mg Ausgangsmaterial (F. 108 bis 109° , keine Depression mit Ausgangsmaterial, $[\alpha]_{\text{D}} = +21,9$) wurden mit Benzol 45 mg Oel erhalten, das mit Tetranitromethan Gelbfärbung gab und nicht kristallisiert werden konnte.

b) mit Platinoxid in Eisessig:

100 mg Oxido-Verbindung wurden in 20 ccm Eisessig mit 60 mg vorhydriertem Platinoxid und Wasserstoff geschüttelt. Im Laufe von 1 Stunde wurden 5,9 ccm, entsprechend 1 Mol Wasserstoff aufgenommen. Die Lösung wurde mit Aether verdünnt und mit Sodalösung und Wasser gewaschen. Das beim Abdampfen des Lösungsmittels zurückgebliebene Oel wurde an 4 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Mit Petroläther wurden 50 mg Nadeln vom Schmelzpunkt $88-91^{\circ}$ eluiert, die mit Tetranitromethan unter Braunfärbung reagierten. Das Produkt gab mit β -Cholesterinacetat keine Schmelzpunktsdepression.

Mit Benzol wurden 55 mg Oel eluiert, die nicht kristallisiert werden konnten.

c) mit Raney-Nickel unter Druck:

100 mg Oxido-Verbindung wurden mit Raney-Nickel aus 250 mg Legierung in 50 ccm Feinsprit 2 Stunden lang im Autoklaven bei 90 atü und 40° mit Wasserstoff geschüttelt und hierauf noch 12 Stunden bei 5 atü und Zimmertemperatur unter Wasserstoff stehen gelassen.

Hierauf wurde abfiltriert und der Alkohol am Vakuum eingedampft. Der Rückstand kristallisierte spontan.

Aus Methanol kristallisierten 95 mg Nadeln vom Schmelzpunkt $106-109^{\circ}$. Tetranitromethan gab schwache Gelbfärbung. Zwei weitere Umkristallisationen aus Methanol erhöhten den Schmelzpunkt auf $110-111^{\circ}$. Der Mischschmelzpunkt dieses Präparates mit Ausgangsmaterial lag bei $109-110^{\circ}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +19,4$ ($c = 1,41$) Es handelt sich um Ausgangsmaterial.

Spaltung von 3 β -Acetoxy-7,8-oxido-cholestan mit Eisessig.

50 mg 3 β -Acetoxy-7,8-oxido-cholestan wurden während 1/2 Std. mit 10 ccm Methanol/Eisessig 9:1 auf dem Wasserbad erwärmt. Der Rückstand kristallisierte aus Methanol in Nadeln vom Schmelzpunkt 98—103°. Tetranitromethan gab eine kräftige Braunfärbung.

- 1 Mal aus Methanol: Nadeln, F. 103—106,5° $[\alpha]_D^{21} = +36,88^0$ (c = 0,80)
 2 Mal aus Methanol: Nadeln, F. 107—109° $+37,1^0$ (c = 0,633)
 3 Mal aus Methanol: Nadeln, F. 109—110°

Zur Analyse wurde 11 Std. bei 65° am Hochvakuum getrocknet.

3,676 mg Substanz gaben 10,935 mg CO₂ und 3,569 mg H₂O

C ₂₉ H ₄₆ O ₂	Ber.	C 81,63	H 10,87 %
	Gef.	81,18	10,86

Der zu tiefe C-Wert rührt wahrscheinlich von Autoxydation des Diens während des Trocknens her.

Spaltung von 3 β -Acetoxy-8,14-oxido-cholestan II mit Eisessig.

130 mg 3 β -Acetoxy-8,14-oxido-cholestan II wurden mit 5 ccm Eisessig und einigen Tropfen Wasser 1/2 Stunde unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Hierauf wurde die gelb gewordene Lösung in Aether aufgenommen und mit Sodalösung und Wasser neutral gewaschen. Der getrocknete Aether lieferte ein gelbes Oel, das aus Methanol/Essigester in Nadeln vom Schmelzpunkt 78° kristallisierte. Tetranitromethan gab eine dunkelbraune Färbung.

2-malige Umkristallisation aus Methanol/Essigester erhöhte den Schmelzpunkt auf 79°. Das Präparat wurde ohne vorherige Trocknung frisch zur Analyse gegeben und vor dem Verbrennen geschmolzen.

3,807 mg Substanz gaben 11,397 mg CO₂ und 3,702 mg H₂O

C ₂₉ H ₄₆ O ₂ (Acetoxy-cholestadien)	Ber.	C 81,63	H 10,87 %
	Gef.	81,70	10,88

$[\alpha]_D^{24} = -109,5^0$ (c = 1,013).

Spektrum: Maximum bei 248 m μ . log. $\epsilon = 4,2$.

Spaltung von 3 β -Acetoxy-8,14-oxido-cholestan I mit Eisessig.

60 mg 3 β -Acetoxy-8,14-oxido-cholestan I wurden mit 2 ccm Eisessig 5 Minuten auf der Heizplatte auf 100° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde mit Aether verdünnt und mit Sodalösung und Wasser gewaschen. Das Reaktionsprodukt schmolz unscharf bei 93—97° und zeigte schwache Braunfärbung mit Tetranitromethan. Es wurde nochmals 1/2 Stunde mit 5 ccm Eisessig unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und hierauf wie oben beschrieben aufgearbeitet.

Das Reaktionsprodukt kristallisierte aus Methanol in Blättchen vom Schmelzpunkt 99—101° und gab mit Tetranitromethan starke Braunfärbung. Durch Umkristallisation stieg der Schmelzpunkt auf 102—103°, resp. 103—104,5°. Die Drehung wurde wegen Substanzmangel nicht bestimmt.

Das 3 Mal umkristallisierte Präparat wurde zur Analyse 8 Std. bei 75° am Hochvakuum getrocknet.

3,686 mg Substanz gaben	10,875 mg CO ₂	und	3,757 mg H ₂ O
C ₂₉ H ₄₆ O ₂	Ber.	C 81,63	H 10,87%
(Cholestadienol-acetat)	Gef.	80,51	11,41

Der zu tiefe C-Wert ist wahrscheinlich durch Autoxydation des Diens während des Trocknens zu erklären.

Aus den Mutterlaugen wurden noch verschiedene tiefer schmelzende Fraktionen erhalten.

Spaltung von 3 β -Acetoxy-8,14-oxido-cholestan I mit Wasser.

60 mg 3 β -Acetoxy-8,14-oxido-cholestan I wurden mit 5 ccm Dioxan und 2 ccm Wasser 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Hierauf wurde in Aether aufgenommen, getrocknet und eingedampft. Aus Methanol kristallisierten Blättchen vom Schmelzpunkt 98—101° (25 mg). Das Präparat, das mit Tetranitromethan starke Braunfärbung gab, zeigte mit 3 β -Acetoxy-cholestadien aus dem vorigen Versuch keine Schmelzpunktsdepression.

Spaltung von 3 β -Acetoxy-14,15-oxido-cholestan mit Wasser.

70 mg 3 β -Acetoxy-14,15-oxido-cholestan wurden mit 3 ccm Dioxan und 1 ccm Wasser 2 Stunden unter Rückfluss am Wasser-

bad erwärmt. Hierauf wurde in Aether aufgenommen, getrocknet und abgedampft. Der Rückstand kristallisierte aus Methanol in Nadeln. F. 106—107,5°. Tetranitromethanreaktion: schwach braun.

Das Produkt wurde weitere 2 Stunden mit 3 ccm Dioxan und 1 ccm Wasser unter Rückfluss auf dem Wasserbad erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung wurden kurze Nadeln vom Schmelzpunkt 94—96° erhalten, die mit Tetranitromethan starke Braunfärbung gaben.

Dieses Produkt wurde durch Kristallisation in 2 Fraktionen geteilt, deren erste, schwerer lösliche, bei 98—99° schmolz und starke Tetranitromethanreaktion gab. Die Drehung lag bei +6,0° ($c = 0,880$). Eine Umkristallisation aus Methanol veränderte den Schmelzpunkt nicht. Das Präparat wurde ohne vorherige Trocknung zur Analyse gegeben und vor dem Verbrennen geschmolzen.

3,628 mg Substanz gaben 10,606 mg CO₂ und 3,560 mg H₂O

C ₂₉ H ₄₆ O ₂	Ber.	C 81,63	H 10,87%
	Gef.	79,78	10,98

Nach der Analyse handelt es sich also noch nicht um ein reines $\Delta^{8,14,15,16}$ -Cholestadienol-acetat. Dem Präparat könnte noch etwa 20—30% Cholestantriol-monoacetat beigemischt sein.

Die 2. Fraktion schmolz nach kurzer Erweichung bei 150—154° und hatte eine Drehung von +22,1° ($c = 0,927$). Sie war noch nicht einheitlich, teils war gar keine, teils sehr starke Tetranitromethanfärbung festzustellen. Weitere Umkristallisationen erniedrigten zunächst den Schmelzpunkt auf 146,5—151,5°, erhöhten ihn dann aber auf 167,5—170°. Dieses Produkt gab mit Tetranitromethan keine Färbung mehr.

Zur Analyse wurde 12 Std. bei 80° am Hochvakuum getrocknet.

3,686 mg Substanz gaben 10,263 mg CO₂ und 3,544 mg H₂O

C ₂₉ H ₄₆ O ₄ (Cholestantriol-monoacetat)	Ber.	C 75,60	H 10,50%
	Gef.	75,99	10,76

Es liegt also praktisch reines 3 β -Acetoxy-14,15-dioxy-cholestan vor, das möglicherweise noch Spuren von 3 β -Acetoxy-cholestadien enthält.

In einer Wiederholung des Versuches wäre zu prüfen, ob nicht das Triol-monoacetat vom Dienol-acetat leichter und besser durch Chromatographie an schwachem Aluminiumoxyd zu trennen wäre.

Ein solcher Versuch konnte wegen Substanzmangel nicht mehr durchgeführt werden.

Benzylierung von 3β -Acetoxy- 7α -oxy-cholestan.

1,5 g 3β -Acetoxy- 7α -oxy-cholestan wurden in 5 ccm Pyridin gelöst, 1,5 ccm Benzoyl-chlorid zugegeben und über Nacht stehen gelassen. Dann wurden 50 ccm Wasser zugesetzt und das Gemisch 8 Stunden sich selbst überlassen, unterbrochen durch gelegentliches intensives Schütteln. Hierauf wurde ausgeäthert, der Aether successive mit Sodalösung, Wasser, Schwefelsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Reaktionsprodukt, ein farbloses Oel, kristallisierte auch nach chromatographischer Aufteilung in kleine Fraktionen nicht. Nach langem Stehen im Eisschrank wurde ein amorphes, weisses Pulver erhalten, das bei 55° sinterte und bei ca. $75-81^{\circ}$ schmolz.

Veresterung von 3β -Acetoxy- 7α -oxy-cholestan mit Anthrachinon- β -carbonsäurechlorid.

100 mg 3β -Acetoxy- 7α -oxy-cholestan wurden zusammen mit 230 mg Anthrachinon- β -carbonsäurechlorid und je 1 ccm abs. Toluol und Pyridin 3 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluss erwärmt.

Nach dem Erkalten wurde mit Aether verdünnt, filtriert und der Niederschlag 2 Mal mit heissem Benzol gewaschen. Die vereinigten, neutralgewaschenen und getrockneten Filtrate geben beim Verdampfen 170 mg gelbes Oel.

Aus Alkohol wurden 70 mg eines halb amorphen, halb kristallinen Produktes erhalten, das bei 94° sinterte und bei $102-105^{\circ}$ schmolz. Nach einer weiteren Umkristallisation lag der Schmelzpunkt bei $101-107^{\circ}$. Auf eine weitere Reinigung wurde verzichtet. Für die folgenden Abspaltungsversuche wurde das ölige Rohprodukt verwendet.

Thermische Zersetzung von 3β -Acetoxy- 7α -anthrachinon-carboxy-cholestan.

85 mg 3β -Acetoxy- 7α -anthrachinon-carboxy-cholestan wurden in einem Claisenkolben am Hochvakuum 10 Minuten in ein $320-$

340° warmes Metallbad eingetaucht. Es sublimierte rasch reichlich Anthrachinon-carbonsäure.

Der Kolbeninhalt wurde mit Aether extrahiert und die Aetherlösung mit Sodalösung und Wasser gewaschen. Der getrocknete Aether gab beim Verdampfen 70 mg gelbes Oel, das an 2 g Aluminiumoxyd chromatographiert wurde. Dabei wurde mit Petroläther nichts, mit Petroläther + 10% Benzol 4 Fraktionen von zusammen 70 mg erhalten, die zwischen 98 und 101° schmolzen. Zweimalige Umkristallisation aus Methanol erhöhte den Schmelzpunkt auf 99—101°, resp. 101—102°.

$$[\alpha]_D^{14} = -64,2^{\circ} (c = 0,507).$$

Zur Analyse wurde 12 Stunden bei 55° am Hochvakuum getrocknet. Das getrocknete Präparat schmolz bei 104—105°.

3,694 mg Substanz gaben 11,007 mg CO₂ und 3,651 mg H₂O

C ₂₉ H ₄₈ O ₂	Ber.	C 81,25	H 11,29%
(Cholestenol-acetat)	Gef.	81,32	11,06

Das Produkt, das mit keinem der bisher in der Literatur beschriebenen Cholestenol-acetate identisch ist, wurde als Cholestenol-acetat A bezeichnet (vgl. S. 34—35 und Tab. III).

In einem weiteren Versuch wurden bei den gleichen Reaktionsbedingungen aus 400 mg 3β-Acetoxy-7α-anthrachinon-carboxycholestan 100 mg des obigen Abspaltungsproduktes und 250 mg Ausgangsmaterial erhalten.

Thermische Zersetzung von 3β-Acetoxy-7α-benzoxy-cholestan.

a) 110 mg 3β-Acetoxy-7α-benzoxy-cholestan wurden im Sublimierrohr 3 Stunden am Hochvakuum auf 240° erhitzt. Das Reaktionsprodukt kristallisierte nicht und gab mit Tetranitromethan keine Färbung. Es handelt sich um Ausgangsmaterial.

b) 140 mg 3β-Acetoxy-7α-benzoxy-cholestan wurden im gebogenen Reagensglas während 5 Minuten über freier Flamme am Wasserstrahlvakuum erhitzt und dann rasch überdestilliert. Das Destillat erstarrt teilweise kristallin. Es wurde in Aether aufgenommen und die Aetherlösung zweimal mit Soda gewaschen. Der neutralgewaschene und getrocknete Aether lieferte 120 mg fast farbloses Oel, das an 6 g Aluminiumoxyd chromatographiert wurde.

Mit Petroläther wurden 5 mg Nadeln eluiert, die bei 139—143° schmolzen. Die Petroläther/Benzol 9:1-Eluate gaben 50 mg Nadeln vom Schmelzpunkt 92—95°. Zweimalige Umkristallisation aus Methanol erhöhte den Schmelzpunkt auf 93—97°, resp. 98—100°. Das Produkt gab keine Schmelzpunktsdepression mit dem Cholestenol-acetat A aus der thermischen Zersetzung von 3 β -Acetoxy-7 α -anthrachinon-carboxy-cholestan.

$$[\alpha]_D^{14} = -65,0^{\circ} \quad (c = 0,313).$$

Mit Benzol wurden schliesslich noch 90 mg eines nicht kristallisierenden Oels erhalten, das mit Tetranitromethan keine Färbung gab, und bei dem es sich offenbar um Ausgangsmaterial handelt.

Hydrierung des Cholestenol-acetats A.

40 mg Cholestenol-acetat A (F. 104—105°, $[\alpha] = -64,2^{\circ}$) wurden in 5 ccm Eisessig mit 20 mg vorhydriertem Platinoxid und Wasserstoff geschüttelt. Im Laufe von 4 Stunden wurden 2,5 ccm Wasserstoff verbraucht.

Das Reaktionsprodukt kristallisierte aus Methanol in Nadeln vom Schmelzpunkt 104—105° $[\alpha]_D = +9,7$ ($c = 0,86$). Tetranitromethan gab eine Gelbfärbung.

Dieses Präparat (20 mg) wurde mit 30 mg Platinoxid und Wasserstoff in Eisessig weitere 14 Stunden geschüttelt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden Nadeln vom Schmelzpunkt 106—106,5° und der spez. Drehung $+10,2^{\circ}$ ($c = 0,787$) erhalten. Eine weitere Umkristallisation erhöhte den Schmelzpunkt nicht mehr. Tetranitromethan reagierte immer noch unter Gelbfärbung.

Zur Analyse wurde 12 Std. bei 55° am Hochvakuum getrocknet.

3,895 mg Substanz gaben 11,618 mg CO₂ und 3,963 mg H₂O

C ₂₉ H ₄₈ O ₂	Ber.	C	81,25	H	11,29%
(Cholestenol-acetat)	Gef.		81,40		11,39

Das Produkt scheint demnach in Eisessig mit Platin nicht hydrierbar zu sein, sondern nur in ein neues, wiederum unbekanntes Cholestenol-acetat umgelagert zu werden. Dieses wurde als Cholestenol-acetat B bezeichnet (vgl. S. 19 und 35).

Leer - Vide - Empty

D. Kurze Zusammenfassung

Es wurden Versuche unternommen, durch Hydrierung von 8.14- und 14.15-Oxido-Verbindungen in die Ringe C und D des Cholestanolgerüsts, insbesondere in dessen 14-Stellung, Oxy-Gruppen einzuführen.

Es stellte sich zuerst die Aufgabe der Herstellung und Charakterisierung der als Ausgangsmaterialien benötigten isomeren 3 β -Oxy-cholestene, von denen zuerst das γ -Cholestenol nach der Methode von Wintersteiner³⁰⁾ aufgebaut wurde.

Zunächst wurden nach den Angaben von Wintersteiner und Moore³⁰⁾ die beiden epimeren 3 β -Acetoxy-7-oxy-cholestane hergestellt und ihre Konfiguration am Kohlenstoff 7 nach dem Vorschlag von Plattner und Heusser⁴¹⁾ aus ihren Drehungsvermögen hergeleitet. Ein Versuch, die Verseifungsgeschwindigkeiten der beiden Diacetate zur Konfigurationsbestimmung heranzuziehen, schlug fehl.

Aus dem 3 β -Acetoxy-7 α -oxy-cholestan wurde, ebenfalls nach der Arbeit von Wintersteiner, γ -Cholestenol-acetat hergestellt. Dabei wurde die Wasserabspaltung aus 3 β -Acetoxy-7 α -oxy-cholestan mit Toluol-sulfochlorid und Pyridin sowie die Umlagerung des $\Delta^{7,8}$ -3 β -Acetoxy-cholestens in $\Delta^{8,14}$ -3 β -Acetoxy-cholesten besonders untersucht. Die Untersuchung der Wasserabspaltung führte zur Auffindung des 3 β -Acetoxy-7 α -tosyl-cholestans, und eines neuen Cholestenol-acetats, dessen Konstitution nicht aufgeklärt wurde.

Das γ -Cholestenol-acetat liess sich mit den zur Verfügung stehenden Palladiumkatalysatoren und Wasserstoff weder in Essigester, noch in Eisessig in $\Delta^{8,14}$ -3 β -Acetoxy-cholesten umlagern. Ein gelungener Versuch erwies sich als nicht reproduzierbar. Dagegen ging es mit Platin und Wasserstoff glatt in $\Delta^{8,14}$ -3 β -Acetoxy-cholesten über.

Dieses lieferte bei der Behandlung mit Salzsäuregas in Chloroform nach der Methode von Schenk²⁶⁾ ein neues, unbekanntes

Cholestenol und dessen Acetat. Wurde es dagegen zuerst in das Benzoat übergeführt, so lagerte sich dieses mit Salzsäuregas in Chloroform, in Übereinstimmung mit den Angaben von Schenk, in $\Delta^{14,15}$ - 3β -Benzoxy-cholesten um. Die Umlagerung ist unvollständig und die Lage des Gleichgewichtes von der Konzentration des α -Cholestenol-benzoats abhängig.

Die $\Delta^{7,8}$ -, $\Delta^{8,14}$ - und $\Delta^{14,15}$ -Cholestenol-acetate wurden mit Benzopersäure oxydiert und so die bisher unbekanntenen Oxido-Verbindungen gewonnen. γ - und β -Cholestenol-acetat lieferten je 1, α -Cholestenol-acetat 2 Oxyde.

Mit allen Oxido-Verbindungen wurden Hydrierungsversuche unternommen. Alle erwiesen sich unter Bedingungen, unter denen die neuen Hydroxyle nicht abgespalten werden, als nicht hydrierbar. In Eisessig wurden mit Platinoxid zum Teil Cholestenol-acetate, zum Teil ölige Produkte erhalten, die nicht kristallisiert werden konnten.

Ausserdem wurden die 8,14- und 14,15-Oxido-Verbindungen durch Erwärmen mit Dioxan/Wasser aufgespalten und dabei aus dem 3β -Acetoxy-14,15-oxido-cholestan das 3β -Acetoxy-14,15-dioxy-cholestan erhalten. Die 8,14-Oxido-Verbindung II lieferte dagegen schon bei milder Behandlung mit Dioxan/Wasser ein Cholestadienol-acetat.

Schliesslich wurden auch aus allen Oxyden durch Spaltung mit Säure die Cholestadienol-acetate hergestellt.

Da bei der Wasserabspaltung aus 3β -Acetoxy- 7α -oxy-cholestan, übereinstimmend mit den Angaben von Wintersteiner, kein reines γ -Cholestenol-acetat erhalten werden konnte, wurde als weitere Abspaltungsmethode die thermische Zersetzung von 3β -Acetoxy- 7α -benzoxy- und 3β -Acetoxy- 7α -anthrachinon-carboxy-cholestan untersucht. Diese Abspaltung führt aber überraschenderweise nicht zu γ -Cholestenolacetat, sondern zu einem neuen Cholestenol-acetat unbekannter Konstitution.

Die Mikroanalysen wurden im mikrochemischen Laboratorium unseres Instituts durch die Herren W. Manser und W. Ingold ausgeführt, wofür ihnen mein bester Dank ausgesprochen sei.

Literatur

- 1) R. Tschesche und H. Knick, Z. physiol. Ch. 222, 58 (1933)
- 2) W. A. Jacobs und R. C. Elderfield, Sc. 79, 279 (1934)
J. Biol. Ch. 107, 143 (1934)
- 3) W. A. Jacobs und R. C. Elderfield, Sc. 80, 434 (1934)
J. Biol. Ch. 108, 497 (1934)
- 4) W. Karrer, Helv. 26, 1353 (1943)
- 5) A. Stoll, J. Renz und A. Helfenstein, Helv. 26, 648 (1943)
A. Stoll und J. Renz, Helv. 25, 377, 43 (1942). 24, 1380 (1941)
- 6) A. Stoll, Schw. med. W'schrift 68, 1335 (1938)
- 7) H. L. Mason und W. M. Hoehn, Am. Soc. 60, 2824 (1938)
- 8) H. L. Mason und W. M. Hoehn, Am. Soc. 61, 1614 (1939)
- 9) A. Stoll, J. Renz und W. Kreis, Helv. 20, 1484 (1937)
- 10) A. Stoll, Münchn. med. W'schrift, 20, 761 (1939)
- 11) E. Rothlin, Münchn. med. W'schrift 20, 762 (1939)
- 12) K. K. Chen, A. L. Chen und R. L. Anderson, J. Am. Pharm. Assoc. 25, 579 (1936)
- 13) M. Steiger und T. Reichstein, Helv. 21, 835 (1938)
- 14) R. Tschesche und K. Bohle, B. 69, 2443 (1936)
L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und A. Fürst, Helv. 24, 716 (1941)
- 15) W. A. Jacobs und A. Hoffmann, J. Biol. Ch. 79, 519 (1928)
- 16) M. Hartmann und E. Schlittler, Helv. 23, 548 (1940)
- 17) A. Windaus und K. Westphal und G. Stein, B. 61, 1847 (1928)
- 18) S. Smith, Soc. 1930, 508, 2478. 1931, 23. 1935, 1305
- 19) R. Tschesche und Mitarbeiter, B. 69, 2368, 2443, 2497, 1377, 793 (1936)
- 20) R. Tschesche, „Asher und Spiro, Ergebnisse der Physiologie“ 38, 31
- 21) C. Mannich und G. Siewert, B. 75, 737 (1942)
- 22) H. Gilman, „Org. Chemistry“, Vol II 1319, New York 1938
- 23) H. Lettré und H. Inhoffen, „Ueber Sterine und Gallensäuren und verwandte Naturstoffe“, Stuttgart 1936
- 24) R. C. Elderfield, Sc. 94, 284 (1941). J. Fried, R. G. Linville und R. C. Elderfield, J. Org. Ch. 7, 362 (1942)
L. Ruzicka, T. Reichstein und A. Fürst, Helv. 24, 76 (1941)
L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und G. Balla, Helv. 25, 65 (1942)
L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und A. Fürst, Helv. 25, 79 (1942)
Pl. A. Plattner, L. Ruzicka und A. Fürst, Helv. 26, 2274 (1943)
L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und H. Heusser, Helv. 25, 435 (1942)
L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und H. Heusser, Helv. 27, 186, 1883 (1944)
Pl. A. Plattner und J. Pataki, Helv. 27, 1544 (1944)
- 25) S. Holtermann Diss ETH 1945

- 26) Fr. Schenk, W. Buchholz und O. Wiese, B. 69, 2696 (1936)
- 27) A. Windaus, H. Lettré und Fr. Schenk. A. 520, 98 (1935)
- 28) W. Weinhouse, J. Org. Chem. 1, 490 (1936)
 H. J. Eckhardt, B. 71, 461 (1938)
 W. A. Milas, J. Am. Soc. 60, 984 (1938)
 A. P. 2 209 934 (1938), E. I. du Pont de Nemours & Co.
 P. F. Mazza, Quad. Nutriz. 8, 86 (1941)
- 29) K. Ziegler und Mitarbeiter, A. 551, 109 (1942)
- 30) O. Wintersteiner und M. Moore Am. Soc. 65, 1503 und 1507 ff (1943)
- 31) H. Wieland, F. Rath und W. Benend, A. 548, 19 (1941)
- 32) A. Windaus, O. Linsert und H. Eckhardt, A. 534, 22 (1938)
- 33) H. Wieland und W. Benend, A. 554, 1 (1943)
- 34) A. Windaus und G. Zühlsdorff, A. 536, 204 (1938)
- 35) R. E. Marker und E. Rohrmann, Am. Soc. 61, 3022 (1939)
- 36) A. Windaus und E. Kirchner, B. 53, 614 (1920)
- 37) O. Wintersteiner und W. L. Ruigh, Am. Soc. 64, 2453 (1942)
 T. Barr und Mitarbeiter, Soc. 1936, 1437
- 38) A. Windaus und J. Nagatz, A. 542, 204 (1939)
- 39) S. Bernstein, W. J. Kautzmann und E. S. Wallis, J. Org. Chem. 6, 319 (1941)
 S. Bernstein, E. J. Wilson und E. S. Wallis, J. Org. Chem. 7, 103 (1942)
- 40) H. Landolt, Das optische Drehungsvermögen, Braunschweig 1898, 2. Aufl. S. 6
- 41) Pl. A. Plattner und H. Heusser, Helv. 27, 748 (1944)
- 42) Takeshi Iwasaki, Z. physiol. Ch. 244, 181 (1936)
- 43) Pl. A. Plattner und W. Lang, Helv. 27, 1872 (1944)
- 44) H. A. Stuart, Z. physikal. Ch. [B] 27, 350 (1934)
 vgl. L. Ruzicka, M. Furter und M. W. Goldberg, Helv. 21, 498 (1938)
- 45) B. Heath-Brown, J. M. Heilbron und E. R. Jones, Soc. 1940 1882
- 46) F. Reindel, E. Walter und H. Rauch, A. 452, 34 (1927)
- 47) F. Reindel und E. Walter, A. 460, 212 (1928)
- 48) A. Windaus und R. Langer, A. 508, 105 (1933)
- 49) J. M. Heilbron und D. G. Wilkinson, Soc. 1932, 1708
- 50) S. v. Reichel, Z. physiol. Ch. 226, 146 (1934)
- 51) vgl. auch A. Windaus und J. Brunken, A. 460, 232 (1928)
- 52) J. C. Eck und E. W. Hollingworth, Am. Soc. 63, 2986 (1941)
- 53) Th. Achtermann, Z. physiol. Ch. 225, 141 (1941)
- 54) F. Laucht, Z. physiol. Ch. 237, 236 (1935)
- 55) H. Wieland und E. Dane, Z. physiol. Ch. 216, 91 (1933)
- 56) Cock und Linstead, Soc. 1934, 946
- 57) A. Windaus und A. Bohne, A. 442, 7 (1925)
- 58) E. Seebeck und T. Reichstein, Helv. 26, 536 (1943)
- 59) A. Lardon und T. Reichstein, Helv. 27, 713 (1944)
- 60) T. Reichstein, Helv. 9, 803 (1926)
- 61) J. v. Euw, A. Lardon und T. Reichstein, Helv. 27, 821 (1944)
- 62) Kazumi Yamasaki, Z. physiol. Ch. 233, 10 (1935)
- 63) W. Borsche und A. R. Todd, Z. physiol. Ch. 197, 173 (1931)
- 64) H. Wieland und Yoshinari Kanaoka; A. 530, 146 (1937)

- 65) A. Windaus und A. Lüttringhaus, A. 431, 119 (1930)
- 66) A. Morrison und J. Simpson, Soc. 1932, 1710
- 67) L. Ruzicka, M. Furter und G. Thomann, Helv. 16, 327 (1933)
- 68) T. Westfalen, B. 48, 1064 (1915)
- 69) L. Ruzicka und W. Bosshard, Helv. 20, 244 (1937)
- 70) E. Fernholz, A. 508, 215 (1934)
- 71) L. Ruzicka und A. C. Muhr, Helv. 27, 503 (1944)
- 72) L. Ruzicka, E. Hardegger und C. Kauter, Helv. 27, 1164 (1944)
- 73) L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und H. Heusser, Helv. 27, 1883 (1944)
- 74) Pl. A. Plattner, Th. Petrzilka und W. Lang, Helv. 27, 513 (1944)
- 75) H. B. Alther und T. Reichstein, Helv. 25, 805 (1942)
- 76) J. Press und T. Reichstein, Helv. 25, 878 (1942)
- 77) Heilbron, Shaw und Spring, R. 57, 529 (1938)
- 78) G. H. Ott und T. Reichstein, Helv. 26, 1799 (1943)
- 79) H. Reich und T. Reichstein, Helv. 26, 562 (1943)
- 80) Zyungo Hattori, C. A. 34, 7294 (1940)
- 81) O. Wintersteiner und M. Moore, Am. Soc. 65, 1513 (1943)
- 82) T. Petrzilka, Diss. ETH 1943
- 83) L. Ruzicka, L. Grob und S. Raschka, Helv. 23, 1518 (1940)
- 84) F. S. Spring und G. Swain, Soc. 1941, 320
- 85) H. Wieland und G. Coutelle, A. 548, 270 (1941)
- 86) O. Wintersteiner und S. Bergström, J. Biol. Chem. 137, 785 (1941)

Leer - Vide - Empty

Lebenslauf

Ich wurde am 11. März 1920 in Luzern als Sohn eines Ingenieurs der SBB geboren. Ich durchlief die Primarschulen von Zürich und Luzern und hier auch die Realschule, die ich 1938 mit der Maturität vom Typ C verliess. Im Herbst 1938 begann ich an der Chemischen Abteilung der Eidg. Techn. Hochschule das Chemiestudium, das ich im Mai 1942 mit dem Diplom als Ingenieur-Chemiker abschloss. Vom Juni 1942 bis Februar 1945 wurde unter der Leitung der Herren Prof. Ruzicka und Prof. Plattner die vorliegende Promotionsarbeit ausgeführt.