

SUMMARY

1,6-*trans*-diaminocyclodecane dihydrochloride crystallizes in triclinic and monoclinic modifications. The structure of the triclinic form with $a = 9,02$; $b = 6,19$; $c = 6,20$ Å; $\alpha = 96,7^\circ$; $\beta = 99,3^\circ$; $\gamma = 108,1^\circ$; space group $P\bar{1}$; $Z = 1$, has been determined by analysis of the (001) and (010) projections and the conformation of the cyclodecane ring thereby established. Although the molecule, and its environment, is crystallographically only centrosymmetric, the carbon skeleton does not deviate significantly from the higher $2/m$ (C_{2h}) symmetry. Of the torsion angles around the ring, 8 are close to 60° (syn-skew) the remaining 2 being 156° (nearly anti-planar). Some stereochemical implications of the cyclodecane conformation are briefly mentioned.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

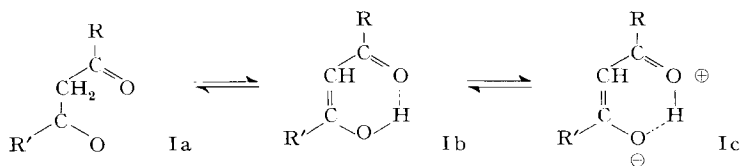
102. Die Enolisation von Cholestandion-(1,3) und verwandten cyclischen β -Dicarboxylverbindungen

von Ch. Tamm und R. Albrecht

(5. III. 60)

1. Einleitung

Bromtitrationen¹⁾ und spektroskopische Messungen im UV.- und IR.-Gebiet²⁻⁶⁾ haben gezeigt, dass in β -Dicarboxylverbindungen das Gleichgewicht zwischen Keto- und Enolform stark von der Natur des Lösungsmittels abhängig ist. Offenkettige β -Diketone vom Typ Ia (z. B. Acetylaceton) sind in unpolaren Lösungsmitteln stärker enolisiert als in polaren, hydroxyhaltigen Lösungsmitteln. Dieses scheinbar paradoxe Verhalten ist durch die Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke zwischen der enolischen HO-Gruppe und der β -ständigen Carbonylgruppe plausibel erklärt worden¹⁾. Die IR.-Spektren deuten darauf hin, dass dieses sog. «konjugierte Chelat» Ib durch die polarisierte Resonanzstruktur Ic stabilisiert ist²⁾.



Umgekehrt verhalten sich die monocyclischen 5- und 6-gliedrigen β -Diketoverbindungen, z. B. IIa oder IIIa, wo infolge der «*trans*-Fixierung» der β -Dicarboxyl-

¹⁾ B. EISTERT & W. REISS, Chem. Ber. 87, 92 (1954); ältere Lit. daselbst.

²⁾ R. S. RASMUSSEN, D. D. TUNNICLIFF & R. R. BRATTAIN, J. Amer. chem. Soc. 71, 1068 (1949).

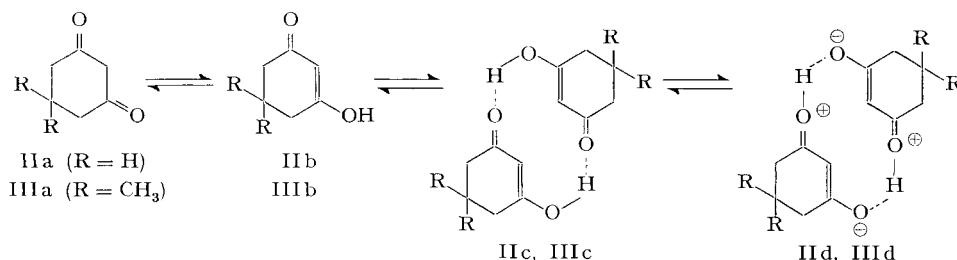
³⁾ L. A. DUNCANSON, J. chem. Soc. 1953, 1207.

⁴⁾ E. G. MEEK, J. H. TURNBULL & W. WILSON, J. chem. Soc. 1953, 2891.

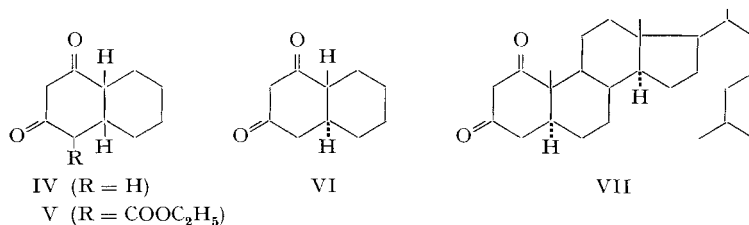
⁵⁾ B. EISTERT & W. REISS, Chem. Ber. 87, 108 (1954).

⁶⁾ B. EISTERT & F. GEISS, Tetrahedron 7, 1 (1959).

Gruppierung sich keine innermolekularen Wasserstoffbrücken mehr ausbilden können¹⁾²⁾³⁾⁶⁾. Die publizierten UV.- und IR.-Spektren deuten darauf hin, dass sie in festem Zustand als Enole vorliegen. In unpolaren Lösungsmitteln wiegt die Ketoform und in polaren Solventien die Enolform vor. Aus den IR.-Spektren ist ferner zu schliessen, dass sich die monomeren Enole II b bzw. III b infolge von intermolekularen H-Brücken zu II c bzw. III c dimerisieren können²⁾ (vgl. auch die eigenen Messungen an II und III und die Diskussion weiter unten). Auch an der Struktur dieser dimeren Chelate können sich, wie beim Typ I, die polarisierten Resonanzformen II d bzw. III d beteiligen²⁾.



Es stellt sich nun die Frage, ob und wie in polycyclischen β -Dicarbonylverbindungen die durch die Angliederung weiterer Ringe bedingten zusätzlichen sterischen Faktoren die Keto-Enol-Gleichgewichte beeinflussen. Da entsprechende Untersuchungen bisher praktisch fehlen, haben wir zunächst die bekannten *cis*- und *trans*-Decalin-1,3-dione IV und VI sowie das Carbäthoxyderivat V als Beispiele von bicyclischen β -Diketonen sowie das noch unbekanntes Cholestandion-(1,3) (VII) einer eingehenden spektroskopischen Prüfung unterzogen und mit II und III verglichen.



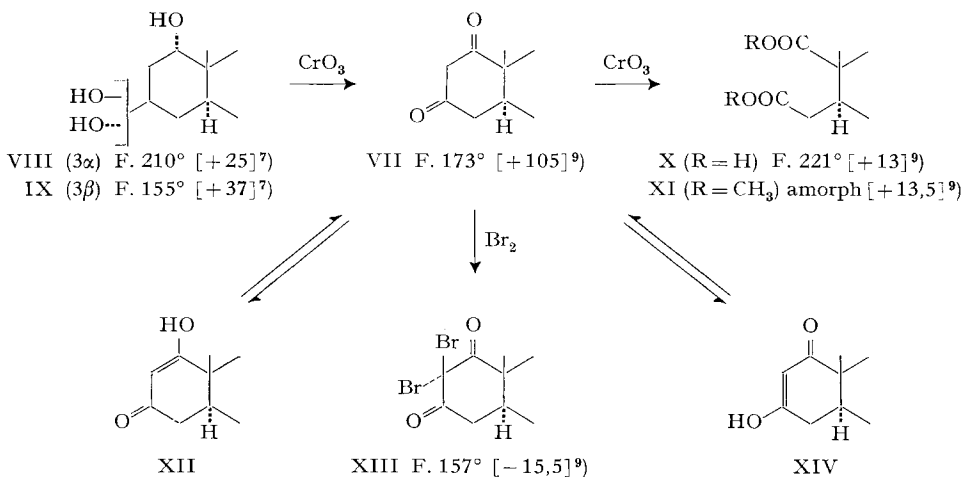
Mit Cholestandion-(1,3) (VII) wird in der Steroid- und Triterpen-Reihe erstmals ein Vertreter bekannt, der eine β -Dicarbonyl-Gruppierung in einem 6-gliedrigen Ring besitzt. Wir berichten deshalb im Anschluss an die spektroskopischen Untersuchungen noch über die Bromierung von VII und die ersten spektralpolarimetrischen Messungen in dieser Reihe.

2. Herstellung von Cholestandion-(1,3) (VII)

Als Ausgangsmaterial zur Herstellung von VII dienten $1\alpha, 3\alpha$ - und $1\alpha, 3\beta$ -Dihydroxycholestan (VIII und IX), die beide bekannt sind⁷⁾. Die Oxydation mit CrO_3 -Eisessig (8 Std., 20°) von VIII ergab ausschliesslich saure Anteile aus denen sich in guter Ausbeute eine krist. Säure vom Smp. 220 – 222° gewinnen liess, deren Analysen-

⁷⁾ P. STRIEBEL & CH. TAMM, Helv. 37, 1094 (1954).

werte auf die Formel $C_{26}H_{44}O_4$ stimmten. Es liegt an Stelle des erwünschten Diketons VII eine Dicarbonsäure vor. Sie war verschieden von sämtlichen in der Literatur beschriebenen A-Seco-cholestan-disäuren. Es ist sehr wahrscheinlich, dass die noch unbekannte 1,3-Seco-cholestan-1,3-disäure (X) entstanden ist⁸⁾. Der mit CH_2N_2 bereitete Dimethylester XI kristallisierte bisher nicht. – Es ist anzunehmen, dass bei der Oxydation der 1,3-Diole zur Dicarbonsäure das gesuchte 1,3-Diketon VII als Zwischenprodukt gebildet wird. Unter milderen Oxydationsbedingungen sollte es deshalb möglich sein, das Diketon zu fassen. Dies gelang bei der Anwendung von CrO_3 -Pyridin-Komplex¹⁰⁾ (20 Std., 22°); die Ausbeute an VII betrug nur 26%. Bedeutend bessere Resultate wurden mit Hilfe der Oxydationsmethode von JONES *et al.*¹¹⁾ mit $CrO_3-H_2SO_4$ in Aceton (4 Min., 10–15°) erzielt (Ausbeute an VII erreichte 60–70%). Cholestandion-(1,3) ($C_{27}H_{44}O_2$) kristallisierte in Blättchen vom Smp. 173–174°.



Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehungen in Chloroform an.

3. Spektroskopische Messungen

a) *IR.-Spektren.* Da in Cholestandion-(1,3) (VII) beide Ketogruppen enolisierbar sind, kann sich das Keto-Enol-Gleichgewicht zwischen *zwei* Enolformen, nämlich XII und XIV einstellen¹²⁾. Über die Lage des Gleichgewichts zwischen der Ketoform VII einerseits und den beiden Enolformen XII und XIV andererseits in festem Zustand und in verschiedenen hydroxylfreien Lösungsmitteln geben die folgen-

⁸⁾ Sie war vor allem verschieden von den altbekannten 2,3- und 3,4-Disäuren sowie von der 1,2-Disäure, über die wir später berichten werden.

⁹⁾ Vgl. Exper. Teil dieser Arbeit.

¹⁰⁾ G. I. POOS, G. E. ARTH, R. E. BEYLER & L. H. SARETT, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 422 (1953).

¹¹⁾ K. BOWDEN, I. M. HEILBRON, E. R. H. JONES & B. C. L. WEEDON, *J. chem. Soc.* **1946**, 39. Vgl. auch C. DJERASSI, R. R. ENGLE & A. BOWERS, *J. org. Chemistry* **27**, 1547 (1956); H. LAPIN, *Bull. Soc. chim. France* **1957**, 1501.

¹²⁾ Über den experimentellen Nachweis der beiden Enolformen durch die Überführung in die entsprechenden zwei isomeren Monomethyläther werden wir später berichten.

Tabelle 1. IR.-Spektren der β -Diketoverbindungen¹³⁾

Verbindung	Phase	Hauptbanden (s = stark; m = mittel; w = schwach) in μ				Fig.
		O-H, assoz.	C=O	C=O, assoz. + C=C	nicht zugeordnet	
Cholestan- dion-(1,3) (VII)	KBr (vibr.)	–	5,79 (m); 5,90 (s)	6,18 (w)	–	1
	Nujol	–	5,78 (m); 5,90 (s)	–	–	2
	CH ₂ Cl ₂	–	5,80 (m); 5,89 (s)	–	–	3
	CH ₃ Cl	–	5,81 (m); 5,89 (s)	–	–	
	CH ₂ Cl ₂ + 0,75% HBr CHCl ₃ + 1% HBr	–	5,81 (m); 5,90 (s)	–	–	
2,2-Dibrom- cholestan- dion-(1,3) (XIII)	CH ₂ Cl ₂	–	5,75 (w); 5,81 (s)	–	–	16
Cyclohexan- dion-(1,3) (II)	KBr	3,93–4,07 (m)	–	6,15 (m)	6,36–6,40 (s)	4
	Nujol	3,92–4,01 (m)	–	6,14 (m)	6,37 (s)	
	CH ₂ Cl ₂	3,78 (w)	5,77 (m); 5,84 (s)	6,17–6,45 (s)		5
	CHCl ₃	3,78 (w)	5,75 (m); 5,83 (s)	6,22	–	
5,5-Dime- thylcyclo- hexandion- (1,3) (= Di- medon (III))	KBr	3,77–3,97 (m)	–	6,18–6,21 (s)	6,31 (m)	6
	Nujol	3,78–3,96 (m)	–	6,19 (s)	6,30–6,31 (m)	
	CH ₂ Cl ₂	–	5,76 (w) 5,85 (s)	6,19 (s)	–	7
	CHCl ₃	3,77 (w)	5,76 (w); 5,85 (m)	6,19–6,23 (s)	–	
<i>d,l</i> -cis-Deca- lindion-(1,3) (IV)	KBr	3,95–4,00 (m)	–	6,21–6,25 (s)	6,56–6,57 (s)	8
	Nujol	3,92–4,04 (m)	–	6,23; 6,28 (s)	6,60 (s)	
	CH ₂ Cl ₂	3,82 (w)	5,81 (m); 5,89 (s)	6,23–6,37 (s)		9
<i>d,l</i> -4-Carb- äthoxy- <i>cis</i> - decalindion- (1,3) (V)	KBr	3,86–3,98 (m)	5,77 (s) (Ester)	6,15 (s)	6,49 (s)	
	Nujol	3,78–4,0 (m)	5,76 (s) (Ester)	6,18 (s)	6,53 (s)	
	CH ₂ Cl ₂	–	5,79 (Inflex) Ester 5,83 (s); 5,89 (s)	6,27 (s)	–	
<i>d,l</i> - <i>trans</i> - Decalindion- (1,3) (VI)	KBr	3,77–4,0 (m)	–	6,18 (s)	6,43–6,46 (s)	10
	Nujol	3,73–3,95 (m)	–	6,19 (s)	6,45 (s)	11
	CH ₂ Cl ₂	–	5,80 (m); 5,88 (s)	6,23 (s)	–	

den IR.-Spektren Auskunft (vgl. Tab. 1). Aus ihnen ist allerdings nicht ersichtlich, ob das Enol XII oder XIV vorwiegt. In Nujol-Suspension oder gepresst in KBr (vgl. Fig. 1 und 2) treten bei 5,76–5,79 μ eine mittelstarke Vorbande und bei 5,87 bis 5,90 μ eine intensive Hauptbande auf, die der C=O-Schwingung eines gesättigten Sechsringketons zuzuordnen sind. Eine deutliche, für Enole charakteristische freie HO-Bande im 3 μ -Gebiet oder eine assoziierte HO-Schwingung in der 4 μ -Region sind nicht sichtbar¹⁴⁾. Desgleichen fehlt eine entsprechende C=C-Bande bei ca. 6,2 μ

¹³⁾ Die IR.-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-IR.-Zweistrahlenspektrophotometer, Modell 21, mit NaCl-Optik, in der spektralanalytischen Abteilung der SANDOZ AG. (Dres. H. G. LEEMANN und M. KOHLER) aufgenommen.

¹⁴⁾ Das bei 2,94–2,97 μ schwach angedeutete Maximum dürfte durch Spuren von Luftfeuchtigkeit verursacht sein.

sowie eine durch Assoziation verschobene C=O-Schwingung bei 6,2–6,3 μ . Spektren mit analogen Maxima liefern Lösungen von VII in alkoholfreiem Chloroform und Methylenchlorid (vgl. Fig. 3) sowie in Chloroform und Methylenchlorid, das 1% bzw. 0,75% trockenes HBr enthält. Daraus folgt, dass Cholestandion-(1,3) in festem Zustand und in den genannten Lösungsmitteln ausschliesslich in der Ketoform vorliegt.

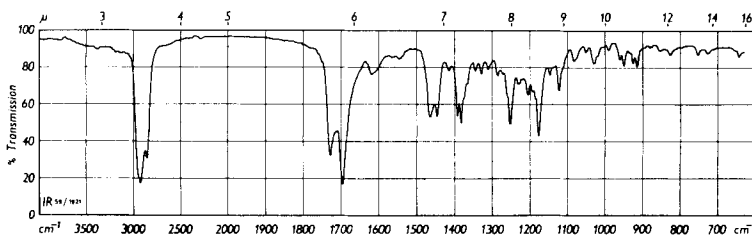


Fig. 1. IR.-Spektrum von Cholestandion-(1,3) (VII), gepresst in KBr

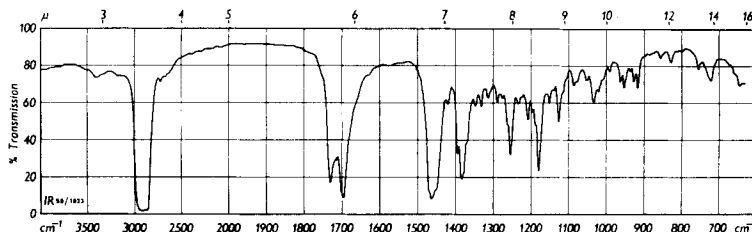


Fig. 2. IR.-Spektrum von Cholestandion-(1,3) (VII), in Nujol-Suspension

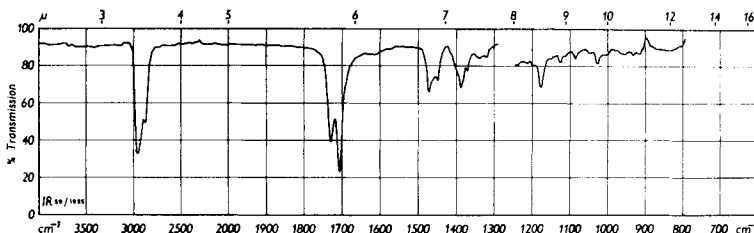


Fig. 3. IR.-Spektrum von Cholestandion-(1,3) (VII), in CH_2Cl_2 -Lösung

Diese Spektren unterscheiden sich sehr deutlich von denjenigen der monocyclischen β -Diketone Cyclohexandion-(1,3) (II) und Dimedon (III). Wir haben sie für beide Stoffe nochmals unter verschiedenen Bedingungen aufgenommen und in Übereinstimmung mit der Literatur¹⁾²⁾⁴⁾ gefunden, dass sowohl II als auch III in festem Zustand in Nujol und KBr (vgl. Fig. 4 und 6) keine Banden im 3 μ -Gebiet, sondern solche bei 3,9–4,0 μ zeigen, die auf assoziierte HO-Gruppen zurückzuführen sind. Entsprechend findet man die nach 6,15–6,20 μ durch Assoziation verschobenen C=O-Schwingung, welche die an sich wenig intensive C=C-Bande überdeckt. Bei 6,3–6,4 μ tritt ein weiteres intensives Maximum auf, das wir vorläufig nicht zuord-

nen können¹⁵⁾. In alkoholfreiem Chloroform oder in Methylenchlorid (vgl. Fig. 5 und 7) tritt neben diesen «verschobenen» Maxima auch das «normale» Dublett der nicht assoziierten C=O-Schwingung bei 5,75–5,77 μ und 5,83–5,85 μ zutage. Die langwellige Bande im 6,3–6,4 μ -Gebiet fehlt jedoch.

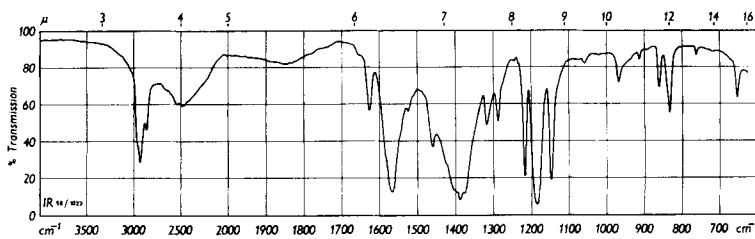


Fig. 4. IR.-Spektrum von Cyclohexandion-(1,3) (II), in Nujol-Suspension

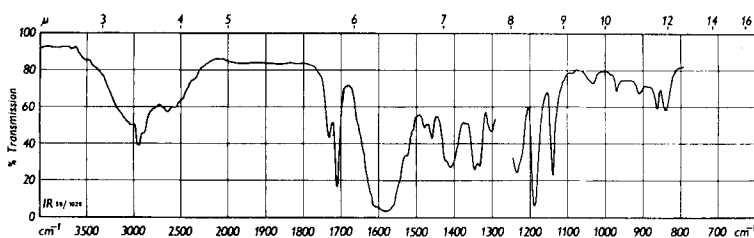


Fig. 5. IR.-Spektrum von Cyclohexandion-(1,3) (II) in CH_2Cl_2 -Lösung

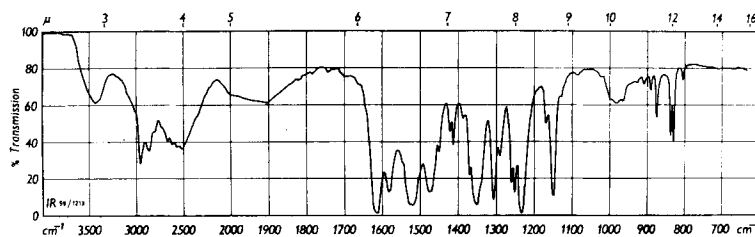


Fig. 6. IR.-Spektrum von 5,5-Dimethylcyclohexandion-(1,3) (Dimedon) (III), gepresst in KBr

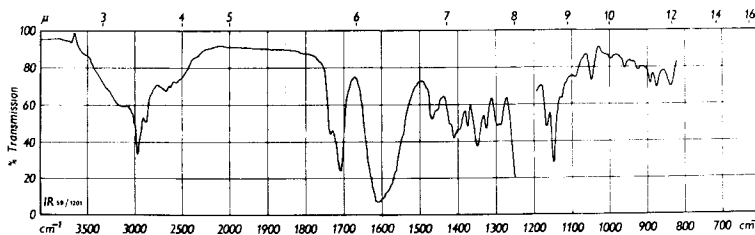


Fig. 7. IR.-Spektrum von 5,5-Dimethylcyclohexandion-(1,3) (III) in CHCl_3 -Lösung

¹⁵⁾ Eventuell handelt es sich um eine O-H-Deformationsschwingung, die infolge der Assoziation nach diesen kurzen Wellenlängen verschoben worden ist. Da andererseits diese Bande in allen Verbindungen nur bei der Messung im Festzustand regelmässig auftritt, könnte es sich auch um eine durch das Kristallgitter bedingte Schwingung handeln. – Wir danken Herrn Prof. Dr. H. LABHART für diesen Hinweis.

Die bicyclischen β -Dicarbonylverbindungen *d,l*-*cis*- und *d,l*-*trans*-Decalindion-(1,3) (IV bzw. VI) sowie das *d,l*-4-Carbäthoxy-*cis*-decalindion-(1,3) (V) ergaben sehr ähnliche IR.-Spektren wie die monocyclischen Diketone. Sowohl gepresst in KBr als auch in Nujol-Suspension (vgl. Fig. 8 und 10) zeigen alle drei Verbindungen in der

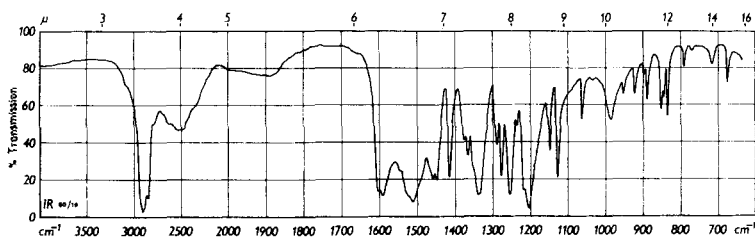


Fig. 8. IR.-Spektrum von *d,l*-*cis*-Decalindion-(1,3) (IV) in Nujol-Suspension

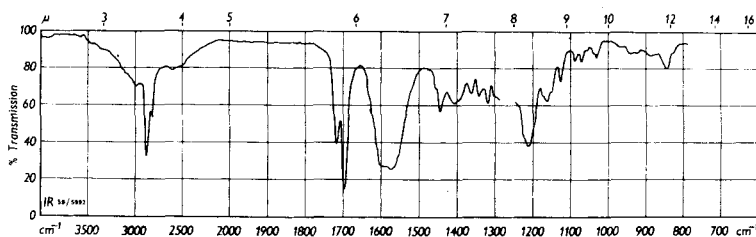


Fig. 9. IR.-Spektrum von *d,l*-*cis*-Decalindion-(1,3) (IV) in CH_2Cl_2 -Lösung

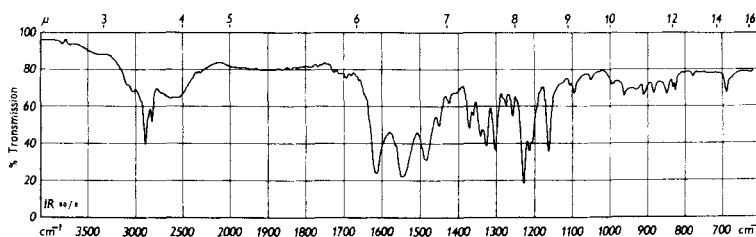


Fig. 10. IR.-Spektrum von *d,l*-*trans*-Decalindion-(1,3) (VI), gepresst in KBr

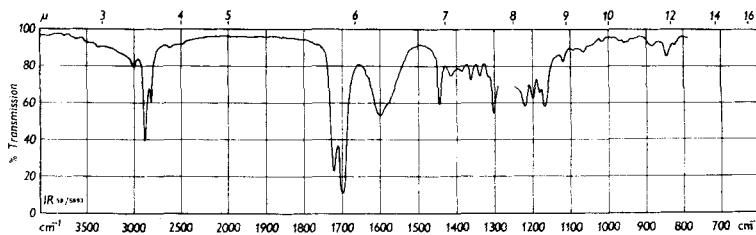


Fig. 11. IR.-Spektrum von *d,l*-*trans*-Decalindion-(1,3) (VI) in CH_2Cl_2 -Lösung

Region von 3,8–4,0 μ deutliche Banden der assoziierten HO-Gruppen sowie bei 6,2–6,3 μ die durch die Dimerisierung verschobene C=O-Schwingung. Auch hier sind wieder zusätzliche Banden bei 6,5–6,6 μ sichtbar, die jedoch merklich langwelliger sind¹⁵). Beim Carbäthoxyderivat V trat bei 5,76–5,77 μ noch die C=O-Schwingung

der Estergruppe hinzu. In CH_2Cl_2 -Lösung (vgl. Fig. 9 und 11) waren zusätzlich bei $5,81\text{--}5,83\ \mu$ und $5,88\text{--}5,89\ \mu$ die nicht enolisierten Carbonylgruppen erkennbar; sie waren bei den *cis*-Isomeren stärker ausgeprägt als beim *trans*-Derivat.

Nach diesen Spektren sind sowohl Cyclohexandion-(1,3) (II) und Dimedon (III) als auch die 1,3-Diketodecaline IV, V und VI in festem Zustand völlig enolisiert, wobei die Enole durch H-Brücken im Sinne von IIc und IId dimerisiert und polariert sind. In Chloroform- und Methylenchlorid-Lösung sind noch die Ketoformen enthalten. Eine quantitative Aussage über die Lage der Gleichgewichte ist nicht möglich.

b) *UV.-Spektren.* Zur Untersuchung der Keto-Enol-Gleichgewichte in HO-haltigen Lösungsmitteln und der Ionisierung der monomeren Enole in Enolat-Ionen müssen die UV.-Spektren herangezogen werden (vgl. Tab. 2). Cholestandion-(1,3) (VII) (vgl. Fig. 12) zeigte in Äthanol ein einziges intensives Maximum bei $255\ \text{m}\mu$, das auf vollständige Enolisation zu XII bzw. XIV schliessen lässt. Bei Zugabe von Säure veränderte sich die Absorption nicht. In $0,01\text{N}$ NaOH in Äthanol-Wasser-(9:1) verschob sich das Maximum nach $285\ \text{m}\mu$ unter merklicher Erhöhung der Extinktion, was auf vollständige Dissoziation zurückzuführen ist. Analog verhielten sich Cyclohexandion-(1,3) (II) und Dimedon (III), in Übereinstimmung mit den Befunden der Literatur¹⁴); desgleichen die bicyclischen Diketone IV, V und VI. Ganz anders absorbierte Cholestandion-(1,3) in den unpolaren Lösungsmitteln Dioxan, n-Hexan und Cyclohexan, indem in diesen Lösungsmitteln nur ein für isolierte Ketogruppen typisches Maximum bei $292\text{--}301\ \text{m}\mu$ auftrat. Die ϵ -Werte ($92\text{--}96$) entsprachen der Summe von zwei isolierten Ketogruppen. Entsprechend war im kurzwelligen Gebiet in Cyclohexan noch das zweite typische Maximum bei $197,5\ \text{m}\mu$ zu erkennen¹⁶) (vgl. Fig. 13). Die Banden veränderten sich beim Stehen der Lösungen bei 20° innert mehreren Stunden nicht. Cholestandion-(1,3) ist in all diesen Lösungsmitteln nicht enolisiert und die Ketoform recht beständig. Bei Zutritt von Feuchtigkeit, z. B. in Dioxan-Wasser-(99:1), tritt erwartungsgemäss vollständige Enolisierung ein.

Wurde Cholestandion-(1,3) in alkoholfreiem Chloroform, das 1% trockenes HBr enthielt, gemessen, so wurde genau das gleiche Spektrum wie in alkoholfreiem Chloroform allein erhalten. Dieser Befund ist auffallend, weil HBr bekanntlich die Enolisation fördert und deswegen Absorption des enolischen Diketons erwartet wurde. – Merkwürdig verhält sich VII in trockenem Dioxan, das 1% trockenes HBr enthielt. Es trat zuerst ein intensives Maximum bei $283\ \text{m}\mu$ auf, das sich aber innert 17 Std. nach $257\ \text{m}\mu$ verschob, und sich nach weiteren 24 Std. nicht mehr veränderte. Wir werden auf diese Beobachtungen, bei denen es sich möglicherweise um Effekte von O-Protonierungen handelt, in einer folgenden Mitteilung zurückkommen.

Nach diesen Befunden verhält sich Cholestandion-(1,3) in unpolaren Lösungsmitteln wesentlich anders als Cyclohexandion-(1,3) (II) und Dimedon (III), die auch in trockenem Dioxan bei $244\ \text{m}\mu$ die typische intensive Enolbande zeigten; sie ist gegenüber Äthanol um $12\text{--}14\ \text{m}\mu$ nach kürzeren Wellenlängen verschoben. Die drei bicyclischen β -Diketone IV, V und VI zeigten in Dioxan deutlich zwei Maxima, ein intensives bei $244\text{--}247\ \text{m}\mu$ und ein schwaches bei $295\text{--}301\ \text{m}\mu$, das auf das Vorhandensein der Diketoformen neben den Enolformen deutet (vgl. Fig. 14 und 15). Messungen in Hexan und Cyclohexan waren wegen der geringen Löslichkeit der Stoffe nicht

¹⁶) K. STICH, G. ROTZLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* 42, 1480 (1959).

Tabelle 2: UV.-Spektren der β -Diketoverbindungen

Verbindung	Lösungsmittel	λ_{\max} in m μ	log ϵ	Lit.	Fig.
Cholestandion-(1,3) (VII)	Äthanol	255	4,10	*17)	12
	0,01N HCl in Äthanol-Wasser-(9:1)	256	4,17	17)	12
	0,01N NaOH in Äthanol-Wasser-(9:1)	285	4,44	17)	12
	Dioxan	301	1,88	17)	12
	Dioxan-Wasser-(99:1)	246	3,77	17)	12
	Dioxan + 1% HBr	283	4,14	17)	12
	Dioxan + 1% HBr nach 17 und 41 Std.	257; 290 Inflex.	3,90; 3,25	17)	12
	Cyclohexan	197,5; 292	3,54; 1,84	17)	13
	Hexan	299	1,83	17)	12
	Chloroform + 1% HBr	294	1,92	17)	12
2,2-Dibromcholestandion-(1,3) (XIII)	Äthanol	198; 300	3,72; 2,42	17)	19
	Hexan	298	2,40	17)	19
	Dioxan	302	2,44	17)	19
Cyclohexandion-(1,3) (II)	Äthanol	253	4,34	4)	
	Äthanol	254	4,22	17)	
	Äthanol-Wasser-(1:1) + NaOH pH 10	280	—	9)	
	Dioxan	244,5; 300 Inflex.	4,24; 1,86	17)	
	Hexan	248	*18)	17)	
		255	4,34	4)	
5,5-Dimethylcyclohexandion-(1,3) (= Dimedon) (III)	Äthanol	256	4,21	17)	
	5N wässriges NaOH	282	4,38	1)	
	Dioxan	244	4,08	17)	
	«HCl-haltiges» Methanol	251	4,22	5)	
	Äthanol	257	4,22	17)	14
<i>d,l</i> -cis-Decalindion-(1,3) (IV)	0,01N NaOH in Äthanol-Wasser-(9:1)	281,5	4,46	17)	14
	Dioxan	245; 301	4,11; 1,89	17)	14
	Äthanol	257	4,22	17)	
	0,01 N NaOH in Äthanol-Wasser-(9:1)	283	4,44	17)	
<i>d,l</i> -4-carbäthoxy-cis-decalindion-(1,3) (V)	Dioxan	247,5; 296	4,19; 2,03	17)	
	Äthanol	256	4,22	17)	15
<i>d,l</i> -trans-Decalindion-(1,3) (VI)	0,01N NaOH in Äthanol-Wasser-(9:1)	282	4,43	17)	15
	Dioxan	244; 295	4,02; 2,03	17)	15

*) Anmerkungen s. Seite 777

möglich. In alkoholischer Lösung lagen die Absorptionsmaxima von IV, V und VII wie erwartet bei 256–257 $m\mu$ (vollständige Enolisierung). Bei Zusatz von NaOH verschoben sie sich infolge der Dissoziation nach 282–283 $m\mu$.

c) *Diskussion der Ergebnisse.* Nach den spektroskopischen Befunden sind sowohl die monocyclischen als auch die bicyclischen β -Diketone, die untersucht wurden, im Festzustand und in hydroxyhaltigen polaren Lösungsmitteln vollständig enolisiert und durch intermolekulare Wasserstoffbindungen dimerisiert. In hydroxyfreien Solventien verhalten sie sich verschieden. In Methylenchlorid und Chloroform liegt bei allen Stoffen ein Gleichgewicht zwischen Diketon und dimerisiertem Enol vor. In Dioxan hingegen sind die monocyclischen Vertreter ganz enolisiert, während bei den bicyclischen Verbindungen noch die Diketoformen nachzuweisen sind.

Im Gegensatz zu den mono- und bicyclischen β -Dicarbonylverbindungen liegt Cholestandion-(1,3) sowohl in festem Zustand als auch in den untersuchten unpolaren

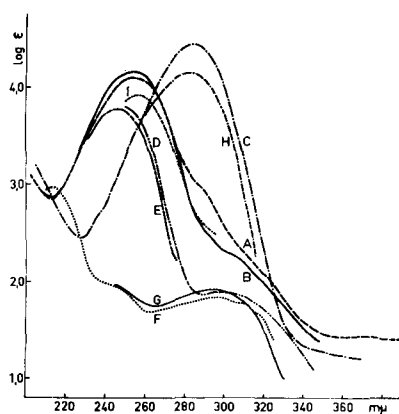


Fig. 12. UV.-Spektren
von Cholestandion-(1,3) (VII)

- Kurve A: Äthanol
 Kurve B: 0,01N HCl in Äthanol-
Wasser-(9:1)
 Kurve C: 0,01N NaOH in Äthanol-
Wasser-(9:1)
 Kurve D: Dioxan
 Kurve E: Dioxan-Wasser-(99:1)
 Kurve F: Hexan
 Kurve G: Chloroform + 1% trockenes HBr
 Kurve H: Dioxan + 1% trockenes HBr
 Kurve I: Dioxan + 1% trockenes HBr nach
17 bzw. 41 Std.

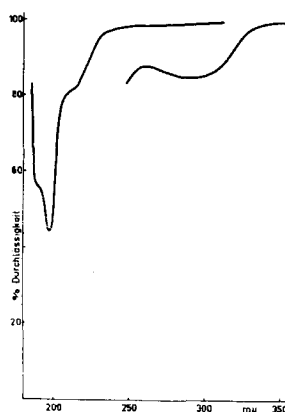


Fig. 13. UV.-Spektrum von
Cholestandion-(1,3) (VII) in Cyclohexan¹⁹⁾

- $\lambda_{\max} = 197,5 \text{ m}\mu$; T = 44,8% a);
entspr. $\log \epsilon = 3,54$
 $\lambda_{\max} = 292 \text{ m}\mu$; T = 85,0% b);
entspr. $\log \epsilon = 1,84$

¹⁷⁾ Eigene Messung mit einem BECKMAN-Spektrophotometer, Modell DK2, aufgenommen in der spektralanalytischen Abteilung der SANDOZ AG. (Dr. H. G. LEEMANN) und im Spektrallabor der Org.-chem. Anstalt (K. STICH und A. SIEBER).

¹⁸⁾ Die schwere Löslichkeit verunmöglichte die Bestimmung der Extinktion.

¹⁹⁾ Aufgenommen mit einem BECKMAN-Spektrophotometer, Modell DK2, in N_2 -Atmosphäre im Spektrallabor der Org.-chem. Anstalt. Zur Messtechnik vgl. ¹⁶⁾. Die Werte sind für Streulichkeit korrigiert. a) Schichtdicke: 1 mm; b) Schichtdicke: 1 cm.

Lösungsmitteln (Chloroform, Methylenchlorid, Hexan, Cyclohexan und Dioxan) ausschliesslich in der Ketoform vor. In hydroxylhaltigen polaren Solventien tritt jedoch die erwartete totale Enolisierung ein. Die überraschende Beständigkeit der Ketoform dürfte durch sterische Faktoren bedingt sein, indem die Stabilisierung der Enolformen durch intermolekulare Chelatisierung infolge der Raumerfüllung der

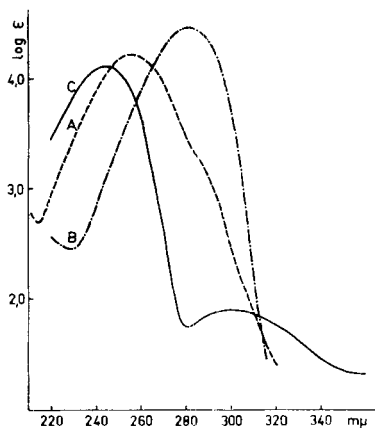


Fig. 14. UV.-Spektren von d,1-cis-Decalindion-(1,3) (IV)

Kurve A: Äthanol.

Kurve B: 0,01N NaOH in Äthanol-Wasser-(9:1)

Kurve C: Dioxan

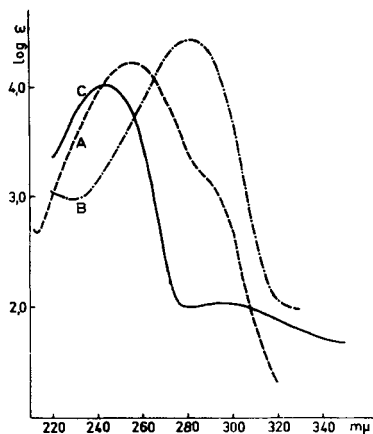


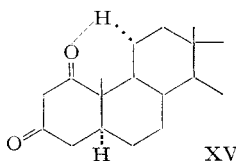
Fig. 15. UV.-Spektren von d,1-trans-Decalindion-(1,3) (VI)

Kurve A: Äthanol.

Kurve B: 0,01N NaOH in Äthanol-Wasser-(9:1).

Kurve C: Dioxan

Gesamtmolekel erschwert wird. Betrachtungen an Molekelmodellen (STUART-Kalotten, DREIDING-Modelle) weisen noch auf einen weiteren Effekt hin, der entscheidend sein dürfte: Das 11α -ständige H-Atom kann sich leicht mit der 1-Keto-Gruppe im Sinne von Formel XV verbrücken. Diese intramolekulare Wasserstoffbrücke erschwert die Enolisierung der 1-Keto-Gruppe und infolgedessen auch diejenige



der 3-Keto-Gruppe. Diese Interpretation findet in zwei früheren Beobachtungen eine Stütze. Es war aufgefallen, dass erstens bei 1-Ketosteroiden die ZIMMERMANN-Reaktion²⁰⁾, die bekanntlich auf der Enolisierbarkeit der Carbonylgruppe beruht, negativ ausfällt²¹⁾ und dass zweitens 1-Ketosteroide auffallende Rotationsdispersionskurven liefern, die sich von den Kurven der Carbonylfunktionen in sämtlichen andern Positionen des Steroidgerüsts, insbesondere auch von der 17a-Stellung in

²⁰⁾ W. ZIMMERMANN, Z. physiol. Chem. 233, 257 (1935); 245, 47 (1936).

²¹⁾ W. SCHLEGEL & CH. TAMM, Helv. 40, 160 (1957).

D-Homo-Steroiden, unterscheiden²²⁾. Auch die Bromierung von 1-Ketosteroiden verläuft auffallend langsam²³⁾. Es wird interessant sein, die Eigenschaften von entsprechend gebauten tricyclischen β -Diketonen kennen zu lernen.

4. Bromierung von Cholestandion-(1,3) (VII)

Im Zusammenhang mit den spektroskopischen und spektralpolarimetrischen Messungen war es erwünscht, ein Derivat von VII zu bereiten, in welchem die Enolisation durch Substitution der mittelständigen CH_2 -Gruppe verunmöglicht ist. Zu diesem Zweck wurde die Bromierung von VII untersucht. Gelöst in Methanol-Chloroform verbrauchte Cholestandion-(1,3) bei 22° innert wenigen Minuten 1,8 Äquivalente Br_2 , worauf sich die Aufnahme verlangsamt. Die grosse Reaktions-

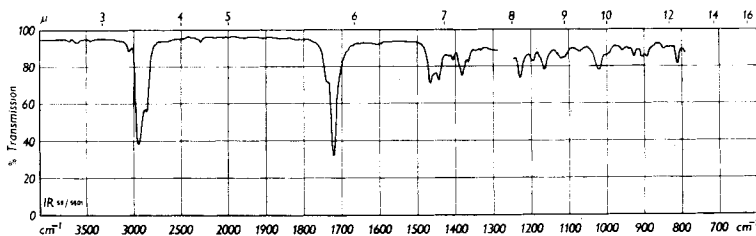


Fig. 16. IR-Spektrum von 2,2-Dibromcholestandion-(1,3) (XIII) in CH_2Cl_2

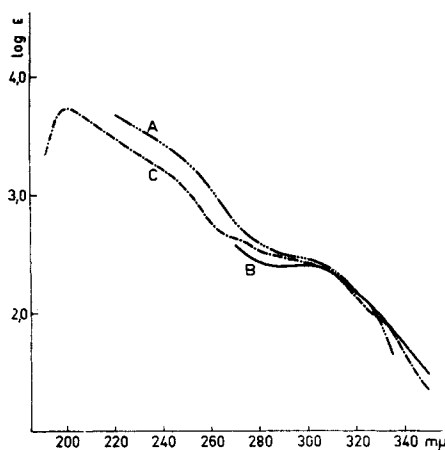


Fig. 17. UV-Spektren von 2,2-Dibromcholestandion-(1,3) (XIII)

Kurve A: Dioxan
Kurve B: Hexan
Kurve C: Äthanol

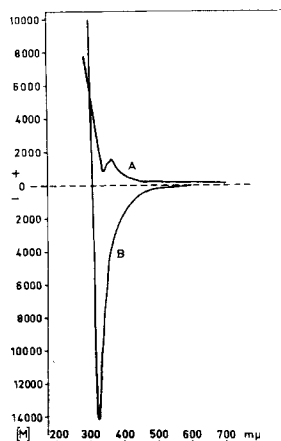


Fig. 18. Rotationsdispersionskurven in Dioxan²⁴⁾

Kurve A: Cholestandion-(1,3) (VII)
Kurve B: 2,2-Dibromcholestandion-(1,3) (XIII)

²²⁾ C. DJERASSI, S. CLOSSEN & E. A. LIPPMAN, J. Amer. chem. Soc. 78, 3163 (1956).

²³⁾ Vgl. spätere Mitteilung.

²⁴⁾ Die Kurven wurden von Dr. TH. BÜRER (ETH) mit einem selbstregistrierenden Spektralpolarimeter (vgl. TH. BÜRER, M. KOHLER & H. H. GÜNTARD, Helv. 47, 2261 (1958)), aufgenommen.

geschwindigkeit in Gegenwart eines polaren Lösungsmittels ist leicht zu verstehen, da es die Enolisation fördert. Als einziges Produkt wurde in sehr guter Ausbeute 2,2-Dibromcholestandion-(1,3) (XIII) erhalten. Das IR.-Spektrum (vgl. Fig. 16) zeigte in CH_2Cl_2 bei $5,81 \mu$ die normale $\text{C}=\text{O}$ -Schwingung. Die bei VII stark ausgeprägte Vorbannde war hier nur als Inflexion bei $5,75 \mu$ erkennbar.

Das UV.-Spektrum von XIII (vgl. Fig. 17) zeigte in Dioxan, Hexan und Äthanol wie erwartet die Absorption von zwei isolierten Ketogruppen bei 298–302 $m\mu$. Die Wellenlängen stimmen gut mit denjenigen der Diketoform von Cholestandion-(1,3) überein, doch waren die Maxima von XIII viel schlechter ausgeprägt und die ϵ -Werte (252–276) wesentlich erhöht. Bei der Messung im kurzwelligen Gebiet¹⁹⁾ wurde die Vorbannde bei 198 $m\mu$ (Äthanol) gefunden.

5. Spektralphotometrische Messungen

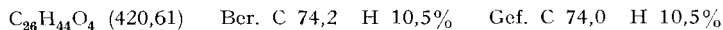
Die Tatsache, dass Cholestandion-(1,3) in unpolaren Lösungsmitteln, z. B. in Dioxan, ausschliesslich als Diketon vorliegt, ermöglichte die Aufnahme der Rotationsdispersionskurve (vgl. Fig. 18). Nicht enolisierte cyclische β -Diketoverbindungen sind spektralphotometrisch bisher nicht untersucht worden. Ähnlich wie Cholestanon-(1)²²⁾ zeigte auch Cholestandion-(1,3) eine ungewöhnliche Kurve ohne COTTON-Effekt, die infolge der Wechselwirkung zwischen beiden Carbonylen nicht durch die Summierung der Kurven von Cholestanon-(1)²²⁾ und Cholestanon-(3)²³⁾ zustande kommt. Einen ganz andern Verlauf zeigt die Rotationsdispersionskurve von 2,2-Dibromcholestandion-(1,3) (XIII). Die beiden Br-Atome üben hier einen starken Einfluss auf die Ketogruppe aus.

Experimenteller Teil²⁵⁾

Alle Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze bis 200° etwa $\pm 2^\circ$, darüber $\pm 3^\circ$. Substanzproben zur Messung der optischen Drehung, der UV.- und IR.-Spektren wurden 1 Std. bei 0,02 Torr und $30\text{--}70^\circ$, und zur Analyse bei 0,02 Torr und der angegebenen Zeit und Temperatur getrocknet.

Die Mikroanalysen verdanken wir dem Mikroanalytischen Laboratorium der SANDOZ AG. (Dr. W. SCHÖNIGER). Die Chromatogramme wurden nach der Durchlaufmethode²⁶⁾ an neutralem Al_2O_3 der Aktivitätsstufe I (von M. WOELM, Eschwege, Deutschland) durchgeführt.

Oxydation von $1\alpha,3\alpha$ - und $1\alpha,3\beta$ -Dihydroxycholestan (VIII resp. IX). – 1. Mit CrO_3 in Eisessig: 1,3-Seco-cholestan-1,3-disäure (X). Eine Lösung von 100 mg Cholestandiol-($1\alpha,3\beta$) (IX) vom Smp. $156\text{--}157^\circ$ in 1 ml Benzol und 10 ml Eisessig wurde zusammen mit 5 ml einer 2-proz. CrO_3 -Eisessiglösung 8 Std. bei 22° stehengelassen. Es war noch freies CrO_3 nachweisbar. Nach Zugabe von 5 ml Methanol wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen, die Lösung mehrmals mit 2N H_2SO_4 , 2N Na_2CO_3 und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Es resultierten 8 mg neutrale Anteile (nicht untersucht). Die Na_2CO_3 -Lösung und Waschwasser wurden vereinigt, bei 0° mit konz. HCl bis zur kongosäuren Reaktion versetzt, mit Chloroform ausgeschüttelt, die Auszüge mit wenig Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Es resultierten 91 mg saure Anteile. Sie lieferten aus Äther-Petroläther 67 mg Kristalle vom Smp. $220\text{--}222^\circ$. Nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther: 1,3-Seco-cholestan-1,3-disäure (X) in Prismen vom Smp. $221\text{--}222^\circ$. $[\alpha]_D^{25} = +13^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,995$ in Chloroform). Zur Analyse 3 Std. bei 100° getrocknet.



²⁵⁾ Bei der Durchführung der Versuche war Herr W. ZÜRCHER in geschickter und gewissenhafter Weise behilflich.

²⁶⁾ T. REICHSTEIN & C. W. SHOPPEE, DISCUSS. FARADAY SOC. Nr. 7, 305 (1949).

Dimethylester XI: 40 mg Säure X vom Smp. 220–222° wurden mit einer Lösung von Diazo-methan in Äther 15 Min. bei 22° stengelassen, dann eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, die Lösung mit 2 N Na₂CO₃ und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Es resultierten 41 mg neutrale Anteile, die auch nach Chromatographie an Al₂O₃ bisher nicht kristallisierten. Die vereinigten amorphen Hauptfraktionen zeigten $[\alpha]_D^{25} = +13,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,570$ in Chloroform).

2. *Mit CrO₃-Pyridin-Komplex: Cholestandion-(1,3) (VII)*. Eine Lösung von 150 mg Cholestandiol-(1 α ,3 β) (IX) vom Smp. 156–157° in 10 ml Pyridin wurde mit CrO₃-Pyridin-Komplex, bereitet aus 170 mg CrO₃ und 17 ml Pyridin, versetzt, 1 Std. geschüttelt, dann 20 Std. bei 22° stengelassen. Nach Zugabe von 5 ml Wasser wurde mit Chloroform ausgeschüttelt und wie oben beschrieben in neutrale Anteile (96 mg) und saure Anteile (55 mg) aufgetrennt. Die sauren Anteile (55 mg) gaben aus Äther-Pentan 38 mg Kristalle vom Smp. 171–173°. Nach Umkristallisieren aus Äthylacetat: *Cholestandion-(1,3) (VII)* in Blättchen vom Smp. 173–174°. $[\alpha]_D^{26} = +105^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,388$ in Chloroform). Zur Analyse 3 Std. bei 100° getrocknet.

C₂₇H₄₄O₂ (400,63) Ber. C 80,9 H 11,1 O 8,0% Gef. C 81,1 H 11,3 O 8,2%

3. *Mit CrO₃-H₂SO₄ in Aceton: Cholestandion-(1,3) (VII)*. Eine Lösung von 600 mg Cholestandiol-(1 α ,3 α) (VIII) vom Smp. 210–211° in 120 ml Aceton und 20 ml Äther wurde unter Rühren und Durchleiten von N₂ bei 10–15° mit 1,1 ml der CrO₃-H₂SO₄-Stammlösung (2,67 g CrO₃ und 2,30 ml konz. H₂SO₄ mit Wasser auf 10 ml aufgefüllt) versetzt (Farbe von Orange nach Grün) und 4 Min. bei 10–15° stengelassen. Hierauf wurde mit 200 ml Wasser versetzt, das Aceton im Vakuum entfernt und die wässrige Lösung mit Äther-Chloroform-(9:1) ausgeschüttelt. Nach Waschen mit Wasser, Trocknen mit Na₂SO₄ und Eindampfen resultierten 551 mg Rohprodukt. Aus Äthylacetat 381 mg Kristalle vom Smp. 167–169°. Nach Umkristallisieren aus Äthylacetat: *Cholestandion-(1,3) (VII)* in Blättchen vom Smp. 173–174°. Mischprobe mit Präparat, erhalten aus der CrO₃-Pyridin-Oxydation, schmolz gleich. Die Drehung war ebenfalls gleich. Die gleichen Ausbeuten wurden auch bei der Oxydation von Cholestandiol-(1 α ,3 β) (IX) erhalten.

Bromierung von Cholestandion-(1,3) (VII). – Zu einer Lösung von 200 mg VII in 6 ml Chloroform und 6 ml Methanol wurden bei 20–22° 2,05 ml einer 0,535 M Br₂-Lösung in Chloroform (entspr. 2,2 Mol. Br₂) unter Rühren getropft. Bis zur Zugabe von 1,7 ml Br₂-Lösung trat sofortige Entfärbung ein; dann blieb die orange Farbe bestehen. Hierauf wurde mit Wasser versetzt, im Vakuum etwas eingengt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung ergab nach Waschen mit wenig Wasser, Trocknen mit Na₂SO₄ und Eindampfen 284 mg farbloses Rohprodukt. Aus Chloroform-Methanol 228 mg Kristalle vom Smp. 157–161°. Nach Umkristallisieren aus Methanol reines 2,2-Dibromcholestandion-(1,3) (XIII) in flachen Nadeln vom Smp. 157–161°. $[\alpha]_D^{22} = -15,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,904$ in Chloroform). Zur Analyse 5 Std. bei 70° getrocknet.

C₂₇H₄₂O₂Br₂ (558,44) Ber. C 58,1 H 7,6 Br 28,6% Gef. C 57,9 H 7,3 Br 28,6%

d,1-cis-Decalindion-(1,3) (IV), d,1-trans-Decalindion-(1,3) (VI) und d,1-4-Carboäthoxy-cis-decalindion-(1,3) (V). – 1. d,1-4-Carboäthoxy-cis-decalindion-(1,3) (V) wurde durch Umsatz von 1-Acetylcyclohexen-(1) mit Malonsäure-diäthylester nach den Vorschriften von CHANG-KONG-CHUANG & YÜ-LIN-TIEN²⁷⁾ und EISTERT & REISS¹⁾ hergestellt. Aus Äthanol Wasser kristallisierte V in Nadeln vom Smp. 113–115°. KON & QUDRAT-I-KHUDA²⁸⁾ sowie CHANG-KONG-CHUANG & YÜ-LIN-TIEN²⁷⁾ fanden übereinstimmend den Smp. 114°.

2. d,1-cis-Decalindion-(1,3) (IV) wurde durch Verseifung von V mit KOH in wässrigem Alkohol bei 22° nach CHANG-KONG-CHUANG & YÜ-LIN-TIEN²⁷⁾ erhalten. IV kristallisierte aus Aceton in Nadeln vom Smp. 126–127°, in Übereinstimmung mit der Lit.²⁷⁾ Zur Analyse 3 Std. bei 70° getrocknet.

C₁₀H₁₄O₂ (166,1) Ber. C 72,3 H 8,5 O 19,3% Gef. C 72,4 H 8,4 O 19,3%

3. d,1-trans-Decalindion-(1,3) (VI) wurde durch Kochen von V mit alkoholischem KOH unter Rückfluss nach KON & KHUDA²⁸⁾ bzw. EISTERT & REISS¹⁾ erhalten. VI kristallisierte aus

²⁷⁾ CHANG-KONG-CHUANG & YÜ-LIN-TIEN, Ber. deutsch. chem. Ges. 69, 25 (1936).

²⁸⁾ G. A. B. KON & M. QUDRAT-I-KHUDA, J. chem. Soc. 1926, 3071.

Benzol in Prismen vom Smp. 134–135° und aus Äthanol-Wasser in Nadeln vom Smp. 134–138°. KON & KHUDA²⁸⁾ geben den Smp. 142° (aus verd. Alkohol) und CHANG-KONG-CHUANG & YÜ-LIN-TIEN²⁸⁾ den Smp. 152–153° an. Zur Analyse 3 Std. bei 70° getrocknet.

$C_{10}H_{14}O_2$ (166,1) Ber. C 72,3 H 8,5 O 19,3% Gef. C 72,2 H 8,4 O 19,4%

ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Oxydation von $1\alpha,3\alpha$ - und $1\alpha,3\beta$ -Dihydroxycholestan (VIII bzw. IX) mit CrO_3 -Eisessig wurde die 1,3-Seco-cholestan-1,3-disäure (X), mit CrO_3 -Pyridin oder $CrO_3-H_2SO_4$ in Aceton jedoch Cholestandion-(1,3) (VII) erhalten.

Zur Untersuchung der Keto-Enol-Gleichgewichte wurden die UV.- und IR.-Spektren von VII unter verschiedenen Bedingungen aufgenommen und mit denen einiger bekannter mono- und bicyclischer 6-gliedriger β -Dicarbonylverbindungen [Cyclohexandion-(1,3), 5,5-Dimethylcyclohexandion-(1,3) (= Dimedon), *d,l*-cis-Decalindion-(1,3), *d,l*-4-Carbäthoxy-*cis*-decalindion-(1,3) und *d,l*-*trans*-Decalindion-(1,3)] verglichen. Dabei ergaben sich wesentliche Unterschiede, die diskutiert werden: Im Gegensatz zu den mono- und bicyclischen Vertretern, liegt Cholestandion-(1,3) (VII) nicht nur in unpolaren Lösungsmitteln, sondern auch im Festzustand ausschliesslich in der Ketoform vor. In hydroxylhaltigen Solventien ist VII völlig enolisiert und in Gegenwart von Base tritt Ionisation zum Enolat-Ion ein. Bei den mono- und bicyclischen Verbindungen ist in unpolaren Lösungsmitteln das Keto-Enol-Gleichgewicht von der Natur des Solvens abhängig.

Aus Cholestandion-(1,3) (VII) wurde das 2,2-Dibromderivat XIII bereitet und spektroskopisch untersucht.

Von VII und XIII wurden ferner die Rotationsdispersionskurven aufgenommen.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel, und
Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium SANDOZ, Basel

103. Untersuchungen am 9-(β -D-Ribopyranosyl)-adenin

von M. Viscontini und S. Huwyler

(5. III. 60)

Die vorliegende Arbeit wurde in der Absicht begonnen, ein Nucleosid der Ribopyranosereihe in ein solches der Ribofuranosereihe umzuwandeln. Dass der Übergang eines Ribosides aus der pyranoiden in die furanoide Lactolring-Struktur möglich ist, zeigen unter anderem die Ergebnisse einer Arbeit von P. A. LEVENE und E. T. STILLER aus dem Jahre 1934¹⁾. Die beiden Autoren liessen Aceton in Gegenwart von Kupfersulfat und Schwefelsäure auf «normales Methylribosid» (I) (ein Gemisch von Methyl- α -D-ribopyranosid und Methyl- β -D-ribopyranosid, in welchem das letztere überwog) einwirken, wobei sie als Reaktionsprodukt entweder Methyl-2,3-O-isopropyliden-D-ribopyranosid (II) oder Methyl-3,4-O-isopropyliden-D-ribopyranosid (IV) erwarteten. In Wirklichkeit lieferte die Reaktion neben Methyl-2,3-O-isopro-

¹⁾ P. A. LEVENE & E. T. STILLER, J. biol. Chemistry 106, 421 (1934).