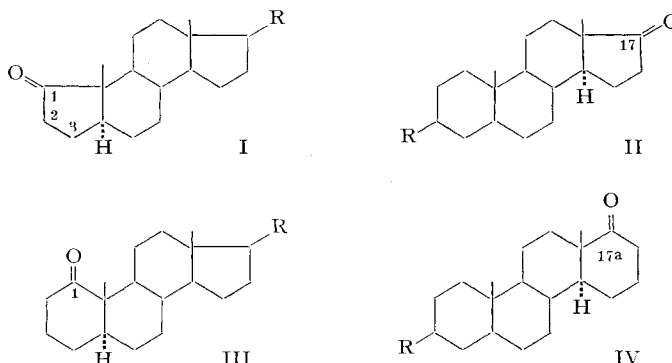


172. Synthese vom 1-Keto-A-nor-cholestan. Beitrag zur Kenntnis der FAWORSKI-Reaktion

von H. P. Sigg und Ch. Tamm

(4. VI. 60)

A-Norsteroido, die einen Substituenten in 2- und 3-Stellung tragen, sind schon seit langer Zeit bekannt. So hatten z. B. WINDAUS & DALMER bereits 1919 2-Keto-A-nor-cholestan und 3-Keto-A-nor-koprostan hergestellt^{1) 2) 3)}. 1-substituierte A-Norsteroido I sind hingegen in der Literatur bisher nicht beschrieben worden. In der vorliegenden Mitteilung berichten wir über die Synthese von 1-Keto-A-nor-cholestan (XV). Es schien uns interessant, die chemischen und physikalischen, vor allem spektralen Eigenschaften dieser Verbindung kennen zu lernen, um sie mit denjenigen der 2- und 3-Ketone der A-Nor-Reihe einerseits und der 17-Ketone andererseits vergleichen zu können. Die 1-Stellung der A-Norsteroido ist strukturell der 17-Stellung der gewöhnlichen Steroido II sehr ähnlich. Frühere und neuere Untersuchungen an 1-Ketonen vom Typ III haben indessen ergeben, dass diese Carbonylgruppe eine Sonderstellung einnimmt. Sie unterscheidet sich in der Rotationsdispersion^{4) 5)} und in Reaktionen, die über die Enolform verlaufen [Farbreaktion mit m-Dinitrobenzol und KOH nach ZIMMERMANN⁶⁾, Bromierung (siehe unten), Lage des Keto-Enol-Gleichgewichts von Cholestandion-(1,3)⁷⁾] in charakteristischer Weise von den Ketonfunktionen in sämtlichen anderen Positionen. Einzig die Rotationsdispersionskurve (R. D. -Kurve) des enantiomorphen Typus IV der 17a-Keto-D-homo-steroido ist ein grobes Spiegelbild der 1-Keto-5 α -Derivate.



¹⁾ A. WINDAUS & O. DALMER, Ber. deutsch. chem. Ges. 52, 162 (1919).

²⁾ A. WINDAUS, Ber. deutsch. chem. Ges. 52, 170 (1919).

³⁾ Die Konstitution dieser Ketone konnte allerdings erst später, nachdem für das Steroidgerüst das Cyclopentanoperhydrophenanthren-System erkannt worden war, festgelegt werden.

⁴⁾ C. DJERASSI, W. CLOSSON & E. A. LIPPMAN, J. Amer. chem. Soc. 78, 3163 (1956).

⁵⁾ C. DJERASSI, O. HALPERN, V. HALPERN, O. SCHINDLER & CH. TAMM, Helv. 41, 250 (1958).

⁶⁾ W. SCHLEGEL & CH. TAMM, Helv. 40, 160 (1957).

⁷⁾ CH. TAMM & R. ALBRECHT, Helv. 43, 768 (1960).

Tabelle 1. UV.-Absorptionsspektren

Substanz	λ_{max} in $m\mu$	$\log \epsilon$	Lösungsmittel	ΔA_{max} in $m\mu$
Cholestanon-(1) (V)	297	1,47	Äther ^{b)}	
2 α -Bromcholestanon-(1) (IX)	297	1,48	Hexan	IX-V: -9
2 β -Bromcholestanon-(1) (VI)	288	1,71	Hexan	VI-V: +27
2,2-Dibromcholestanon-(1) (VII)	324	2,02	Hexan ^{a)}	VIII-V: +23
2 α -Hydroxycholestanon-(1) (XI)	320	1,98	Hexan	XI-V: -18
	279	1,92	Äthanol	
	282	1,72	Cyclohexan	
2 β -Hydroxycholestanon-(1) (VIII)	191; 278-300	3,22; 1,68	Hexan	VIII-V: +5
	302	1,77	Hexan	
2 α -Acetoxycholestanon-(1) (XII)	275	1,62	Äthanol	XII-V: -22
	273	1,92		
4,4-Dimethylcholestanon-(3) (XXI)	294	1,72	Hexan	
2 α -Brom-4,4-dimethylcholestanon-(3) (XXII)	194; 274-280	3,60; 1,93	Cyclohexan	XXII-XXI: -17
2,2-Dibrom-4,4-dimethylcholestanon-(3) (XXIII)	318	1,98	Hexan	XXIII-XXI: +24
	316	1,94	Methanol	
2 α -Methoxy-4,4-dimethylcholestanon-(3) (XXVI)	192; 307; 315	3,48; 1,52; 1,52	Cyclohexan	XXVI-XXI: +13
2 β -Methoxy-4,4-dimethylcholestanon-(3) (XXV)	191,5; 271 ^{b)}	3,29; 2,03 ^{b)}	Cyclohexan	resp. +21
4,4-Dimethylcholestanon-(2,3) (XXVII)	190; 269	3,41; 3,90	Cyclohexan	
A-nor-Cholestanon-(1) (XV)	193; ca. 300	3,18; 1,63	Cyclohexan	
	270-300 ^{c)}	1,84	Äthanol	
A-nor-Cholestanon-(2)	191; 299,5; 311;	2,94; 1,69	Cyclohexan	
	323	1,74; 1,70	Äthanol	
	280-300 ^{c)}	1,84	Cyclohexan	
A-nor-Koprostanon-(3)	182,5; 280-306 ^{c)}	3,19; 1,90-1,78	Äthanol	
	285-305	1,90-1,80	Äthanol	

a) In Äthanol zeigt die Absorptionskurve kein ausgesprochenes Maximum, sondern nur Schultern bei 260 $m\mu$ ($\log \epsilon = 2,65$) und 330 $m\mu$ ($\log \epsilon = 1,58$).

b) Dieses Maximum rührt von einer Verunreinigung von ca. 2% 4,4-Dimethylcholestanon-(2,3) (XXVII) her.

c) Schulter, kein scharfes Absorptionsmaximum.

Für die Herstellung von 1-Keto-A-nor-cholestan (XV) wählten wir das bekannte 1-Ketocholestan (V)⁸⁾ als Ausgangsmaterial. Im Prinzip war in V lediglich eine Verengung von Ring A vorzunehmen. Ringkontraktionen lassen sich z. B. durch Einwirkung von Basen (HO^\ominus , RO^\ominus) auf die entsprechenden α -Haloketone nach FAWORSKI in eleganter Weise bewerkstelligen, sofern bestimmte strukturelle und stereochemische Voraussetzungen erfüllt sind (vgl. Diskussion weiter unten). Im Hinblick auf diese Reaktion wurde Cholestanon-(1) (V) in üblicher Weise mit insgesamt 1,1 Äquivalenten Br_2 in Eisessig in Gegenwart von HBr bei 22° behandelt. Der Verbrauch an Br_2 war, verglichen mit Cholestanon-(3), auffallend langsam. Im Dünnschichtchromatogramm waren drei neue Reaktionsprodukte nachweisbar, die sich präparativ durch Chromatographie an Silicagel⁹⁾ voneinander trennen liessen. Ihre Konstitution konnte eindeutig aus den Elementaranalysen, den UV.-Spektren (vgl. Tab. 1), den IR.-Spek-

Tabelle 2. IR.-Spektren.

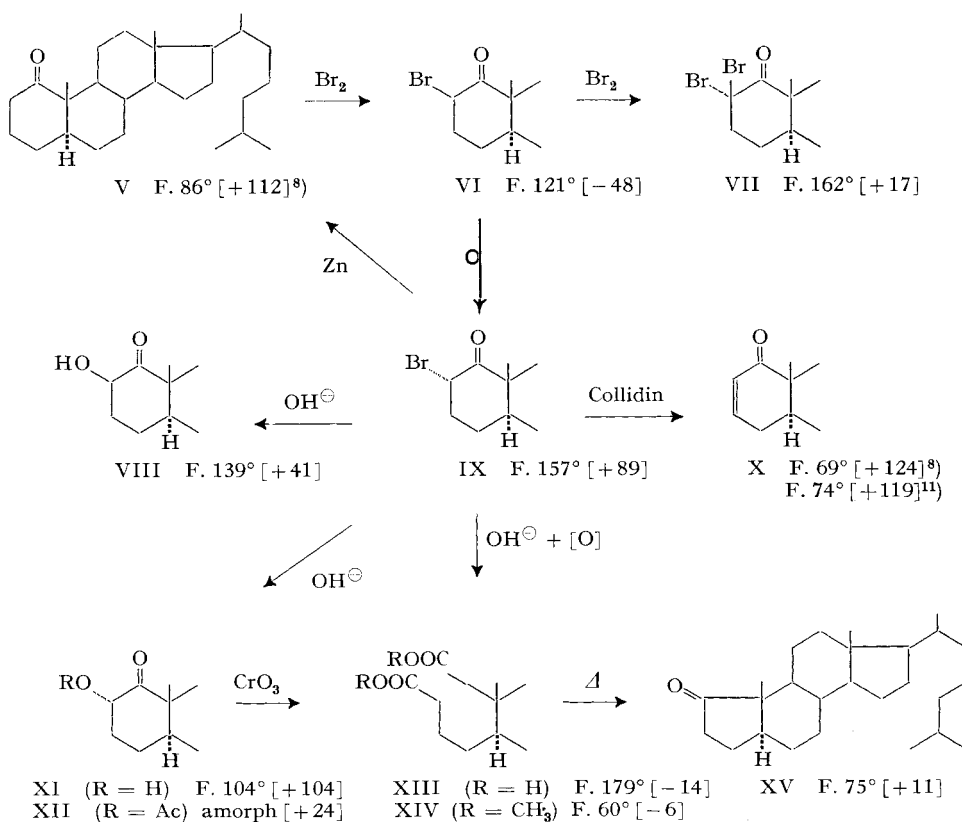
Substanz	Phase	$\lambda_{\text{max}}^{\nu(\text{C}=\text{O})}$ in μ	$\Delta\lambda_{\text{max}}$ in μ
Cholestanon-(1) (V)	CS_2	5,84 ^{g)}	
	CH_2Cl_2	5,88	
2 α -Bromcholestanon-(1) (IX)	CH_2Cl_2	5,81	IX-V: - 7
2 β -Bromcholestanon-(1) (VI)	CH_2Cl_2	5,84-5,85; 5,92 ^{a)}	VI-V: + 3
2,2-Dibromcholestanon-(1) (VII)	CH_2Cl_2	5,82	VII-V: - 6
2 α -Hydroxycholestanon-(1) (XI)	CH_2Cl_2	5,89 ^{b)}	XI-V: + 1
2 β -Hydroxycholestanon-(1) (VIII)	CH_2Cl_2	5,86 ^{c)}	VIII-V: - 2
2 α -Acetoxycholestanon-(1) (XII)	CH_2Cl_2	5,85 ^{d)}	XII-V: - 3
4,4-Dimethylcholestanon-(3) (XXI)	CH_2Cl_2	5,91	
	KBr	5,88	
2 α -Brom-4,4-dimethylcholestanon-(3) (XXII)	CH_2Cl_2	5,85	XXII-XXI: - 6
2,2-Dibrom-4,4-dimethylcholestanon-(3) (XXIII)	CH_2Cl_2	5,85	XXIII-XXI: - 6
2 α -Methoxy-4,4-dimethylcholestanon-(3) (XXVI)	CH_2Cl_2	5,84	XXVI-XXI: - 7
2 β -Methoxy-4,4-dimethylcholestanon-(3) (XXV)	CH_2Cl_2	5,81	XXV-XXI: - 10
	KBr	5,86	
4,4-Dimethylcholestandion-(2,3) (XXVII)	KBr	5,99; 6,05 ^{e)}	
A-nor-Cholestanon-(1) (XV)	CH_2Cl_2	5,78-5,79 ^{f)}	
	KBr	5,78-5,79 ^{f)}	
A-nor-Cholestanon-(2)	CH_2Cl_2	5,78 ^{f)}	
	KBr	5,78 ^{f)}	
A-nor-Koprostanon-(3)	CH_2Cl_2	5,77 ^{f)}	
	KBr	5,76 ^{f)}	
^{a)} Hauptbande. ^{b)} Enthält eine HO-Bande bei 2,89 μ . ^{c)} Enthält eine HO-Bande bei 2,82 μ . ^{d)} Enthält eine C-O-C-Bande bei 8,07 μ . ^{e)} Enthält eine HO-Bande bei 2,92 μ und eine C=C-Bande bei 6,33 μ . ^{f)} Enthält bei 7,09 μ die für Fünfringketone typische C-H-Schwingung der benachbarten CH_2 -Gruppe.			

⁸⁾ P. STRIEBEL & CH. TAMM, Helv. 37, 1094 (1954).

⁹⁾ Al_2O_3 wurde wegen eventuellen Sekundärreaktionen absichtlich vermieden.

tren (vgl. Tab. 2) und den R.D.-Kurven (vgl. Fig. 1) abgeleitet werden. Die drei isolierten Produkte sind, aufgezählt nach abnehmender Eluierbarkeit an der SiO₂-Säule, die folgenden: 1.) 2,2-Dibromcholestanon-(1) (VII) (ca. 18%¹⁰), 2.) 2β-Bromcholestanon-(1) (VI) (ca. 3,5%) und 3) 2α-Bromcholestanon-(1) (IX) (ca. 42%) - In allen Versuchen war IX das Hauptprodukt, während das epimere VI nicht immer fassbar war. - Das Bromketon IX liess sich mit Zn-Staub in Eisessig quantitativ in Cholestanon-(1) (V) zurückverwandeln. Ebenso glatt verlief die Abspaltung von HBr in siedendem Collidin, die in guter Ausbeute das bekannte Cholesten-(2)-on-(1) (X) lieferte. Damit ist bewiesen, dass die 2-Stellung bromiert worden ist und dass dabei keine Nebenreaktionen eingetreten sind. Die äquatoriale α-Konfiguration des Broms in IX ergab sich zunächst aus einem Äquilibrierungsversuch mit HBr-Eisessig. IX veränderte sich dabei nicht; es stellt somit das thermodynamisch stabilere Epimere dar. Dafür sprach auch das Absorptionsmaximum von

Formelschema 1



Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehungen für Na-Licht in Chloroformlösung an.

¹⁰⁾ Diese und die folgenden Angaben beziehen sich auf die Ausbeute in Prozent der Theorie.

¹¹⁾ CH. TAMM & R. ALBRECHT, *Helv.* 42, 2177 (1960).

IX im UV., das gegenüber Cholestanon-(1) (V) eine hypsochrome Verschiebung ($\Delta\lambda = -9 \text{ m}\mu$) ohne Intensitätssteigerung erfahren hat, was typisch für die äquatoriale Konfiguration des Halogens in α -Haloketonen ist¹²). Der Betrag ist bei IX relativ gross. Das IR.-Spektrum war damit vereinbar, indem die C=O-Streckschwingung im Bromketon IX gegenüber V eine charakteristische Frequenzsteigerung von 20 cm^{-1} erfahren hat¹³). Schliesslich ist auch die R.D.-Kurve von IX (vgl. Fig. 1) mit diesen Folgerungen im Einklang. Sie ist wie diejenige des Grundketons V ungewöhnlich. Immerhin zeigt sie ein Maximum, wobei sich erwartungsgemäss das Vorzeichen im Vergleich zu V nicht verändert hat¹⁴), obwohl dessen Kurve, wie eingangs erwähnt, einen anormalen Verlauf zeigt. – Das nur in geringer Menge isolierte epimere Bromketon VI zeigte spektrale Eigenschaften, die der axialen Konfiguration des Bromatoms entsprechen: Das UV.-Spektrum hat gegenüber Cholestanon-(1) (V) eine grosse bathochrome Verschiebung ($\Delta\lambda = +27 \text{ m}\mu$) unter Erhöhung der Extinktion um das 3,5fache (von $\epsilon = 30$ auf $\epsilon = 105$) erfahren. Im IR.-Spektrum trat die C=O-Streckschwingung als Dublett auf, wobei die Hauptbande auffallend langwellig ist ($5,92 \mu$), während nur die Vorbande ($5,84\text{--}5,85 \mu$) die für ein axiales Halogenatom erwartete Frequenz besitzt. Im Unterschied zum epimeren Bromketon IX und zu Cholestanon-(1) (V) zeigt VI eine R.D.-Kurve (vgl. Fig. 1), mit einem stark ausgeprägten negativen COTTON-Effekt, wie es die «Regel der axialen Haloketone» von DJERASSI & KLYNE¹⁵) resp. die «Octantregel» von MOFFITT *et al.*¹⁶) erfordern. Demnach liegen die beiden epimeren Bromketone VI und IX in Sesselform vor. – Wie zu erwarten, zeigte das dritte Reaktionsprodukt, das geminale Dibromketon VII im UV. die beinahe gleich langwellige und intensivierte Absorptionsbande wie das axiale Bromketon. Die R.D.-Kurve von VII (vgl. Fig. 1) war ebenfalls durch einen negativen COTTON-Effekt charakterisiert. Im IR. war lediglich eine einzige, ziemlich kurzwellige C=O-Bande sichtbar. Es ist auffallend, dass die spez. Drehungen aller drei Bromverbindungen stark von den Werten von Cholestanon-(1) (V) abwichen und auch untereinander stark variierten. Aus diesen Versuchen ist zu schliessen, dass sich bei der Bromierung von Cholestanon-(1) (V) zuerst das axiale Bromketon VI (kinetisch kontrolliertes Produkt) bildet, das sich hierauf zum thermodynamisch stabileren

¹²) Nach der von R. C. COOKSON, *J. chem. Soc.* 1954, 282, formulierten Regel verursacht ein äquatoriales Halogen in Nachbarstellung zur Ketogruppe einen schwachen hypsochromen Effekt ohne Intensitätsveränderung (bei Br $\Delta\lambda = -5 \text{ m}\mu$), während ein axiales Halogen einen starken bathochromen Effekt (bei Br $\Delta\lambda = +28 \text{ m}\mu$) mit einer 3–4fachen Intensitätssteigerung bedingt. W. D. KUMLER & A. C. HUITRIC, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 3369 (1956), haben ausdrücklich darauf hingewiesen, dass diese Zuordnungen bei α -halogenierten Cyclohexanderivaten nur streng und sicher gelten, wenn annellierte Ringe den Cyclohexanring in einer relativ starren Konstellation fixieren, was bei den betrachteten Steroiden in der Regel der Fall ist.

¹³) R. N. JONES, D. A. RAMSAY, F. HERLING & K. DOBRINER, *J. Amer. chem. Soc.* 74, 2828 (1952), haben gezeigt, dass die Einführung eines äquatorialen α -Halogenatoms in ein Cyclohexanon die Frequenz der C=O-Streckschwingung um etwa 20 cm^{-1} erhöht, während ein axiales α -Halogenatom die Frequenz kaum beeinflusst. Vgl. auch die Bemerkung von KUMLER *et al.* in Fussnote ¹²).

¹⁴) C. DJERASSI, J. OSIECKI, R. RINIKER & B. RINIKER, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 1216 (1958).

¹⁵) C. DJERASSI & W. KLYNE, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 1506 (1957).

¹⁶) Vgl. W. MOFFITT, A. MOSCOWITZ, R. B. WOODWARD, W. KLYNE & C. DJERASSI, zit. nach C. DJERASSI «Optical Rotatory Dispersion», New York-Toronto-London, 1960.

äquatorialen IX epimerisiert, wobei IX zum Teil weiter zum Dibromketon VII bromiert wird.

Nachdem die Stereochemie der Bromketone eindeutig abgeklärt war, wurde 2α -Bromcholestanon-(1) (IX) mit Natriummethylat in trockenem Methanol bei 22° in O_2 -freier Atmosphäre behandelt. Da in heterogenem System gearbeitet wurde, blieb die Hauptmenge des Ausgangsmaterials unverändert. Das einzige Reaktionsprodukt (ca. 30%) war neutral. Es besass die Formel $C_{27}H_{46}O_2$, war methoxylfrei, zeigte im UV. ein Absorptionsmaximum bei $279\text{ m}\mu$, das einer gesättigten Ketongruppe entspricht. Das IR.-Spektrum liess eine $C=O$ -Bande bei $5,89\ \mu$ erkennen, was auf ein Sechsringketon hinwies, sowie eine HO-Bande bei $2,89\ \mu$. Aus diesen Daten geht eindeutig hervor, dass nicht der FAWORSKI-Ester vorliegt, sondern das Brom durch Hydroxyl substituiert worden ist. Auf Grund des UV.-Spektrums (hypsochrome Verschiebung der Ketobande des Grundketons V um $18\text{ m}\mu$) und der R.D.-Kurve (vgl. Fig. 2) erteilen wir dem Ketol die Konstitution von 2α -Hydroxycholestanon-(1) (XI). Abgesehen von kleinen Verschiebungen des Gipfels verändern in Ketolen die benachbarten HO-Gruppen (im Gegensatz zu den Halogenatomen) den Verlauf der R.D.-Kurve des Grundketons nicht⁵⁾. XI zeigte eine positive Kurve, wobei der Gipfel nicht mehr sichtbar war, offenbar wegen der für die äquatoriale HO-Gruppe typischen Verschiebung nach kürzeren Wellenlängen⁵⁾. Im IR. war die $C=O$ -Schwingung allerdings auffallend langwellig; dies könnte durch eine intermolekulare H-Brücke des Hydroxyls zur Ketogruppe bedingt sein. – Offenbar genügten Spuren von Feuchtigkeit, um die Substitution von Br durch Hydroxyl gegenüber der Methoxygruppe zu begünstigen. Es ist interessant, dass sich nur das äquatoriale Epimere gebildet hat. Vermutlich ist aber auch hier eine nachträgliche Epimerisierung des zuerst gebildeten axialen Substitutionsprodukts VIII zum thermodynamisch stabileren Isomeren eingetreten. Einen Hinweis dafür geben die weiter unten beschriebenen Substitutionsreaktionen mit KOH, bei denen auch der axiale Alkohol gefasst wurde. – Wurde das Bromketon IV mit $NaOCH_3$ in Methanol-Äther (homogenes System) bei 22° umgesetzt, so war kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden. Es konnten zwei Produkte isoliert werden: 1.) Cholestanon-(1) (V) (26–36%) und 2.) 2α -Hydroxycholestanon-(1) (XI) (34–45%) als Hauptprodukt, in wesentlich besserer Ausbeute als im vorhergehenden Versuch. Die Bildung von Cholestanon-(1) (V), d. h. die Substitution von Br durch ein H-Atom ist bemerkenswert und schwer zu erklären. – Liess man der Behandlung mit Alkoholat eine Hydrolyse bei erhöhter Temperatur folgen, so wurden ausschliesslich saure Anteile erhalten, aus denen in ca. 25% Ausbeute eine krist. Säure abgetrennt werden konnte. Die Analysenwerte passten auf eine Dicarbonsäure der Summenformel $C_{27}H_{46}O_4$. Mit Diazomethan lieferte sie einen krist. Dimethylester. Es liegt statt der FAWORSKI-Säure die noch unbekannt 1,2-seco-Cholestan-1,2-disäure (XIII) bzw. der Dimethylester XIV vor, denn die Säure war verschieden von der bekannten 2,3- und der 3,4-Disäure (WINDAUS-Säure¹⁷⁾ bzw. Dihydro-DIELS-Säure²⁾ und der neulich hergestellten 1,3-Disäure⁷⁾. Offenbar ist das intermediär gebildete 1,2-Ketol unter den stark basischen Bedingungen weiter oxydiert worden. Wir haben deshalb die Ketolbildung aus dem Bromketon IX noch etwas näher untersucht. Bei der Be-

¹⁷⁾ A. WINDAUS & CL. UBRIG, Ber. deutsch. chem. Ges. 47, 2384 (1914); A. WINDAUS, Z. physiol. Chem. 213, 147 (1932).

handlung mit KOH in siedendem trockenem Äther veränderte sich IX nicht¹⁸). In 2N-wässrig-alkoholischem KOH (2 Std. Rückflus-temp.) trat vollständige Umsetzung ein. Nach dem Dünnschichtchromatogramm waren mindestens 3 neutrale Produkte entstanden, von denen sich 2 durch SiO₂-Chromatographie in reiner Form abtrennen liessen. Das Hauptprodukt (40–50%) war 2 α -Hydroxycholestanon-(1) (XI); beim anderen dürfte es sich um das epimere 2 β -Hydroxycholestanon-(1) (VIII) handeln²⁰). Dafür sprach am eindeutigsten die R.D.-Kurve (vgl. Fig. 2), die wie beim Keton V positiv war und deren Gipfel im Vergleich zum epimeren Hydroxyketon XI eine für die axiale HO-Gruppe typische Verschiebung nach längeren Wellenlängen zeigte⁵). Die bathochrome Verschiebung von +5m μ der Ketobande im UV. sprach ebenfalls für die axiale Konfiguration. Weniger eindeutig war die C=O-Streckschwingung im IR. Es ist deshalb durchaus möglich, dass bei VIII die Wanne die günstigere Konstellation darstellt, die durch eine Wasserstoffbrücke des Hydroxyls zur Ketogruppe stabilisiert wird.

Die erwünschte Ringkontraktion ist somit in keinem von diesen Versuchen eingetreten, obwohl das Halogenatom im Edukt IX die günstige äquatoriale Konfigura-

Rotationsdispersionskurven

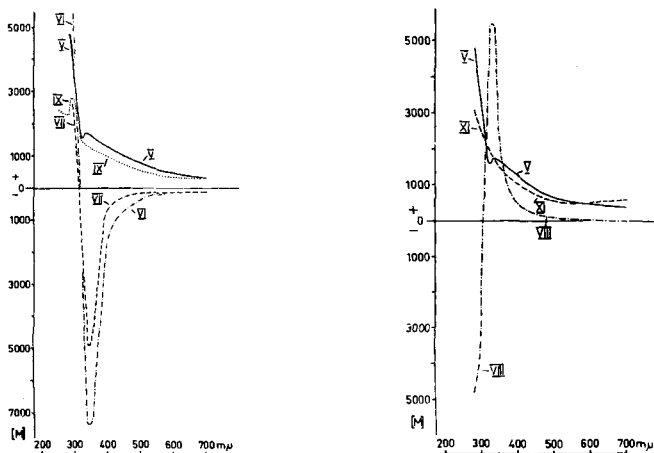


Fig. 1

- Kurve V: Cholestanon-(1) in Methanol; $[M]_{332} = +1744^\circ$
 Kurve IX: 2 α -Bromcholestanon-(1) in Methanol, $[M]_{290} = +2785^\circ$
 Kurve VI: 2 β -Bromcholestanon-(1) in Dioxan; $[M]_{346} = -7350^\circ$
 Kurve VII: 2,2-Dibromcholestanon-(1) in Dioxan; $[M]_{345} = -4907^\circ$

Fig. 2

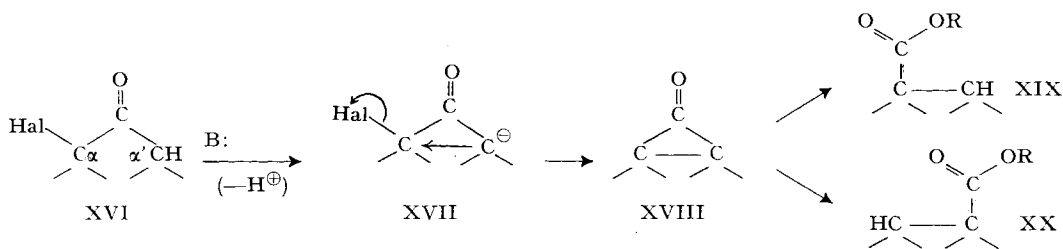
- Kurve V: Cholestanon-(1) in Methanol
 Kurve XI: 2 α -Hydroxycholestanon-(1) in Dioxan
 Kurve VIII: 2 β -Hydroxycholestanon-(1) in Dioxan; $[M]_{327} = +5440^\circ$

¹⁸) Unter diesen Bedingungen wird nach COPE & GRAHAM¹⁹) z. B. in α -Bromisobutyrophenon das Br-Atom durch Hydroxyl substituiert.

¹⁹) A. C. COPE & E. S. GRAHAM, J. Amer. chem. Soc. 73, 4702 (1951).

²⁰) Unter diesen Reaktionsbedingungen werden z. B. in den 11,12-Bromketonen die Bromatome durch Hydroxyl ersetzt, ohne dass sich die Ketole umlagern. Wir glauben, dass dies auch hier der Fall ist.

tion besessen hat. Es hat demnach grundsätzlich anders als z. B. das isomere 2α -Bromcholestanon-(3) oder 4β -Bromkoprostanon-(3) reagiert, welche beide unter vergleichbaren Bedingungen die entsprechenden FAWORSKI-Ester als Hauptprodukte ergeben hatten²¹⁾ ²²⁾. Dieser Unterschied ist nach dem Mechanismus, den LOFTFIELD²³⁾ auf Grund von Versuchen mit ^{14}C -markiertem 2-Chlorcyclohexanon-(1)[1,2- ^{14}C] für den Eintritt der Ringkontraktion vorgeschlagen hat, verständlich. Er besagt, dass im Edukt XVI mindestens ein α' -ständiges H-Atom vorhanden sein muss, das im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt unter dem Einfluss der Base als Proton abgespalten wird unter Bildung des Carbanions XVII. Letzteres verliert das Halogenion unter Bildung des Cyclopropanons XVIII, das nach Berechnungen von BURR & DEWAR²⁴⁾ ein relativ stabiles System darstellt. Bei der Öffnung mit Alkoholat-Ionen ergibt XVIII die beiden isomeren Ester XIX und XX²⁵⁾. Im Falle von 2α -Brom-



cholestanon-(1) (IX) fehlt wegen der Ringannellierung und der angulären Methylgruppe das entscheidende α' -ständige H-Atom an C-10, so dass sich das Cyclopropanon nicht bilden konnte und infolgedessen das Brom lediglich substituiert wurde. Wir erblicken darin eine Stütze für den LOFTFIELD-Mechanismus. Ein weiteres Argument zu seinen Gunsten liess sich durch das Verhalten des folgenden strukturell analogen Systems beibringen.

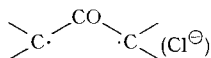
Wie erwähnt, erfährt 2α -Bromcholestanon-(3) eine glatte Ringkontraktion, da an C-4 α' -ständige H-Atome vorhanden sind. Ersetzt man sie z. B. durch Alkylgruppen, so sollte keine FAWORSKI-Reaktion mehr eintreten. Am Beispiel von 2α -Brom-4,4-dimethylcholestanon-(3) (XXII) konnten wir zeigen, dass dies tatsächlich der Fall ist. Für diesen Zweck wurde das bekannte 4,4-Dimethylcholestanon-(3) (XXI) wie bei Cholestanon-(1) (V) mit 1,1 Äquivalenten Br_2 bromiert. Der Br_2 -Verbrauch erfolgte

²¹⁾ F. WINTERNITZ & A. C. DE PAULET, Bull. Soc. chim. France 1954, 288; D. E. EVANS, A. C. DE PAULET, C. W. SHOPPEE & F. WINTERNITZ, J. chem. Soc. 1957, 1451; B. B. SMITH & H. R. NACE, J. Amer. chem. Soc. 76, 6119 (1954).

²²⁾ Auch hier wurde die Bildung von Secosäuren beobachtet.

²³⁾ R. B. LOFTFIELD, J. Amer. chem. Soc. 73, 4707 (1951); vgl. auch R. JACQUIER, Bull. Soc. chim. France 1950, D. 35.

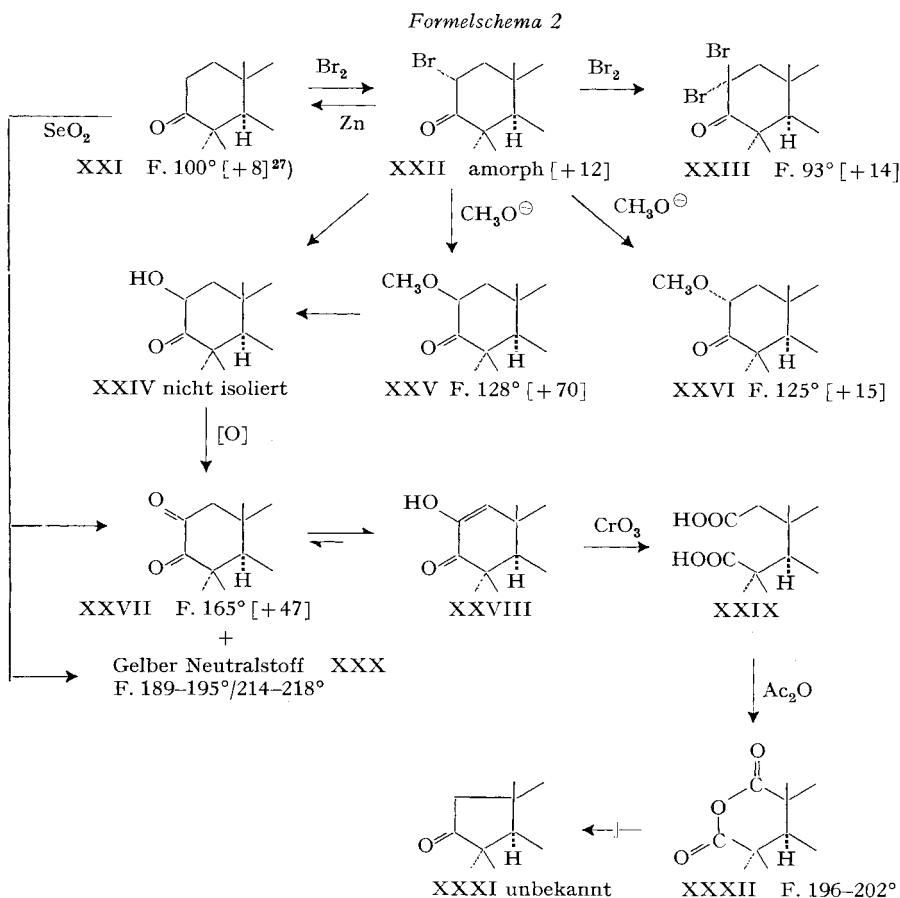
²⁴⁾ J. G. BURR & M. J. S. DEWAR, J. chem. Soc. 1954, 1201. Die Autoren formulieren vor der Cyclopropanstufe folgendes Zwitterion:



²⁵⁾ Für 17α -Brom-20-keto-Steroide haben WENDLER *et al.*²⁶⁾ diesen Mechanismus noch etwas modifiziert, um die Stereochemie der dortigen Endprodukte erklären zu können.

²⁶⁾ N. L. WENDLER, P. P. GRABER & G. G. HASEN, Chemistry & Ind. 1956, 847; Tetrahedron 3, 144 (1958).

sehr rasch. Nach dem Dünnschichtchromatogramm waren 2 neue Stoffe entstanden, die durch Chromatographie an Silicagel getrennt werden konnten. Das Hauptprodukt, das bisher nicht kristallisierte, war 2α -Brom-4,4-dimethylcholestanon-(3) (XXII). Mit Zn-Eisessig wurde das Ausgangsmaterial zurückerhalten. – Die äquatoriale α -Konfiguration des Broms war aus der hypsochromen Verschiebung der Ketobande im UV ($\Delta\lambda = -14 \mu\mu$) und der Frequenzerhöhung der C=O-Schwingung um 18 cm^{-1} im IR gegenüber dem Grundketon XXI abzuleiten¹²⁾¹³⁾. Damit in Einklang war die R.D.-Kurve (vgl. Fig. 3) mit einem positiven COTTON-Effekt. Sie verlief praktisch



Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehungen für Na-Licht in Chloroformlösung an.

gleich wie diejenige von 2α -Bromcholestanon-(3)²⁸⁾, der «Regel der axialen Halogenketone» folgend. Es ist allerdings zu bemerken, dass die 4,4-Dimethyl-3-keto-Steroide selbst ein von den unsubstituierten 3-Keto-Steroiden abweichendes Verhalten zeigen

²⁷⁾ J. L. BETON, T. G. HALSALL, E. H. R. JONES & P. C. PHILIPPS, J. chem. Soc. 1957, 753.

²⁸⁾ C. DJERASSI, J. OSIECKI, R. RINIKER & B. RINIKER, J. Amer. chem. Soc. 80, 1216 (1958).

(negativer statt positiver COTTON-Effekt²⁹⁾). Ein analoges Resultat hatten BARTON *et al.*³⁰⁾ bei der Bromierung von Lanostanon-(3) erhalten. – Das zweite Bromierungsprodukt von XXI war 2,2-Dibrom-4,4-dimethylcholestanon-(3) (XXIII). Es besass die erwarteten spektralen Eigenschaften: Im UV. eine starke bathochrome Verschiebung der Ketobande ($\Delta\lambda = +24\text{ m}\mu$), im IR. allerdings wieder eine Frequenzsteigerung der Streckschwingung von 18 cm^{-1} , bei der R.D.-Kurve (vgl. Fig. 3) jedoch den erwarteten negativen COTTON-Effekt mit stark erhöhter Amplitude. Beide Bromide liegen demnach in der Sesselform vor. Das axiale Bromid wurde nicht erhalten. Die Umsetzung des 2α -Bromketons XXII mit NaOCH_3 in trockenem Methanol (heterogenes System) bei 22° gab neben Ausgangsmaterial zwei neue Stoffe, die durch Chromatographie an Silicagel getrennt und kristallisiert werden konnten. Aus den Dünnschichtchromatogrammen war ersichtlich, dass bei der Trennung und den Kristallisationen mehrere Folgeprodukte entstanden, wovon eines ebenfalls in reiner krist. Form gefasst werden konnte. So wurden die folgenden einheitlichen Stoffe (aufgezählt nach abnehmender Eluierbarkeit) isoliert: 2α -Methoxy-4,4-dimethylcholestanon-(3) (XXVI) (6–10%); 4,4-Dimethylcholestandion-(2,3) (XXVII) (1–2%) und 2β -Methoxy-4,4-dimethylcholestanon-(3) (XXV) (30–50%). Die Konstitution dieser Verbindungen liess sich wie folgt ableiten: Die Analysenwerte von XXV und XXVI passten auf die Formel $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{O}_2$. Beide Stoffe waren oxydationsbeständig (CrO_3 und Cu^{II} -Acetat) und nicht acetylierbar. Sie enthielten eine Methoxygruppe. Demnach hätten statt Ketolen die beiden isomeren FAWORSKI-Ester vorliegen können. Dagegen sprachen aber die UV.- und IR.-Spektren sowie die R.D.-Kurven. Im IR.-Spektrum von XXVI war die C=O-Bande bei $5,84\ \mu$ erkennbar, was für ein Sechsringketon und nicht für eine Estergruppierung sprach. Das UV.-Spektrum zeigte die selektive Absorption einer gesättigten Ketogruppe, wobei die Feinstruktur mit 2 Maxima bei 308 und $317\text{ m}\mu$ bemerkenswert ist. Die bathochrome Verschiebung gegenüber XXI sprach eher für die axiale Konfiguration der Methoxygruppe³¹⁾. Die R.D.-Kurve (vgl. Fig. 4) zeigte wie 2α -Brom-4,4-dimethylcholestanon-(3) (XXII) einen positiven COTTON-Effekt, wobei aber eine starke Erhöhung der Amplitude eingetreten war. Da ferner im IR.-Spektrum die C=O-Schwingung von XXVI eine Frequenzerhöhung von 20 cm^{-1} gegenüber XXI erfahren hat, dürfte die äquatoriale α -Konfiguration der Methoxygruppe in XXVI sichergestellt sein. Im isomeren Methoxyketon XXV ist die Methoxygruppe *per exclusionem* β -ständig angeordnet. Im UV.-Spektrum war die Ketobande durch eine Verunreinigung von ca. 2% des Diketons XXVII (siehe unten) überdeckt. Im IR. war jedoch die C=O-Schwingung wie bei XXVI gegenüber dem Grundketon nach kürzeren Wellenlängen verschoben und die R.D.-Kurve (vgl. Fig. 4) von XXV zeigte, wie das Epimere XXVI, einen positiven COTTON-Effekt, jedoch wieder mit stark erhöhter Amplitude. Diese Befunde sprechen eher für eine äquatoriale CH_3O -Gruppe. Eine derartige Orientierung ist bei der β -Stellung nur möglich, wenn Ring A als Wanne vorliegt. Raummodelle zeigen, dass in der Sessel-

²⁹⁾ C. DJERASSI, D. HALPERN, V. HALPERN & B. RINIKER, J. Amer. chem. Soc. 80, 4001 (1958).

³⁰⁾ D. H. R. BARTON, D. A. LEWIS & J. F. MCGHIE, J. chem. Soc. 1957, 1907.

³¹⁾ Es ist allerdings nicht sicher, ob die spektralen Regeln der α -Haloketone und α -Hydroxy-resp. α -Acetoxy-ketone auch für die α -Methoxyketone gelten, da der Einfluss dieser Gruppe bisher nicht systematisch untersucht worden ist.

form XXXII die 2β -Methoxygruppe axial ist und dass sie durch die beiden axialen CH_3 -Gruppen an C-4 und C-10, zu denen sie in einer 1,3-Beziehung steht, sterisch stark gehindert wird. In der Wannenform XXXIII hindern die gem.

Rotationsdispersionskurven

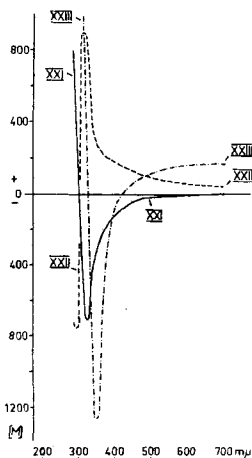


Fig. 3

Kurve XXI: 4,4-Dimethylcholestanon-(3) in Dioxan; $[\text{M}]_{322} = -706^\circ$

Kurve XXII: 2α -Brom-4,4-dimethylcholestanon-(3) in Dioxan; $[\text{M}]_{320} = +895^\circ$

Kurve XXIII: 2,2-Dibrom-4,4-dimethylcholestanon-(3) in Dioxan; $[\text{M}]_{350} = -1260^\circ$

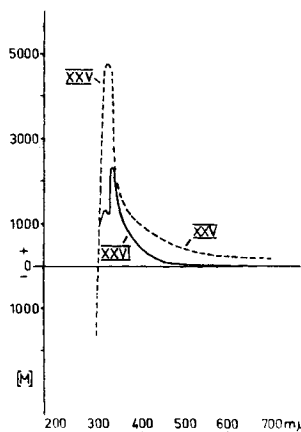
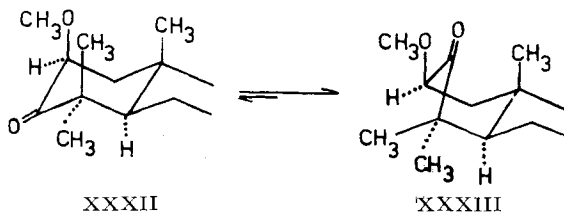


Fig. 4

Kurve XXVI: 2α -Methoxy-4,4-dimethylcholestanon-(3) in Dioxan; $[\text{M}]_{330} = +2320^\circ$; $[\text{M}]_{317} = +1508^\circ$

Kurve XXV: 2β -Methoxy-4,4-dimethylcholestanon-(3) in Dioxan; $[\text{M}]_{322} = +4750^\circ$

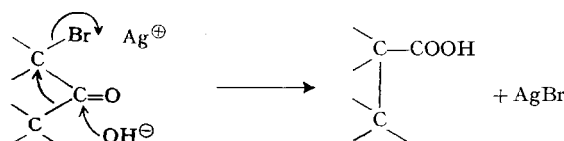


CH_3 -Gruppen von C-4 die CH_3O -Gruppe praktisch nicht mehr, und der sterische Einfluss durch die anguläre CH_3 -Gruppe an C-10 vermindert sich stark, wodurch diese Konstellation energetisch stark begünstigt wird. 2β -Methoxy-4,4-dimethylcholestanon-(3) (XXV) verhält sich gleich wie 2β -Bromlanostanon-(3) und 2β -Bromlanosten-(8)-on-(3), wo BARTON *et al.*³⁰⁾ ebenfalls eine Wannenform nachweisen konnten. – Das dritte Reaktionsprodukt XXVII, das nur in sehr geringer Menge erhalten wurde, besass saure Eigenschaften und war methoxylfrei. Der gleiche Stoff entstand auch, wenn 4,4-Dimethylcholestanon-(3) (XXI) direkt mit SeO_2 in Eisessig oxydiert wurde³²⁾,

³²⁾ Bei dieser SeO_2 -Oxydation wurde noch ein gelber Neutralstoff erhalten, dessen Konstitution noch nicht aufgeklärt werden konnte.

Das UV.-Spektrum zeigte eine Ketobande bei $190\text{ m}\mu$ und ein Maximum bei $269\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,90$), das für Diosphenole typisch ist³³). Das Diketon liegt in der Enolform XXVIII vor. Im IR.-Spektrum (KBr) waren eine HO-Bande bei $2,91\ \mu$ und ein Triplett bei $5,85$; $5,88$ und $5,96\ \mu$ sichtbar. Das aus dem Bromketon XXII erhaltene Diosphenol dürfte durch nachträgliche Oxydation des nicht isolierten und offenbar sehr oxydationsempfindlichen Ketols XXIV und seines Epimeren entstanden sein. Es ist überhaupt auffallend, dass in dieser Versuchsreihe Brom nicht wie in der vorhergehenden durch Hydroxyl sondern vorwiegend durch Methoxyl ersetzt worden ist, obwohl scheinbar unter gleichen Bedingungen gearbeitet wurde. Die Resultate der beiden Versuchsreihen sprechen, wie eingangs erwähnt, zugunsten der Gültigkeit des LOTFIELD-Mechanismus.

Es gibt nun einige Beispiele von α -Halogenketonen, in denen sich wegen der Abwesenheit eines α' -ständigen H-Atoms der Cyclopropanring nicht bilden kann und die dennoch eine Ringkontraktion eingehen³⁴)³⁵)³⁶). PRINS & SHOPPEE³⁵) sowie COPE & GRAHAM¹⁹) haben diese durch Basen hervorgerufenen Reaktionen als Pina-kolin-Umlagerung gedeutet, und die letztgenannten Autoren haben im Falle der Beteiligung von Ag-Ionen einen «Push-Pull-Mechanismus» nach SWAIN in folgender Art angenommen:



Um zu prüfen, ob Ag^\oplus auch bei 2α -Bromcholestanon-(1) (V) evtl. eine derartige Umlagerung herbeiführen könnte, wurde in einem Vorversuch das leichter zugängliche 2α -Bromcholestanon-(3) mit AgNO_3 in Dioxan-Wasser bzw. tert.-Butanol-Wasser behandelt. Da aber unter verschiedenen Bedingungen keinerlei Reaktion eintrat, wurden keine weiteren Versuche in dieser Richtung unternommen. Immerhin zeigt das negative Resultat, dass weder 2α -Bromcholestanon-(3) noch 2α -Bromcholestanon-(1) diesem Reaktionsmechanismus folgen.

Für die Herstellung von 1-Keto-A-nor-cholestan (XV) musste deshalb ein anderer Weg beschritten werden. Am einfachsten schien die Pyrolyse des Anhydrids der 1,2-seco-Cholestan-1,2-disäure (XIII) zu sein, die am bequemsten durch CrO_3 -Oxydation des 1,2-Ketols XI erhältlich war. In Anlehnung an die klassische Vorschrift von WINDAUS & DALMER¹)²) wurde die Dicarbonsäure XIII zuerst mit Acetanhydrid

³³) L. DORFMAN, Chem. Reviews 53, 47 (1953).

³⁴) B. TSCHOUBAR & O. SACKUR, C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. 208, 1020 (1939), beobachteten bei α -Chlorcyclohexyl-phenylketon 8% Umlagerung; vgl. auch C. L. STEVENS & E. FARKAS, J. Amer. chem. Soc. 74, 5352 (1952).

³⁵) D. A. PRINS & C. W. SHOPPEE, J. chem. Soc. 1946, 494, erhielten aus 3β -Acetoxy-17 β -brom-5 α -androstanon-(17a) 3% 3β -Acetoxy-5 α -ätiansäure-methylester.

³⁶) COPE & GRAHAM¹⁹) isolierten bei der Behandlung von 1-Brom-bicyclo[3,1,1]nonan-(9) mit Base oder AgNO_3 34% resp. 71% 1-Carbäthoxy-bicyclo[3,3,0]octan; beim Umsatz von α -Bromisobutyrophenon mit AgNO_3 erhielten sie 40% α, α -Dimethyl- α -phenyl-essigsäure. E. E. SMISSMAN & G. HITE, J. Amer. chem. Soc. 81, 1201 (1959), fanden bei 1-Methyl-4-chlor-4-benzoyl-piperidin 25% Umlagerung zu 1-Methyl-4-phenyl-4-carboxy-piperidin und 64% Substitution zu 1-Methyl-4-hydroxy-4-benzoyl-piperidin.

erhitzt und das gebildete krist. Anhydrid ohne weitere Reinigung bei 230–250° längere Zeit pyrolysiert. Nach Destillation im Hochvakuum und weiterer Reinigung an Al_2O_3 wurde das gesuchte 1-Keto-A-nor-cholestan (XV) in Nadeln vom Smp. 74–76° gewonnen. Die Ausbeute an Pyroketon XV war sehr schlecht, denn das Anhydrid erwies sich als sehr stabil, was durch die tert. Natur der einen ursprünglichen Carboxylgruppe bedingt sein dürfte. Das Keton XV zeigte im IR. sowohl in Lösung (CH_2Cl_2) wie in fester Phase (KBr) eine typische Fünfringketonbande bei 5,78–5,79 μ sowie bei 7,09 μ die charakteristische C-H-Schwingung der $-\text{CH}_2-\text{CO}$ -Gruppierung von Fünfringketonen (vgl. Fig. 5). Im UV.-Spektrum war weder in Äthanol noch in Cyclohexan ein ausgesprochenes Maximum zu erkennen; es trat lediglich eine Schulter bei 270–300 $m\mu$ auf. Im kurzwelligen Bereich war jedoch eine scharfe Absorptionsbande bei 193 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,18$) (vgl. Fig. 6) vorhanden. Die R.D.-Kurve (vgl. Fig. 7) zeigte im Gegensatz zu Cholestanon-(1) (V) einen normalen Verlauf mit negativem COTTON-Effekt; sie entsprach der Kurve von (-)-trans-8-Methylhydrindanon-(1) (vgl. Tab. 3). In Methanol-HCl veränderte sie sich nicht; es trat somit keine Hemiketalbildung ein³⁷. Auch 17-Ketone bilden nach DJERASSI³⁷) praktisch keine Hemiketale³⁸). Auch Cholestanon-(1) (V), das entsprechende Sechsringketon, und 4,4-Dimethylcholestanon-(3) (XXI) zeigten keine Hemiketalbildung, was auf eine starke sterische Hinderung schliessen lässt. Sie verhielten sich gleich wie (+)-trans-9-Methyldecalon-(1)³⁷). Im Gegensatz zu Cholestanon-(1) (V) fiel bei A-nor-Cholestanon-(1) (XV) die ZIMMER-

Tabelle 3. Eigenschaften der A-nor-Ketosteroide und verwandter Verbindungen

Verbindung	R.D.-Kurve		Hemiketalbildung	Farbreaktion nach ZIMMERMANN ³⁹)	
	Lösungsmittel	Gipfel			
		λ_{max}	[M]		
A-nor-Cholestanon-(1) (XV)	Methanol	324	-2082°	0%	positiv (violett)
	Methanol-HCl	324	-2082°		
A-nor-Cholestanon-(2)	Methanol	314	+10500°	42%	positiv (violett)
	Methanol-HCl	314	+6125°		
A-nor-Koprostanon-(3)	Methanol	314	+11900°	31%	positiv (violett)
	Methanol-HCl	314	+8320°		
A-nor-Cholestanon-(3) ⁴⁰)	?	307,5	-2560° ⁴⁰)	?	?
Cholestanon-(1) (V)	Methanol	anormal		0%	negativ
	Methanol-HCl	unverändert			
4,4-Dimethylcholestanon-(3) (XXI)	Methanol	320	-794°	30%	positiv (violett)
	Methanol-HCl	320	-558°		
5 α -Androstanon-(17)	Methanol	312,5	+2698° ³⁷)	1%	?
	Methanol-HCl	312,5	+2660° ³⁷)		
(-)-trans-8-Methylhydrindanon-(1) .	Dioxan	322,5	-3110° ⁴¹)	?	?

³⁷) Zur Methodik vgl. C. DJERASSI, L. A. MITSCHER & B. J. MITSCHER, J. Amer. chem. Soc. 81, 947 (1959).

³⁸) Die Hemiketalbildung von (-)-trans-8-Methylhydrindanon-(1) ist nicht untersucht worden.

³⁹) W. ZIMMERMANN, Z. physiol. Chem. 233, 257 (1935); 245, 47 (1936).

⁴⁰) J.-F. BIELLMANN & G. OURISSON, Bull. Soc. chim. France 1960, 348.

⁴¹) C. DJERASSI, R. RINIKER & B. RINIKER, J. Amer. chem. Soc. 78, 6362 (1956).

MANN-Reaktion *positiv* aus. Die 1-Ketogruppe in der A-nor-Reihe verhält sich somit *normal*, d. h. sie wird durch das 11 α -H-Atom nicht beeinflusst.

Zum Vergleich führten wir noch einige Messungen an A-nor-Cholestanon-(2) und A-nor-Koprostanon-(3)⁴²⁾ durch. Beide Stoffe wurden durch Pyrolyse der Anhydride der 2,3-seco-Cholestan-2,3-disäure bzw. der 3,4-seco-Koprostan-3,4-disäure

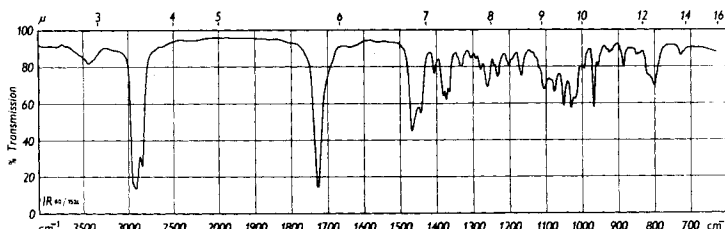


Fig. 5. IR.-Spektrum von A-nor-Cholestanon-(1) (XV), gepresst in KBr

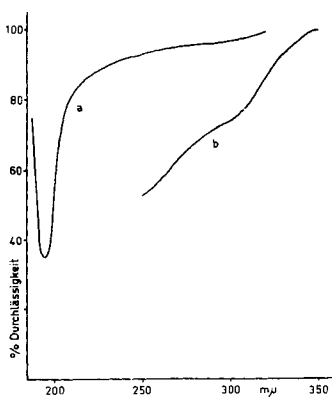


Fig. 6. UV.-Spektrum von A-nor-Cholestanon-(1) (XV) in Cyclohexan

Kurve a: $\lambda_{\max} = 192 \text{ m}\mu$; $T = 35\%$ (Schichtdicke 1 mm) entspr. $\log \epsilon = 3,18$

Kurve b: Schulter bei ca. $300 \text{ m}\mu$; $T = 74\%$ (Schichtdicke 1 cm) entspr. $\log \epsilon = \text{ca. } 1,63$

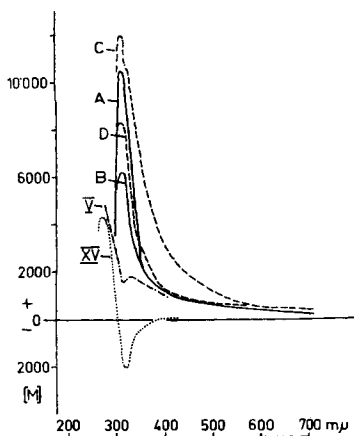


Fig. 7. Rotationsdispersionskurven

- Kurve V: Cholestanon-(1) in Methanol; $[M]_{332} = +1744^\circ$; in Methanol-HCl gleich
- Kurve XV: A-nor-cholestanon-(1) in Methanol; $[M]_{324} = -2082^\circ$; $[M]_{278} = +3990^\circ$; in Methanol-HCl gleich
- Kurve A: A-nor-Cholestanon-(2) in Methanol; $[M]_{314} = +10500^\circ$
- Kurve B: A-nor-Cholestanon-(2) in Methanol-HCl; $[M]_{314} = +6125^\circ$
- Kurve C: A-nor-Koprostanon-(3) in Methanol; $[M]_{314} = +11900^\circ$
- Kurve D: A-nor-Koprostanon-(3) in Methanol-HCl; $[M]_{314} = +8320^\circ$

⁴²⁾ Geeigneter wäre A-nor-Cholestanon-(3) gewesen, doch ist dieses Keton erst kürzlich von BIELLMANN & OURISSON⁴⁰⁾ zum ersten Male bereitet worden. Es isomerisiert sehr leicht zum A-nor-Koprostanon-(3).

in bekannter Weise hergestellt, wobei das 2-Keton in sehr hoher, das 3-Keton jedoch in sehr schlechter Ausbeute erhalten wurde. Bei einem Versuch, in analoger Weise aus 4,4-Dimethylcholestanon-(3) (XXI) das noch unbekannte 3,3-Dimethyl-A-norcholestanon-(2) über die Disäure XXIX zu gewinnen, liess sich das Anhydrid XXXII bei 230–250° überhaupt nicht pyrolysieren. Die Stabilität dieser Anhydride scheint weniger von ihrer Ringgrösse als vom Substitutionsgrad der Carbonylgruppen abzuhängen. – Die IR.-Spektren der beiden isomeren A-nor-Ketone wiesen die erwarteten Merkmale auf (vgl. Tab. 2), und die UV.-Spektren zeigten wie A-nor-Cholestanon-(1) (XV) nur im kurzwelligen Gebiet ein ausgesprochenes Maximum. Das Fehlen einer ausgeprägten Ketobande im 290 m μ -Gebiet scheint für diese Reihe typisch zu sein⁴³). Die R.D.-Kurven, bei denen die grossen Amplituden auffielen, die Hemiketalbildung und die positive ZIMMERMANN-Reaktion (vgl. Tab. 3), entsprechen den Erwartungen.

Experimenteller Teil⁴⁴)

Allgemeines. – Alle Smp. sind korrigiert. Substanzproben zur Messung der optischen Drehung, der UV.- und IR.-Spektren wurden 1 Std. bei 0,02 Torr und 30–70° und zur Analyse bei 0,02 Torr und der angegebenen Zeit und Temperatur getrocknet.

Die Mikroanalysen verdanken wir dem Mikroanalytischen Laboratorium der SANDOZ A.G. (Dr. W. SCHÖNIGER). Die IR.-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-IR.-Zweistrahlspektrophotometer, Modell 21, mit NaCl-Optik, und die UV.-Spektren mit einem BECKMAN-Spektrophotometer, Modell DK 2, in der Spektralanalytischen Abteilung der SANDOZ A.G. (Dr. H. G. LEEMANN und Dr. M. KOHLER) aufgenommen. Die UV.-Spektren im kurzwelligen Gebiet wurden im Spektrollabor der Organisch-chemischen Anstalt aufgenommen (die angegebenen Werte sind für Streulicht korrigiert). Zur Messtechnik vgl. STICH *et al.*⁴⁵). Die R.D.-Kurven wurden von Dr. TH. BÜRER (ETH) mit einem selbstregistrierenden Spektralanalysegerät⁴⁶) bestimmt. Die Dünnschichtchromatogramme (DC) wurden mit Silicagelplatten nach STAHL⁴⁷) durchgeführt. Die Flecken wurden mit Jod (Kammer mit J₂-Atmosphäre) sichtbar gemacht. Die Säulenchromatographie erfolgte nach der Durchlaufmethode⁴⁸).

A. 1-Ketocholestan-Reihe

Bromierung von Cholestanon-(1) (V). Zu einer Lösung von 350 mg V vom Smp. 84–89° in 14 ml Eisessig und 0,015 ml 33-proz. HBr-Eisessig wurde unter Rühren bei 22° 1,0 ml 0,995 M Br₂-Lösung in Eisessig (entspr. 1,1 Mol Br₂) getropft. Die orange Farbe verschwand nie. Nach 16-stdg. Stehen wurde mit Wasser versetzt, worauf Kristallisation eintrat. Die isolierten Kristalle (ca. 450 mg) zeigten im DC (System Petroläther-Benzol-(9:1)) 3 Flecken mit den Rf-Werten 0,82; 0,60 und 0,36; sie wurden an 18 g Silicagel chromatographiert.

Die Fraktionen 1–8 (eluiert mit Pe und Pe-Be-(99:1)) gaben Spuren amorphes Material.

Die Fraktionen 8–12 (94 mg, eluiert mit Pe-Be-(99:1)) gaben aus Petroläther 89 mg Kristalle vom Smp. 159–167°. Nach Umkristallisieren aus Äther-Methanol 2,2-Dibromcholestanon-(1) (VII) in farblosen Nadeln vom Smp. 162–165°. $[\alpha]_D^{20} = +17^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,407$ in Chloroform). Rf-Wert im DC: 0,82. Zur Analyse 5 Std. bei 80° getrocknet.

C₂₇H₄₄OBr₂ (545,46) Ber. C 59,5 H 8,3 Br 29,3% Gef. C 59,7 H 8,1 Br 29,1%

⁴³) Nach DORFMAN³³) zeigen z. B. die 17-Ketosteroide ein deutliches Maximum bei 293–294 m μ ($\epsilon = 43$ –48). Auch die 1-Ketosteroide besitzen in diesem Gebiet deutliche Absorptionsmaxima.

⁴⁴) Bei der Durchführung der Versuche waren die Herren W. ZÜRCHER und O. ZÜGER in geschickter und gewissenhafter Weise behilflich.

⁴⁵) K. STICH, G. ROTZLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **42**, 1480 (1959).

⁴⁶) TH. BÜRER, M. KOHLER & H. H. GÜNTARD, *Helv.* **41**, 2261 (1958).

⁴⁷) E. STAHL, *Pharmazie* **11**, 633 (1956); *Chemiker-Ztg.* **82**, 323 (1958); *Parfümerie & Kosmetik* **39**, 564 (1958).

⁴⁸) T. REICHSTEIN & C. W. SHOPPEE, *Discuss. Farad. Soc. Nr. 7*, 305 (1949).

Die Fraktionen 13–17 (19 mg, eluiert mit Pe-Be-(98:2)) gaben aus Äther-Methanol 15 mg Kristalle vom Smp. 120–122°. Nach Umkristallisieren aus Äther-Methanol *2β-Bromchanoolesn-(1) (VI)* in farblosen Nadeln vom Smp. 121–122°. $[\alpha]_D^{20} = -48^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,210$ in Chloroform), Rf-Wert im DC: 0,60. Zur Analyse 3 Std. bei 80° getrocknet.

$C_{27}H_{45}OBr$ (465,54) Ber. Br 17,2% Gef. Br 17,5%

Die Fraktionen 18 und 19 (eluiert mit Pe-Be-(98:2)) gaben 6 mg amorphes Gemisch.

Die Fraktionen 20–28 (195 mg, eluiert mit Pe-Be-(97:3)) gaben aus Äther-Methanol 161 mg Kristalle vom Smp. 154–156°. Nach Umkristallisieren aus Äther-Methanol oder Chloroform-Äthanol *2α-Bromcholestanon-(1) (IX)* in farblosen Nadeln vom Smp. 157–158°. $[\alpha]_D^{26} = +89^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,352$ in Chloroform). Rf-Werte im DC: 0,36. Zur Analyse 12 Std. bei 70° getrocknet.

$C_{27}H_{45}OBr$ (465,54) Ber. C 69,7 H 9,7 Br 17,2% Gef. C 69,8 H 9,6 Br 16,9%

Bromierung von Cholestanon-(3). Zu einer Lösung von 300 mg Cholestanon-(3) vom Smp. 127–129° in 12 ml Eisessig und 0,01 ml 33-proz. HBr-Eisessig wurde unter Rühren 0,78 ml 0,995 M Br_2 -Lösung in Eisessig (entspr. 1,1 Mol Br_2) getropft. Es trat sofort vollständige Entfärbung und Kristallisation ein. Nach Zugabe von Wasser wurde abgenutscht. Es resultierten 356 mg *2α-Bromcholestanon-(3)* vom Doppel-Smp. 140–150°/158–163°. Nach DC einheitlich.

Behandlung von 2α-Bromcholestanon-(1) (IX) mit HBr-Eisessig. Eine Lösung von 15 mg IX vom Smp. 157–158° wurde mit 3 ml 0,3-proz. HBr-Eisessig 2 Std. bei 22° stehen gelassen. Hierauf wurde mit Wasser versetzt. Es resultierten 13,5 mg Nadeln vom Smp. 153–156°. Misch-Smp. mit IX und DC waren gleich.

*Behandlung von 2α-Bromcholestanon-(1) (IX) mit Zn-Eisessig*⁴⁹⁾. Eine Lösung von 100 mg IX vom Smp. 157–158° in 10 ml Eisessig wurde mit 200 mg Zn-Staub 30 Min. bei 22° geschüttelt. Nach Filtrieren und Eindampfen des Filtrats ergab das übliche Aufarbeiten mit Äther 87 mg Rohprodukt, das aus Äther-Methanol 76 mg *Cholestanon-(1) (V)* vom Smp. 86–88° lieferte. Misch-Smp. mit authent. V war gleich.

*Behandlung von 2α-Bromcholestanon-(1) (IX) mit Collidin*⁴⁹⁾. 150 mg IX vom Smp. 157–158° wurden mit 2 ml reinstem Collidin 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen ergab das übliche Aufarbeiten 103 mg Rohprodukt, das aus Methanol 63 mg *Cholesten-(2)-on-(1) (X)* in Nadeln vom Smp. 73–75° lieferte. Der Misch-Smp. mit authent. X war gleich.

Behandlung von 2α-Bromcholestanon-(1) (IX) mit KOH. – 1. *In Äther*. Eine Lösung von 100 mg IX vom Smp. 151–157° in 10 ml trockenem Äther wurde mit 100 mg pulverisiertem KOH 2 Std. unter Rückfluss und Rühren im N_2 -Strom gekocht. Hierauf wurde mit 1 ml Eisessig versetzt, das ausgefällte Kaliumacetat abfiltriert, das Filtrat mit verd. HCl versetzt (kongosaure Reaktion) und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser, mehrmals mit 2 N Na_2CO_3 und Wasser gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Ätherauszüge gaben nach Eindampfen 98 mg neutrales Rohprodukt. Im DC 1 Fleck, identisch mit IX. Aus Äther-Methanol wurde *2α-Bromcholestanon-(1) (IX)* in farblosen Nadeln vom Smp. 150–152° erhalten.

2. *In Äthanol-Wasser*. 80 mg IX vom Smp. 150–152° wurden mit 6 ml Äthanol und 2 ml 1 N wässriger KOH 2 Std. im N_2 -Strom unter Rückfluss gekocht. Die farblose Lösung wurde hierauf mit 50 ml Wasser verdünnt, mit konz. HCl bis zur gerade kongosauren Reaktion versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Das weitere wie oben beschriebene Aufarbeiten ergab 73 mg neutrales Rohprodukt. Das DC zeigte 3–4 Flecken (kein IX). Das Rohprodukt wurde an 4 g Silicagel chromatographiert.

Die Fraktionen 1–3 (18 mg, eluiert mit Be) gaben aus Äther-Methanol 6 mg Kristalle vom Smp. 88–93°. Nicht weiter untersucht.

Die Fraktionen 4–11 (37 mg, eluiert mit Be) gaben aus Äther-Methanol 25 mg *2α-Hydroxycholestanon-(1) (XI)* in Blättchen vom Smp. 96–108°. Nach DC mit weiter unten beschriebenem Material identisch.

Die Fraktionen 12 und 13 (12 mg, eluiert mit Ae) gaben aus Äther-Methanol 9 mg *2β-Hydroxycholestanon-(1) (VIII)* vom Smp. 139–142°. $[\alpha]_D^{21} = +41^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,721$ in Chloroform)⁵⁰⁾.

¹⁾ *Behandlung von 2α-Bromcholestanon-(1) (IX) mit Natriummethylat resp. Natriumäthylat*. – 1. *Versuch*: 190 mg trockenes IX vom Smp. 157–158° wurden mit einer Lösung von 150 mg Na

⁴⁹⁾ Dieser Versuch wurde von Herrn R. ALBRECHT durchgeführt.

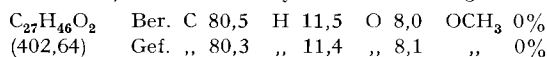
⁵⁰⁾ Für eine Analyse reichte das Material nicht aus.

in 10 ml abs. Methanol 23 Std. bei 22° in O₂-freier N₂-Atmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss gerührt. Nicht alles Material ging dabei in Lösung. Hierauf wurde bei 0° mit Eisessig bis zur schwach sauren Reaktion versetzt, mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Die 3mal mit 2N Na₂CO₃ und Wasser gewaschenen Ätherauszüge gaben nach Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen 201 mg neutrales Rohprodukt, das an 10 g Silicagel chromatographiert wurde.

Die Fraktionen 1–4 (121 mg, eluiert mit Pe-Be (95:5)) gaben aus Äther-Methanol 102 mg 2 α -Bromcholestanon-(1) (IX) vom Smp. 151–157°. Rf-Wert im DC (System Benzol): 0,80.

Die Fraktionen 5–8 (eluiert mit Pe-Be-(95:5) und Be) gaben 7 mg amorphes Gemisch. Nicht weiter untersucht.

Die Fraktionen 9 und 10 (66 mg, eluiert mit Be) gaben aus Äther-Methanol 32 mg Kristalle vom Smp. 106–109°. Nach Umkristallisieren aus Äther-Methanol 2 α -Hydroxycholestanon-(1) (IX) in farblosen Nadeln vom Smp. 104–106°. $[\alpha]_D^{20} = +104^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,348$ in Chloroform). Rf-Wert im DC (System Benzol): 0,16. Zur Analyse 5 Std. bei 80° getrocknet.



2. Versuch: 306 mg IX vom Smp. 151–157° wurden mit einer Lösung von 230 mg Na in 15 ml abs. Methanol und 5 ml Äther 24 Std. bei 22° in O₂-freier N₂-Atmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss gerührt. Die trübe Lösung wurde wie im 1. Versuch aufgearbeitet und das Rohprodukt (288 mg) an 15 g Silicagel chromatographiert.

Die Fraktionen 1–15 (90 mg, eluiert mit Pe-Be-(3:1)) gaben aus Äther-Methanol 66 mg Cholestanon-(1) (V) vom Smp. 83–85°. Rf-Wert im DC (System Benzol): 0,54.

Die Fraktionen 16–32 (123 mg, eluiert mit Be) gaben aus Äther-Methanol 91 mg 2 α -Hydroxycholestanon-(1) (XI) vom Smp. 103–104°. Rf-Wert siehe 1. Versuch.

3. Versuch⁴⁹: 400 mg IX vom Smp. 157–158° wurden mit einer Lösung von 310 mg Na in abs. Äthanol 20 Std. bei 20° in N₂-Atmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss gerührt. Hierauf wurden 3 ml Wasser zugegeben und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen wurde der Rückstand in 60 ml Wasser und 50 ml Benzol aufgenommen, die Benzollösung abgetrennt und mehrmals mit Wasser gewaschen. Die wässrigen Lösungen wurden vereinigt, mit HCl auf pH 2 gebracht und mit Äther ausgeschüttelt. Nach Waschen mit wenig Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen resultierten 315 mg saures Rohprodukt. Aus Äther-Pentan 77 mg Kristalle vom Smp. 174–177°. Nach Umkristallisieren aus Chloroform-Pentan oder Äther-Pentan, 1,2-seco-Cholestan-1,2-disäure (XIII) in farblosen Nadeln vom Smp. 179–181°; $[\alpha]_D^{25} = -14^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,938$ in Chloroform).

Dimethylester XIV⁴⁹: 55 mg Säure XIII vom Smp. 179–181° wurden mit 10 ml einer Lösung von Diazomethan in Äther 15 Min. bei 22° stehen gelassen. Übliches Aufarbeiten ergab 57 mg neutrales Rohprodukt, das an 2 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Petroläther-Benzol-(1:3) und Benzol eluierten Fraktionen lieferten aus Äther-Methanol 29 mg Kristalle vom Smp. 58–60°. Nach Umkristallisieren aus Äther-Methanol 1,2-seco-Cholestan-1,2-disäure-dimethylester (XIV) in farblosen Prismen vom Smp. 60–61°. $[\alpha]_D^{26} = -6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,284$ in Chloroform). Zur Analyse bei 0,02 Torr geschmolzen.

C₂₉H₅₀O₄ (462,69) Ber. C 75,3 H 10,9 OCH₃ 13,4% Gef. C 75,5 H 10,7 OCH₃ 12,6%

Die amorphen Mutterlaugenrückstände der Säure XIII wurden ebenfalls methyliert und das neutrale Rohprodukt (235 mg) an Al₂O₃ chromatographiert; doch konnte kein krist. Produkt isoliert werden.

CrO₃-Oxydation von 2 α -Hydroxycholestanon-(1) (XI). Eine Lösung von 94 mg XI vom Smp. 102–104° in 8 ml Eisessig und 2 ml Benzol wurde mit 2,08 ml 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung versetzt und 16 Std. bei 22° stehen gelassen. Es war kein freies CrO₃ mehr nachweisbar. Es wurde noch 1 ml 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung zugegeben und 1 Std. bei 22° stehen gelassen, worauf noch freies CrO₃ vorhanden war. Nach Zugabe von einigen Tropfen Methanol und Stehen während 15 Min. wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Chloroform-Äther-(1:3) aufgenommen, einmal mit 2N H₂SO₄, 3mal mit 2N Na₂CO₃ und 2mal mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Es resultierten 17 mg neutrale Anteile. Die Na₂CO₃-Lösung und Waschwasser wurden vereinigt, bei 0° mit conc. HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt und 3mal mit Äther ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten

Ätherlösungen gaben nach Eindampfen 65 mg saures Rohprodukt, das aus Äther-Pentan 55 mg *1,2-seco-Cholestan-1,2-disäure* (XIII) vom Smp. 167–176° lieferte.

Pyrolyse der 1,2-seco-Cholestan-1,2-disäure (XIII). 55 mg Säure XIII vom Smp. 167–176° wurden mit 3 ml Acetanhydrid 1,5 Std. unter Rückfluss gekocht, hierauf das Acetanhydrid vollständig abdestilliert, der Rückstand mit Äther in einen Molekularkolben gespült und, nach Abdampfen des Äthers, 20 Min. bei 0,02 Torr. auf 220–240° erhitzt. Es resultierten 45 mg gelblich gefärbtes öliges Destillat. Aus Äther-Pentan kristallisierten 37 mg Nadeln vom Smp. 98–111° (rohes *Anhydrid* der Secosäure XIII), die aber direkt weiterpyrolysiert wurden. In einem weiteren Ansatz wurden 38 mg rohe Säure XIII genau gleich behandelt und 29 mg Destillat erhalten. Die beiden Destillate wurden vereinigt (74 mg) und an Al_2O_3 chromatographiert.

Die Fraktionen 1–10 (eluiert mit Petroläther, Petroläther-Benzol-Gemischen und Benzol) gaben 2 mg amorphes Material.

Die Fraktionen 11–18 (eluiert mit Be-Ae-(99:1) und (98:2)) gaben 12,5 mg farbloses Öl, das beim Befechten mit Pentan vollständig durchkristallisierte. Aus Pentan *A-nor-Cholestanon-(1)* (XV) in farblosen Nadeln vom Smp. 74–76°. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +11^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,842$ in Chloroform). Zur Analyse im Hochvakuum kurz geschmolzen.

$\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}$ (372,61) Ber. C 83,8 H 11,9% Gef. C 83,4 H 11,7%

Die weiteren Fraktionen ergaben nur Spuren amorphes Material. Das Al_2O_3 wurde deshalb mit 2N HCl und Chloroform geschüttelt, filtriert und die Chloroformschicht abgetrennt. Nach Waschen mit wenig Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen resultierten 39 mg saures Rohprodukt, das nochmals mit Acetanhydrid behandelt, pyrolysiert und chromatographiert wurde. Es resultierten noch 4,5 mg krist. *A-nor-Cholestanon-(1)* (XV).

Behandlung von 2 α -Bromcholestanon-(3) mit AgNO₃. -- 1. In Dioxan-Wasser. Eine Lösung von 100 mg 2 α -Bromcholestanon-(3) vom Doppel-Smp. 140–150°/158–163° in 4 ml Dioxan und 0,2 ml Wasser wurde mit einer Lösung von 36,4 mg AgNO₃ (entspr. 1 Mol) in 0,8 ml Dioxan und 0,2 ml Wasser versetzt. Es trat keine Fällung ein. Nach Zugabe von 1 ml Äthanol wurde 26 Std. bei 22° stehen gelassen. Keine AgBr-Fällung. Hierauf wurde mit Wasser versetzt, das ausgefallene Material abgenutscht, in Äther gelöst, durch eine Schicht von Kieselgur filtriert und eingedampft. Er resultierten 99 mg Rohprodukt, das aus Äther-Methanol 91 mg 2 α -Bromcholestanon-(3) vom Smp. 145–157° lieferte.

2. *In tert.-Butanol-Wasser.* 100 mg 2 α -Bromcholestanon-(3) vom Doppel-Smp. 140–150°/158–163° wurden bei 30° in 5 ml tert.-Butanol gelöst und mit 36,5 mg AgNO₃ (entspr. 1 Mol) versetzt. Nach Zugabe von 0,5 ml Wasser wurde 1 Std. bei 60° stehengelassen. Es trat keine Fällung ein. Hierauf wurde mit Wasser versetzt, das ausgefallene Material abgenutscht, mit viel Wasser gewaschen, in Äther aufgenommen, filtriert und eingedampft. Es resultierten 103 mg Rohprodukt, das aus Äther-Methanol 81 mg 2 α -Bromcholestanon-(3) vom Smp. 161–164° ergab.

B. 3-Keto-4,4-dimethylcholestan-Reihe

Bromierung von 4,4-Dimethylcholestanon-(3) (XXI). Zu einer Lösung von 680 mg XXI vom Smp. 100–101° in 30 ml Eisessig und 0,02 ml 33-proz. HBr-Eisessig wurden unter Rühren bei 22° innert 4 Std. 1,8 ml 0,995M Br₂-Lösung in Eisessig (entspr. 1,1 Mol Br₂) getropft. Es trat vollständige Entfärbung ein. Hierauf wurde die Reaktionslösung in Wasser gegossen, der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in Methylenchlorid gelöst. Die über Na_2SO_4 getrocknete Lösung gab nach Eindampfen 734 mg Rohprodukt, das im DC (System Benzol) 2 Flecken zeigte. Es wurde an 40 g Silicagel chromatographiert.

Die Fraktionen 1–4 (57 mg, eluiert mit Pe-Be-(9:1) und (4:1)) gaben aus Äther-Methanol 53 mg 2,2-Dibrom-4,4-dimethylcholestanon-(3) (XXIII) in farblosen Prismen vom Smp. 93–93,5°. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +14^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,720$ in Chloroform). Rf-Wert im DC (System Benzol): 0,80. Zur Analyse 14 Std. bei 60° getrocknet.

$\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{OBr}_2$ (572,50) Ber. C 60,9 H 8,5 Br 27,9% Gef. C 61,0 H 8,4 Br 27,4%

Fraktion 5 war uneinheitlich.

Die Fraktionen 6–10 (eluiert mit Pe-Be-(4:1)) ergaben 667 mg amorphes 2 α -Brom-4,4-dimethylcholestanon-(3) (XXII), das auch nach nochmaliger Chromatographie an Silicagel bisher nicht kristallisierte. $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +12^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,850$ in Chloroform). Rf-Wert im DC (System Benzol): 0,54. Zur Analyse 14 Std. bei 30° getrocknet.

$\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{OBr}$ (493,60) Ber. Br 16,2% Gef. Br 16,2%

Behandlung von 2 α -Brom-4,4-dimethylcholestanon-(3) (XXII) mit Zn-Eisessig. Eine Lösung von 6 mg amorphem XXII in 0,5 ml Eisessig und 0,5 ml Äther wurde mit 20 mg Zn-Staub 2 Std. bei 22° geschüttelt. Nach Filtrieren und Eindampfen des Filtrats ergab das übliche Aufarbeiten 4 mg Rohprodukt, das im DC neben einem schwachen Fleck von XXII einen starken Fleck zeigte, der 4,4-Dimethylcholestanon-(3) (XXI) entsprach.

Behandlung von 2 α -Brom-4,4-dimethylcholestanon-(3) (XXII) mit Natriummethylat. 306 mg amorphes XXII (getrocknet durch 3maliges Abdampfen mit Benzol) wurden mit einer Lösung von 150 mg Na in 25 ml abs. Methanol 24 Std. bei 22° in O₂-freier N₂-Atmosphäre gerührt. Das Material löste sich nur in geringem Masse. Hierauf wurde bei 0° mit Eisessig bis zur schwach sauren Reaktion versetzt, mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit 2N Na₂CO₃ und Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Ätherauszüge gaben nach Eindampfen 282 mg neutrales Rohprodukt, das im DC (System Benzol) 3 Flecken zeigte. Es wurde an 15 g Silicagel chromatographiert.

Die Fraktionen 1–4 (eluiert mit Pe-Be-(1:1)) gaben 34 mg amorphes 2 α -Brom-4,4-dimethylcholestanon-(3) (XXII). Im DC 1 Fleck.

Die Fraktionen 5–7 (eluiert mit Pe-Be-(1:1)) gaben 12 mg Gemisch von XXII und XXVI.

Die Fraktionen 8–11 (26 mg, eluiert Pe-Be-(1:1)) gaben aus Äther-Methanol 15 mg 2 α -Methoxy-4,4-dimethylcholestanon-(3) (XXVI) vom Smp. 125–126°.

Die Fraktionen 12–14 (eluiert mit Pe-Be-(1:1)) gaben 11 mg Gemisch von XXVI und XXVII.

Die Fraktionen 15–25 (8 mg, eluiert mit Pe-Be-(1:1)) gaben aus Äther-Methanol 2 mg 4,4-Dimethylcholestandion-(2,3) (XXVII) in farblosen Blättchen vom Smp. 152–159°. Rf-Wert im DC (System Benzol): 0,28; (System Benzol-Chloroform-(1:1)): 0,45.

Fraktion 26 (eluiert mit Be) gab 2 mg amorphes Material.

Die Fraktionen 27–52 (159 mg, eluiert mit Be und Be-Chf-(9:1)) gaben nach nochmaliger chromatographischer Reinigung an Silicagel aus Äther-Methanol 77 mg 2 β -Methoxy-4,4-dimethylcholestanon-(3) (XXV) vom Smp. 128–130°.

Charakterisierung der Produkte. – 1. 2 α -Methoxy-4,4-dimethylcholestanon-(3) (XXVI). Aus Äther-Methanol farblose Blättchen vom Smp. 125–126°. $[\alpha]_D^{25} = +15^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,530$ in Chloroform). Rf-Wert im DC (System Benzol): 0,37. Mit Triphenyltetrazoliumchlorid auch nach Erwärmen keine Färbung. Zur Analyse 14 Std. bei 100° getrocknet.

C₃₀H₅₂O₂ (444,72) Ber. C 81,0 H 11,8 OCH₃ 7,0% Gef. C 81,3 H 11,4 OCH₃ 6,9%

Oxydationsversuch mit CrO₃. Eine Lösung von 9 mg XXVI vom Smp. 125–126° in 0,2 ml Benzol und 0,4 ml Eisessig wurde mit 0,27 ml 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung versetzt und 14 Std. bei 22° stehen gelassen. Nach Zugabe von 0,2 ml Äthanol und weiterem 4stdg. Stehen wurde wie üblich aufgearbeitet. Es resultierten 7 mg neutrales Rohprodukt, das aus Äther-Methanol 6 mg Kristalle vom Smp. 124–126° lieferte. Misch-Smp. mit XXVI war gleich, ebenso die Laufstrecken im DC.

2. 2 β -Methoxy-4,4-dimethylcholestanon-(3) (XXV). Aus Äther-Methanol farblose Prismen vom Smp. 128–130°. $[\alpha]_D^{25} = +70^\circ + 3^\circ$ ($c = 0,720$ in Chloroform). Rf-Wert im DC (System Benzol): 0,10. Zur Analyse 14 Std. bei 80° getrocknet.

C₃₀H₅₂O₂ Ber. C 81,0 H 11,8 O 7,2 COH₃ 7,0%
(444,72) Gef. „ 80,7 „ 11,6 „ 7,1 „ 5,9%

Acetylierungsversuch. 14 mg XXV vom Smp. 128–130° wurden mit 0,4 ml Pyridin und 0,2 ml Acetanhydrid 2,5 Tage bei 22° stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 10 mg Rohprodukt, das im DC 1 Fleck zeigte, der gleich wie XXV wanderte.

Oxydationsversuche. – a) mit Cu^{II}⁵¹). Eine Lösung von 38 mg XXV vom Smp. 128–130° in 35 ml Methanol wurde mit einer Lösung von 70 mg Cu^{II}-Diacetat-hydrat in 0,35 ml Wasser versetzt und das Gemisch 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Es entstanden nur Spuren von Cu₂O, von denen abfiltriert wurde. Die Aufarbeitung (Eindampfen, Aufnehmen in Äther, Waschen mit gesättigter SEIGNETTE-Salz-Lösung, 2N HCl, 2N Na₂CO₃ und Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen) ergab 33 mg neutrales Rohprodukt, das im DC einen Hauptfleck zeigte, der gleich wie

⁵¹) Zur Methodik vgl. H. HEGEDÜS, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* 38, 98 (1955); O. SCHINDLER, *Helv.* 38, 140 (1955).

XXV wanderte, und einen schwachen, rascher laufenden Nebenleck. Das gleiche Resultat wurde erhalten, als I mit Cu^{II} -Diacetat in Eisessig 30 Min. unter Rückfluss gekocht wurde.

b) mit CrO_3 . Eine Lösung von 22 mg XXV vom Smp. 128–130° in 1 ml Eisessig wurde mit 0,67 ml 2-proz. CrO_3 -Eisessig-Lösung 14,5 Std. bei 22° stengelassen. Nach Zugabe von 0,5 ml Äthanol und 1,5stdg. Stehen bei 22° wurde wie üblich aufgearbeitet. Es resultierten 15 mg neutrales Rohprodukt, das im DC einen wie XXV laufenden Hauptleck und einen schwachen, etwas rascher wandernden Nebenleck zeigte, sowie 6 mg saures Rohprodukt, das nicht weiter untersucht wurde.

SeO₂-Oxydation von 4,4-Dimethylcholestanon-(3) (XXI). Eine heisse Lösung von 270 mg XXI vom Smp. 100–101° in 8 ml Äthanol wurde mit einer heissen Lösung von 2,2 g SeO_2 in 17 ml Äthanol und 3 ml Wasser versetzt und 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Hierauf wurde durch eine Schicht Silicagel filtriert, mit viel Äther nachgewaschen und die vereinigten Filtrate mit gesättigter NaCl -Lösung, gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Es resultierten nach nochmaligem Filtrieren durch eine Silicagelschicht 280 mg Rohprodukt, das an 15 g Silicagel chromatographiert wurde.

Die Fraktionen 1–7 (eluiert mit Pe-Be-(2:1)) gaben 96 mg Ausgangsprodukt XXI zurück.

Die Fraktionen 8–11 (eluiert mit Pe-Be-(2:1)) gaben 25 mg Eindampfrückstand, der in wenig Äther gelöst und bei 0° 3 Min. mit 20-proz. KOH durchgeschüttelt wurde. Das ausgefallene K-Salz wurde abfiltriert und mit kaltem Äther nachgewaschen. Die Ätherlösungen gaben nach Eindampfen 19 mg neutrale Anteile, die nach dem DC aus Ausgangsmaterial XXI bestanden. Das K-Salz wurde in 2 N HCl und Äther aufgenommen. Die Ätherlösung gab nach Eindampfen 1 mg saure Anteile.

Die Fraktionen 12–23 (eluiert mit Pe-Be-(1:1)) gaben 52 mg Eindampfrückstand, der wie oben in neutrale und saure Anteile aufgetrennt wurde. Es resultierten 28 mg Neutralprodukt, das nach dem DC aus Ausgangsmaterial bestand, und 21 mg saure Anteile. Nach zweimaligem Kristallisieren aus Äther-Methanol resultierten 15 mg 4,4-Dimethylcholestandion-(2,3) (XXVII) in farblosen Blättchen vom Smp. 165–167°. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +47 \pm 3^\circ$ ($c = 0,530$ in Chloroform). RI-Wert im DC (System Benzol-Chloroform-(1:1)): 0,45. Eisenchlorid-Reaktion: braun. Zur Analyse 14 Std. bei 100° getrocknet.



Die Fraktionen 24–33 (eluiert mit Pe-Be-(1:2) bis Be) ergaben 46 mg Eindampfrückstand, der nach weiterer Auftrennung 2 mg saure und 44 mg neutrale Anteile lieferte. Das neutrale Rohprodukt (XXX) gab aus Äther-Methanol gelbe Prismen vom Doppel-Smp. 189–195°/214–218°. Das UV-Spektrum (Cyclohexan) zeigte Maxima bei 193 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,8$); 228 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,58$) und 292–316 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,01$), ber. auf $\text{MG} = 429$. Im IR. (KBr) Banden bei 5,88 μ ; 5,96 μ ; 6,27 μ .

CrO₃-Oxydation von 4,4-Dimethylcholestanon-(3) (XXI). Eine Suspension von 243 mg XXI in 15 ml 90-proz. Essigsäure wurde mit einer Lösung von 159 mg CrO_3 in 3 ml 90-proz. Essigsäure versetzt und 2 Std. auf 60° erhitzt. Nach Zugabe von Methanol wurde wie üblich aufgearbeitet. Es resultierten 36 mg saure und 184 mg neutrale Anteile (nach DC = XXI). Letztere wurden nochmals in 15 ml Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 150 mg CrO_3 in 3 ml 90-proz. Essigsäure 2,5 Std. bei 80° nachoxydiert. Es resultierten 101 mg saure Anteile, die mit dem obigen Material vereinigt wurden. Die erhaltene 2,3-*seco*-4,4-Dimethylcholestan-2,3-disäure (XXIX) kristallisierte nicht und wurde direkt weiterverwendet.

*Pyrolyse der 2,3-*seco*-4,4-Dimethylcholestan-2,3-disäure (XXIX)*. 137 mg rohe Säure XXIX wurde mit 4 ml Acetanhydrid 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Hierauf wurde das Acetanhydrid abdestilliert, der Rückstand 30 Min. auf 250° erhitzt und dann bei 250–270° bei 0,02 Torr sublimiert. Es resultierten 51 mg Sublimat, das aus Äther-Methanol 13 mg Kristalle vom Smp. 165–192° lieferte. Die Kristalle wurden in Äther gelöst, die Lösung 3mal mit 2 N NaOH und einmal mit Wasser ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und durch eine Schicht von Al_2O_3 filtriert. Das Eluat (11 mg) ergab aus Äther-Methanol 6 mg 2,3-*seco*-4,4-Dimethylcholestan-2,3-disäureanhydrid (XXXII) in Kristallen vom Smp. 196–202°. Im IR.-Spektrum (KBr) Banden bei 5,5 μ und 5,68 μ ($\text{C}=\text{O}$, Säureanhydrid).

ZUSAMMENFASSUNG

Cholestanon-(1) (V) lieferte bei der Bromierung 2α -Bromcholestanon-(1) (IX) (Hauptprodukt) sowie 2β -Bromcholestanon-(1) (VI) und 2,2-Dibromcholestanon-(1) (VII). Bei der Behandlung von IX mit Alkoholat-Ionen wurde keine Ringkontraktion nach FAWORSKI, sondern Substitution von Br durch OH unter Bildung von 2α - und 2β -Hydroxycholestanon-(1) (XI bzw. VIII) sowie Oxydation zur 1,2-Secosäure XIII beobachtet.

Bromierung von 4,4-Dimethylcholestanon-(3) (XXI), einem strukturellen Analogon von V, ergab 2α -Brom-4,4-dimethylcholestanon-(3) (XXII) und das geminale Dibromid XXIII. Die Behandlung von XXII mit Methylat-Ionen führte zu 2α - bzw. 2β -Methoxy-4,4-dimethylcholestanon-(3) (XXVI bzw. XXV) sowie zu 4,4-Dimethylcholestandion-(2,3) (XXVII). Auch hier bildete sich kein FAWORSKI-Ester. Das gleiche Diosphenol XXVII wurde durch SeO_2 -Oxydation von XXI erhalten.

Alle Produkte wurden durch UV.- und IR.-Spektren sowie durch Rotationsdispersionskurven charakterisiert und die Stereochemie aus diesen Daten abgeleitet. Das Verhalten der Bromketone IX und XXII entspricht dem LOFTFIELD-Mechanismus der FAWORSKI-Reaktion; sie erfuhren weder eine Pinakolin-Umlagerung noch folgten sie einer «Push-Pull-Reaktion».

A-nor-Cholestanon-(1) (XV) wurde schliesslich durch Pyrolyse des Anhydrids der 1,2-Secosäure XIII erhalten. Seine optischen und chemischen Eigenschaften wurden mit denen der bekannten A-nor-Ketone, 17-Ketone, Cholestanon-(1) (V), sowie der 17a-Keto-D-homosterioide verglichen.

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

173. Über die Bildung von ungesättigten Abbauprodukten durch ein pektinabbauendes Enzym

von P. Albersheim¹⁾, H. Neukom und H. Deuel

(4. VI. 60)

Pektinabbauende Enzyme, Polygalakturonasen, werden besonders von zahlreichen Mikroorganismen gebildet²⁾. Die verschiedenen bisher beschriebenen Polygalakturonasen sind spezifische Hydrolasen, die die α -1,4'-glykosidischen Bindungen der Pektinmakromolekeln hydrolytisch spalten. Die Endprodukte der Spaltung sind dabei Galakturonsäure oder Oligomere der Galakturonsäure. Im folgenden soll über ein pektinspaltendes Enzym berichtet werden, das Pektin nach einem anderen Mechanismus abbaut. Es wurde dazu ein kommerzielles Enzympräparat verwendet,

¹⁾ Gegenwärtige Adresse: Biological Laboratories, Harvard University, Cambridge, Mass., USA.

²⁾ H. DEUEL & E. STUTZ, Adv. Enzymology 20, 341 (1958).