

als ausschliesslicher H_2O_2 -Effekt, wie dies z. B. bei der Methämoglobinbildung in intakten, katalasearmen Erythrocyten durchaus berechtigt ist, als strahlenbiologischer Sonderfall angesehen werden. Eine verallgemeinernde Extrapolation erscheint nur dann vertretbar, wenn alle diejenigen Reaktionspartner, mit denen freies H_2O_2 im Gleichgewicht steht (z. B. oxydierende Radikale, evtl. organische Peroxide) und die eine « H_2O_2 -äquivalente» Wirkung haben können, mit einbezogen werden.

Die Ausführung dieser Arbeit erfolgte mit Unterstützung durch die KOMMISSION FÜR ATOMWISSENSCHAFT DES SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS (Projekt A 142). Wir danken Herrn Prof. A. ZUPPINGER für die Bereitstellung der Bestrahlungsanlage und Fräulein HEDI SUTER für die zuverlässige Mitarbeit.

SUMMARY

1. Radiation induced methaemoglobin-formation in haemolysates and in red cell suspensions of normal and acatalatic human blood has been studied under various experimental conditions.

2. The absolute amount of methaemoglobin produced by a given X-ray dose depends on haemoglobin concentration, the nature of the gas phase, catalase activity of the blood sample and the presence of catalase inhibitors (azide).

3. Since these factors affect methaemoglobin-formation in haemolysates and in cell suspensions quite differently, it is assumed that compartmentation is relevant to the manifestation of radiation effects in heterogenous systems.

Medizinisch-chemisches Institut der Universität Bern

25. Über cyclische β -Diketone

4. Mitteilung¹⁾

Synthese und Eigenschaften von 2,2-Dimethyl-, 4,4-Dimethyl- und 2,2,4,4-Tetramethyl-cholestandion-(1,3)

von H. Mühle und Ch. Tamm

(6. XII. 62)

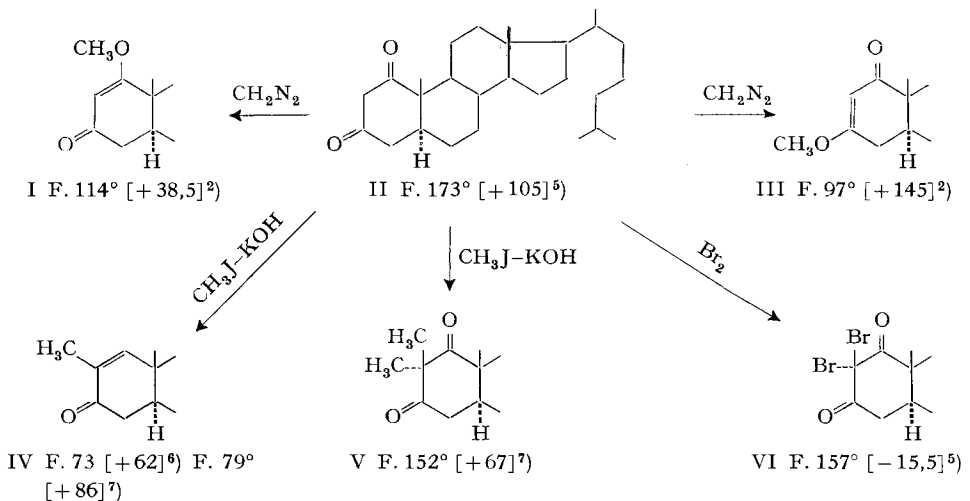
Im Rahmen unserer Untersuchungen über die physikalischen und chemischen Eigenschaften von unsymmetrisch substituierten cyclischen β -Diketonen haben wir kürzlich den Verlauf der O-Methylierung bei 1,3-Dionen der Decalin¹⁾- und der Steroid-Reihe²⁾ studiert. In der vorliegenden Mitteilung berichten wir über die Ergebnisse der Methylierungen mit Methyljodid und Alkali von Cholestandion-(1,3) (II) und 4,4-Dimethylcholestandion-(1,3) (XIV). Unter diesen Bedingungen sollte vorwiegend C-Alkylierung eintreten³⁾.

¹⁾ 3. Mitteilung: H. MÜHLE & CH. TAMM, Helv. 45, 1475 (1962).

²⁾ CH. TAMM, Helv. 43, 1700 (1960).

³⁾ Zur Alkylierung von β -Dicarbonylverbindungen vgl. den Übersichtsartikel von H. STETTER, Angew. Chem. 67, 769 (1955).

Als erstes versuchten wir durch Umsetzung von Cholestandion-(1,3) (II) mit äquimolaren Mengen von Methyljodid und KOH das noch unbekannte 2-Methylcholestandion-(1,3) zu bereiten. Unter analogen Bedingungen war aus (\pm)-*trans*-Decalindion-(1,3) ausschliesslich das 2-Monomethylderivat entstanden¹⁾. Im vorliegenden Fall verlief die Reaktion wesentlich träger, indem 50% des Ausgangsmaterials II unverändert zurückgewonnen wurde. Der umgesetzte Anteil bestand aus vier Produkten, die im Dünnschichtchromatogramm (siehe exper. Teil) leicht voneinander unterscheidbar waren und sich durch Chromatographie an Al_2O_3 glatt trennen und kristallisieren liessen. Die vier Stoffe sind, aufgezählt nach abnehmender Eluierbarkeit, die folgenden: 1. 2,2-Dimethylcholestandion-(1,3) (V) (15%⁴⁾): Die Analysenwerte passten auf die Formel $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_2$. Im UV.-Spektrum (vgl. Tab. 1) traten in Cyclohexan und in Äthanol ausschliesslich die für gesättigte nicht-enolisierte Carbonylgruppen typischen Maxima im kurzwelligen Bereich von 190–215 $m\mu$ und bei 292 $m\mu$ resp. 265–275 $m\mu$ auf. Im IR.-Spektrum (vgl. Tab. 2) war im Bereich von 5,7–6,3 μ nur das Dublett der C=O-Streckschwingungen zu erkennen. Der Stoff veränderte sich auch bei längerem Stehen mit Diazomethan in Methanol-Äther nicht. Nach diesen Befunden liegt ein β -Diketon vor, das nicht mehr enolisierbar ist. – 2. 3-Methoxy- Δ^2 -cholestenon-(1) (III) (8%⁴⁾), das nach allen üblichen



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

Kriterien mit authent. Material³⁾ identisch war. – 3. Ein krist. Stoff vom Smp. 79° und $[\alpha]_D = +86^\circ$ (Ausbeute 10%⁴⁾). Die Analysenresultate ergaben die Summenformel $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}$. Ein O-Atom ist somit im Verlaufe der Reaktion verloren gegangen. Die IR.- und UV.-Spektren wiesen eindeutig auf ein α,β -ungesättigtes Keton hin (vgl. Tab. 1 und 2). Die Lage der intensivsten Absorptionsbande im UV. bei 231 $m\mu$ (Cyclohexan) bzw. 241 $m\mu$ (Äthanol) ist mit einer Δ^1 -3-Ketongruppierung, die eine

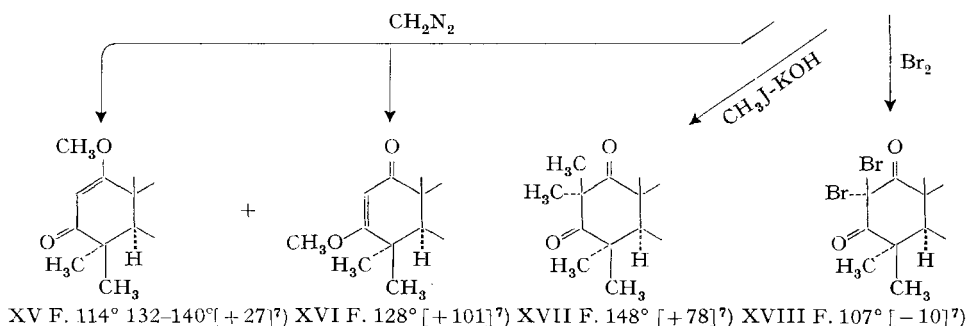
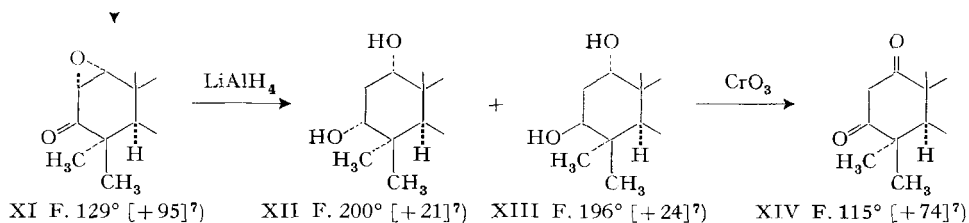
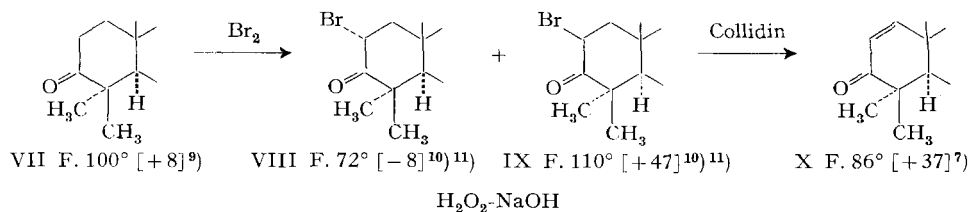
⁴⁾ Bezogen auf umgesetztes Material.

⁵⁾ CH. TAMM & R. ALBRECHT, Helv. 43, 768 (1960).

⁶⁾ Y. MAZUR & F. SONDHEIMER, J. Amer. chem. Soc. 80, 5220 (1958).

⁷⁾ Vgl. Exper. Teil dieser Arbeit.

zusätzliche α -ständige Alkylgruppe (Inkrement: + 10 $m\mu$) trägt, im Einklang⁸⁾. Die isolierte Verbindung dürfte infolgedessen trotz des etwas abweichenden Schmelzpunktes und Drehungswertes mit dem bekannten 2-Methyl- Δ^1 -cholestenon-(3) (IV)⁶⁾ identisch sein. Die Bildungsweise dieses ungesättigten Ketons ist noch unklar. – 4. 1-Methoxy- Δ^1 -cholestenon-(3) (I) (4%⁴⁾), das in üblicher Weise mit authent. Material²⁾ identifiziert wurde. – Die Reaktion hat somit neben den O-alkylierten Produkten nicht das gesuchte C-Monomethyl- sondern hauptsächlich das gem. Dimethyl-derivat des Cholestandions-(1,3) (II) ergeben. Wurde nun II mit einem Überschuss an Methyljodid und 2 Äquiv. KOH umgesetzt, war kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar. Der Anteil an 2,2-Dimethylcholestandion-(1,3) (V) erhöhte sich hingegen auf 50%; daneben bildeten sich wieder die beiden O-Methyläther I und III. Das ungesättigte Keton IV war abwesend.



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

Als Ausgangsmaterial für die Synthese der 4,4-Dimethyl- und 2,2,4,4-Tetramethyl-derivate XIV und XVII des Cholestandions-(1,3) (II) diente das bekannte 4,4-Dimethylcholestanon-(3) (VII), das durch Bromierung in das amorphe Gemisch

⁸⁾ Vgl. L. DOREMAN, Chem. Review 53, 47 (1953).

⁹⁾ J. L. BETON, T. G. HALSALL, E. H. R. JONES & P. C. PHILLIPPS, J. chem. Soc. 1957, 753.

¹⁰⁾ H. P. SIGG & CH. TAMM, Helv. 43, 1402 (1960).

¹¹⁾ G. R. CHAUDHRY, T. G. HALSALL & E. R. H. JONES, J. chem. Soc. 1961, 2725.

Tabelle 1. *UV-Absorptionsspektren*¹⁴⁾

Verbindung	Lösungsmittel	λ_{max} in m μ	log ϵ	Lit.
2-Methyl- Δ^1 -cholestenon-(3) (IV)	Äthanol	241; 285	4,20; 2,56	7)
	Cyclohexan	231; 306	4,25; 1,74	7)
4,4-Dimethyl- Δ^1 -cholestenon-(3) (X)	Cyclohexan	223; 344	4,02; 1,71	7)
1 α ,2 α -Oxido-4,4-dimethyl-cholestanon-(3) (XI)	Cyclohexan	195; 299	3,54; 1,57	7)
1-Methoxy-4,4-dimethyl- Δ^1 -cholestenon-(3) (XV)	Cyclohexan	243; 314	4,33; 2,17	7)
3-Methoxy-4,4-dimethyl- Δ^2 -cholestenon-(1) (XVI)	Cyclohexan	239,5; 317	4,20; 1,99	7)
Cholestandion-(1,3) (II)	Äthanol	255	4,10	5)
	Hexan	299	1,83	5)
	Dioxan	301	1,88	5)
4,4-Dimethylcholestandion-(1,3) (XIV)	Cyclohexan	199; 262; 295 (Infl.)	3,48; 2,26; 3,09	7)
	Dioxan	248; 290	3,39; 2,12	7)
2,2-Dimethylcholestandion-(1,3) (V)	Äthanol	201; 265–275	3,03; 1,87	7)
	Cyclohexan	192; 215; 292	3,14; 3,13; 1,69	7)
2,2-Dibromcholestandion-(1,3) (VI)	Äthanol	198; 300	3,72; 2,42	5)
	Hexan	298	2,40	5)
	Dioxan	302	2,44	5)
2,2,4,4-Tetramethylcholestandion-(1,3) (XVII)	Cyclohexan	191; 211; 2,71; 2,94	3,06; 3,00; 1,88; 1,82	7)
2,2-Dibrom-4,4-dimethylcholestandion-(1,3) (XVIII)	Äthanol	302	ca. 2,3	7)
	Cyclohexan	303	2,32	7)
	Dioxan	302	2,41	7)

¹²⁾ Aufgenommen mit einem BECKMAN-Spektrophotometer, Modell DK, in N₂-Atmosphäre im Spektrollabor des Instituts.

der beiden Monobromketone VIII und IX übergeführt wurde. Erhitzen dieses Gemisches mit Collidin ergab das krist. α,β -ungesättigte Keton X in guter Ausbeute. Das Hauptmaximum des UV.-Spektrums von X in Cyclohexan lag bei 223 $m\mu$. Die Anwesenheit der gem. Dimethylgruppen an C-4 bewirkt eine hypsochrome Verschiebung von etwa 10 $m\mu$. X wurde hierauf mit H_2O_2 in alkalischer Lösung nach WEITZ-SCHÄFFER (vgl. ¹³)¹⁴) in das Oxidoketon XI verwandelt. Die Zuordnung der α -Konfiguration des Oxidrings erfolgt in Analogie zur Bildung des bekannten $1\alpha,2\alpha$ -Oxidocholestanons-(3)¹⁴) und wird durch die weiteren Umsetzungen gestützt. Die UV.- und IR.-Spektren (vgl. Tab. 1 und 2) waren ebenfalls im Einklang mit der Struktur eines Epoxyketons. Die Reduktion von XI mit $LiAlH_4$ in siedendem Äther lieferte ein Gemisch von zwei gut kristallisierenden Diolen vom Smp. 220° bzw. Smp. 196°, die sich durch Chromatographie an Al_2O_3 glatt voneinander trennen liessen. Dem zuerst eluierten Hauptprodukt vom Smp. 220° erteilen wir die Konstitution des 4,4-Dimethylcholestandiols-($1\alpha,3\alpha$) (XII), dem später eluierten tiefer schmelzenden Isomeren die des entsprechenden $1\alpha,3\beta$ -Diols XIII. Diese Zuordnungen liessen sich wie folgt beweisen: Beide Dirole lieferten bei der Oxydation mit CrO_3 4,4-Dimethylcholestandion-(1,3) (XIV) (siehe unten). Infolgedessen handelt es sich bei den Reduktionsprodukten des Epoxyketons XI um 1,3-Diole, die sich nur durch Raumisomerie an C-3 voneinander unterscheiden. Die geringere Haftfestigkeit des höher schmelzenden Epimeren an der Al_2O_3 -Oberfläche deutete auf eine axiale HO-Gruppe an C-3 hin. Dieser Hinweis liess sich durch die Messung des IR.-Spektrums in einer stark verdünnten CCl_4 -Lösung mit CaF_2 -Prisma nach der Methodik von KUHN¹⁶)¹⁷) bestätigen. Es trat ein konzentrationsunabhängiges Dublett bei 3626 cm^{-1}

Tabelle 2. IR.-Absorptionsspektren¹⁵⁾

Verbindung	Phase	$\nu(C=O)$ in μ
2-Methyl- Δ^1 -cholestenon-(3) (IV)	CH_2Cl_2	6,01 a)
4,4-Dimethyl- Δ^1 -cholestenon-(3) (X)	KBr	5,98–5,99 b)
$1\alpha,2\alpha$ -Oxido-4,4-dimethyl-cholestanon-(3) (XI)	KBr	5,87
1-Methoxy-4,4-dimethyl- Δ^1 -cholestenon-(3) (XV)	KBr	6,06; 6,29
3-Methoxy-4,4-dimethyl- Δ^2 -cholestenon-(1) (XVI)	KBr	6,02; 6,18
4,4-Dimethylcholestandion-(1,3) (XIV)	CH_2Cl_2	5,82; 5,90
	KBr	5,83; 5,90
2,2-Dimethylcholestandion-(1,3) (V)	CH_2Cl_2	5,79; 5,89
	KBr	5,80; 5,90
2,2,4,4-Tetramethylcholestandion-(1,3) (XVII)	CH_2Cl_2	5,81; 5,91
	KBr	5,84; 5,93
2,2-Dibrom-4,4-dimethyl-cholestandion-(1,3) (XVIII)	CH_2Cl_2	5,76 (Infl.); 5,83
	KBr	5,77 (Infl.); 5,84

a) Enthält noch eine C=C-Bande bei 6,19 μ . b) Enthält noch eine C=C-Bande bei 6,18 μ .

¹³⁾ J. PATAKI, G. ROSENKRANZ & C. DJERASSI, J. Amer. chem. Soc. 74, 5615 (1952).

¹⁴⁾ P. STRIEBEL & CH. TAMM, Helv. 37, 1094 (1954).

¹⁵⁾ Aufgenommen mit einem PERKIN-ELMER-IR.-Zweistrahl-Spektrophotometer, Modell 21, mit NaCl-Optik, im Spektrollabor des Instituts.

¹⁶⁾ L. P. KUHN, J. Amer. chem. Soc. 74, 2492 (1952).

¹⁷⁾ Vgl. ferner H. KWART & G. C. GATOS, J. Amer. chem. Soc. 80, 881 (1958); J. SICHER & M. TICHÝ, Coll. (Tschech.) 23, 2081 (1958); J. SICHER, M. HORÁK & M. SVOBODA, *ibid.* 24, 950 (1959); S. J. ANGYAL & R. M. HOSKINSON, J. chem. Soc. 1962, 2991.

und 3519 cm^{-1} mit einem $\Delta\nu(\text{OH})$ von 107 cm^{-1} (vgl. Tab. 3 und Fig. 1), was auf eine intramolekulare Wasserstoffbindung zwischen den beiden Hydroxylgruppen zurückzuführen ist. Eine derartige Bindung ist nur möglich, wenn sie die bisaxiale $1\alpha,3\alpha$ -Konfiguration besitzen und Ring A in der Sesselform vorliegt, entspr. der Raumformel C. In keiner der flexiblen Konformationen ist eine derartige Assoziation zwischen den HO-Gruppen an C-1 und C-3 möglich. – Das von der Al_2O_3 -Säule später eluierte Diol vom Smp. 196° zeigte hingegen nur eine einzige HO-Streckschwingung bei 3624 cm^{-1} , die den nicht-gebundenen Hydroxylgruppen zuzuordnen ist. Die 3-Hydroxygruppe ist demnach äquatorial und β -ständig angeordnet. Ganz analog verhielt sich auch das bekannte Epimerenpaar Cholestandiol- $(1\alpha,3\alpha)$ und $-(1\alpha,3\beta)$ ¹⁴⁾. Die erstere Verbindung zeigte wieder ein Dublett des freien und assoziierten Hydroxyls mit einem $\Delta\nu(\text{OH})$ von 87 cm^{-1} , während bei letzterer keine intramolekulare Assoziation nachweisbar war (vgl. Tab. 3 und Fig. 1). Unsere Werte stimmen sehr gut überein mit denjenigen, die KUHN¹⁶⁾ für *cis*- bzw. *trans*-Cyclohexandiol- $(1,3)$ gefunden hat (vgl. Tab. 3). – Die LiAlH_4 -Reduktion des 4,4-Dimethyloxidoketons XI hat die beiden Diole im Verhältnis 9:1 zugunsten des Epimeren mit axialer Konfiguration der 3-Hydroxygruppe ergeben. Dieses Produktenverhältnis ist überraschend, denn sowohl 4,4-Dimethylcholestanon-(3) (VII) als auch 4,4-Dimethyl- Δ^5 -cholestenon-(3) liefern unter identischen Bedingungen praktisch nur die Alkohole mit äquatorialer 3β -HO-Gruppe⁶⁾ 19) 20). Wir führen den sterisch gerade entgegengesetzten Verlauf der LiAlH_4 -Reduktion des Epoxyketons XI auf die Anwesenheit des α -ständigen Oxidrings zurück. Aus dem DREIDING-Modell²¹⁾ ist nämlich ersichtlich, dass Ring A zunächst die Konformation A einnimmt, welche in die deformierte Wannenform B übergehen kann²²⁾. Möglicherweise befinden sich A und B

Tabelle 3. IR.-Spektren: Frequenz der HO-Banden¹⁸⁾

Verbindung	$\nu(\text{OH})$ in cm^{-1}		$\Delta\nu(\text{OH})$ in cm^{-1}
	freies OH	assoz. OH	
Cholestandiol- $(1\alpha, 3\alpha)$	3623	3536	87
Cholestandiol- $(1\alpha, 3\beta)$	3623	—	—
4,4-Dimethylcholestandiol- $(1\alpha, 3\alpha)$	3626	3519	107
4,4-Dimethylcholestandiol- $(1\alpha, 3\beta)$	3624	—	—
<i>cis</i> -Cyclohexandiol- $(1,3)$	3619 ¹⁶⁾	3544 ¹⁶⁾	75
<i>trans</i> -Cyclohexandiol- $(1,3)$	3620 ¹⁶⁾	—	—

¹⁸⁾ Aufgenommen mit einem Perkin-Elmer-IR.-Zweistrahlspektrophotometer, Modell 21 mit CaF_2 -Prisma; $5 \cdot 10^{-3}\text{ M}$ -Lösung in CCl_4 ; Schichtdicke 10 mm. $2 \cdot 10^{-3}\text{ M}$ -Lösungen in der 10-mm-Zelle und 10^{-2} M -Lösungen in der 1-mm-Zelle ergaben die genau gleichen Absorptionsmaxima mit gleicher Intensität.

¹⁹⁾ R. B. WOODWARD, A. A. PATCHETT, D. H. R. BARTON, D. A. J. IVES & R. B. KELLY, J. chem. Soc. 1957, 1131.

²⁰⁾ Die Nachprüfung der LiAlH_4 -Reduktion von 4,4-Dimethylcholestanon-(3) (VII) ergab völlige Übereinstimmung mit den Resultaten von MAZUR & SONDHEIMER⁶⁾.

²¹⁾ A. DREIDING, Helv. 42, 1339 (1959).

²²⁾ Die optische Rotationsdispersionskurve des Oxidoketons XI zeigte interessanterweise einen starken positiven COTTON-Effekt, während 4,4-Dimethylcholestanon-(3) (VII) bekanntlich einen negativen COTTON-Effekt aufweist. Wir werden darauf noch in einer späteren Mitteilung zurückkommen.

in einem Gleichgewicht. Im Konformeren B ist jedenfalls die sterische Beeinflussung der beiden axialen 4β - und 10β -Methylgruppen etwas geringer als in A. Die dem angreifenden AlH_4^\ominus entgegengebrachte sterische Hinderung des α -Oxiranringes ist wesentlich grösser als die der 4β -Methylgruppe, die in der Konformation B etwas

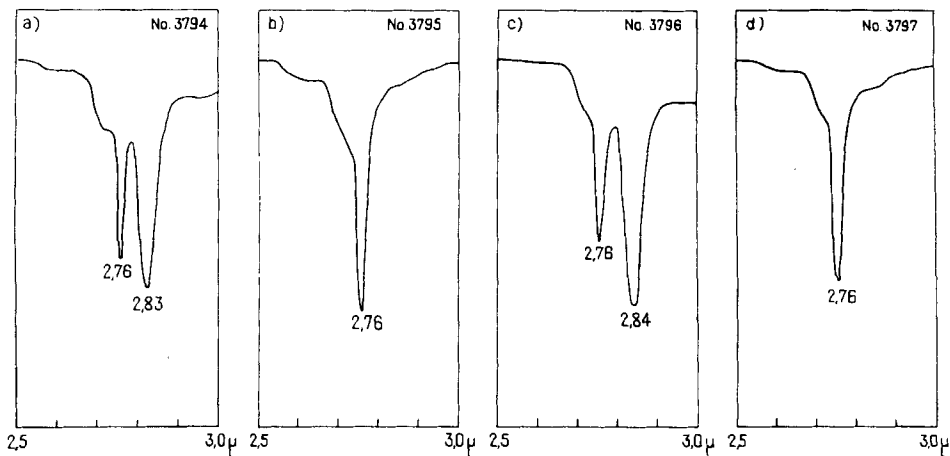
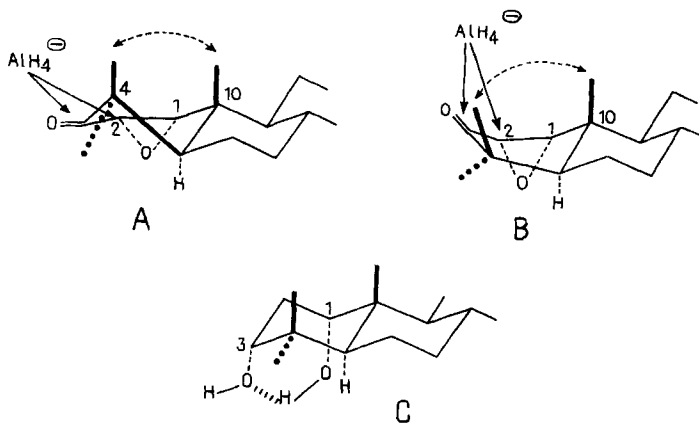


Fig. IR.-Spektren im Bereiche von 2,5–3,0 μ^{18})

- a) Cholestandiol-($1\alpha, 3\alpha$)
- b) Cholestandiol-($1\alpha, 3\beta$)
- c) 4,4-Dimethylcholestandiol-($1\alpha, 3\alpha$)
- d) 4,4-Dimethylcholestandiol-($1\alpha, 3\beta$)



nach aussen geklappt ist. Infolgedessen greift das komplexe Hydrid-Ion vorwiegend von der β -Seite her an, wobei der Angriff gleichzeitig an C-2 und C-3 erfolgen kann unter Lieferung der 2β - und 3β -H-Atome. Auch dieser Umstand dürfte den β -Angriff wesentlich begünstigen. Es sei daran erinnert, dass infolge ähnlicher sterischer Einflüsse die Reduktion von $1\alpha, 2\alpha$ -Oxidcholestanon-(3) mit LiAlH_4 ebenfalls relativ viel des 1,3-Diols mit axialer 3α -Hydroxygruppe ergeben hat (30%)¹⁴).

Für die nun nachfolgende Oxydation zum β -Diketon XIV wurde direkt das Gemisch der beiden Dirole XII und XIII verwendet. Sie gelang am besten mit $\text{CrO}_3\text{-H}_2\text{SO}_4$ in Aceton nach der Methode von JONES *et al.*²³). Das in guter Ausbeute erhaltene 4,4-Dimethylcholestandion-(1,3) (XIV) liess sich glatt an Al_2O_3 chromatographieren. Nach den IR.-Spektren (vgl. Tab. 2) liegt XIV in festem Zustand und gelöst in Dichlormethan wie Cholestandion-(1,3) (II) ausschliesslich in der Ketoform vor, denn es tritt nur das für sie typische C=O-Dublett von 5,82 bis 5,90 μ auf. Nach dem UV.-Spektrum (vgl. Tab. 1) ist XIV in Cyclohexanlösung vorwiegend ketisiert; die Extinktion des nach 262 $m\mu$ verschobenen Absorptionsmaximum lässt auf etwa 10% Enolform schliessen. In Dioxan ist das Diketon jedoch weitgehend enolisiert²⁴). Bei der Behandlung mit Diazomethan in Methanol-Äther bei 20° während 2 Std. lieferte 4,4-Dimethylcholestandion-(1,3) (XIV) ein Gemisch der beiden isomeren Monomethyläther XV und XVI, die sich im Dünnschichtchromatogramm gut voneinander unterscheiden und an der Al_2O_3 -Säule glatt trennen liessen. Dem leichter eluierten Isomeren vom Smp. 128° erteilen wir auf Grund des bei 239,5 $m\mu$ liegenden Hauptmaximums des UV.-Spektrums (vgl. Tab. 1) und des analogen chromatographischen Verhaltens von 3-Methoxy- Δ^2 -cholestenon-(1)²) die Konstitution des 3-Methoxy-4,4-dimethyl- Δ^2 -cholestenons-(1) (XVI) und infolgedessen dem Isomeren vom Smp. 114° und dem längerwelligen Absorptionsmaximum bei 243 $m\mu$ diejenige des 1-Methoxy-4,4-dimethyl- Δ^1 -cholestenons-(3) (XV). In den IR.-Spektren (vgl. Tab. 2) waren die für β -Methoxy- α,β -ungesättigten Carbonylsysteme typischen intensiven Banden $\nu(\text{C}=\text{O})$ bei 6,02 μ und $\nu(\text{C}=\text{C})$ bei 6,18 μ , resp. 6,06 μ und 6,24 μ ²⁵) erkennbar.

Die beiden Äther haben sich im Verhältnis von 1:1 gebildet. Dieses Produktverhältnis entspricht, wie aus der analogen Methylierung von Cholestandion-(1,3) (II) früher abgeleitet wurde²), dem Verhältnis der Bildungsgeschwindigkeiten der beiden ursprünglichen Enolformen aus der Ketoform von 4,4-Dimethylcholestandion-(1,3). Während bei Cholestandion-(1,3) (II) ein Verhältnis 2:3 zugunsten der Enolform mit der 3-Hydroxygruppe gefunden wurde, bilden sich bei XIV, offenbar durch die sterische Hinderung der gem. Methylgruppen bedingt, die beiden Enolformen gleich rasch.

Die Methylierung von XIV mit $\text{CH}_3\text{J-KOH}$ in wässrigem Dioxan ergab zwei Stoffe, die durch Chromatographie an Al_2O_3 getrennt werden konnten. Die Analysenwerte des Hauptprodukts (50%) passten auf die Formel $\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{O}_2$ des 2,2,4,4-Tetramethylcholestandions-(1,3) (XVII). Da die Ketogruppen in dieser Verbindung sich nicht mehr enolisieren können, zeigte das IR.-Spektrum lediglich das typische Dublett der C=O-Streckschwingungen. Im UV.-Spektrum waren in Cyclohexanlösung die Absorptionsmaxima der beiden Oxogruppen im kurzwelligen und normalen Bereich voneinander deutlich getrennt. Die Banden bei 191 und 271 $m\mu$ dürften von der 3-Ketogruppe und diejenigen bei 211 und 294 $m\mu$ von der 1-Keton-

²³) 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; CH. TAMM & R. ALBRECHT⁵).

²⁴) Messungen in Äthanol waren wegen der geringen Löslichkeit nicht möglich.

²⁵) Vgl. R. B. WOODWARD & E. G. KOVACH, *J. Amer. chem. Soc.* 72, 1009 (1950); J. E. PAGE & S. E. STANFORTH, *J. chem. Soc.* 1962, 1292.

gruppe herrühren. – Beim Nebenprodukt (10%) der obigen Methylierungsreaktion handelte es sich um das 3-Methoxyderivat XVI. Der isomere 1-Methyläther wurde nicht gefunden.

Bildung und Stabilität des tetramethylierten Cholestandions-(1,3) (XVII) sind angesichts des hohen Substitutionsgrades des β -Dicarbonylsystems bemerkenswert; so war z. B. keine nennenswerte Säurespaltung zu beobachten.

Die Bromierung von 4,4-Dimethylcholestandion-(1,3) (XIV) in Chloroform-Methanol führte, nachdem 2 Äquiv. Br_2 rasch verbraucht waren, zum 2,2-Dibrom-4,4-dimethyl-cholestandion-(1,3) (XVIII). Die UV.- und IR.-Spektren (vgl. Tab. 1 und 2) zeigten die Absorptionsmaxima, wie sie für ein nicht-enolisierendes β -Dicarbonyl-system erwartet werden. Bemerkenswert ist die relativ langwellige Lage des UV.-Maximums bei 302–303 $\text{m}\mu$.

Die neugewonnenen Verbindungen stellen interessante Modelle für *konformationsanalytische Betrachtungen* dar, da am Ring eine aussergewöhnliche Häufung von Methylgruppen in Nachbarstellung erzielt worden ist, die sich räumlich stark beeinflussen. Eine endgültige Zuordnung einer Konformation des Ringes A ist allerdings zur Zeit noch nicht möglich, denn bereits bei den einfacher gebauten 4,4-Dimethyl-3-oxo-Steroiden und Triterpenen (mit und ohne 8β -Methylgruppe) hat sich dies als sehr schwierig erwiesen. Sicher sind weder reine Sessel- noch reine Wannensformen verwirklicht. Auf Grund der optischen Rotationsdispersionskurven²⁶⁾ und der Dipolmomente wird neuerdings für den Ring A von 4,4-Dimethyl-3-Ketonen ohne 8β -Methylgruppe einerseits eine sog. gestreckte (planare) Form²⁷⁾ und andererseits eine sog. schiefgestaffelte Wannensform («skewed boat»²⁸⁾ postuliert. LEHN *et al.*²⁹⁾ interpretieren die bei Systemen mit 8β -ständiger Methylgruppe erhaltenen Resultate der Dipolmessungen als ein Gleichgewicht zwischen Sessel (ca. 70%) und deformierter Wanne (ca. 30%)³⁰⁾. In 2,2-Dimethyl- Δ^6 -cholestenon-(3) soll nach SONDHEIMER *et al.*³¹⁾ hingegen der Ring A als reine Wanne vorliegen, was nach unserer Meinung nicht völlig zutreffen dürfte. Zur Abklärung der Konformationsverhältnisse in unseren 1,3-Dicarbonyl-Systemen können die Rotationsdispersionskurven noch nicht herangezogen werden, da sie nicht durch einfache Additivität der Rotationsdispersion der einzelnen Ketogruppen zustande kommen. Die beiden Chromophoren beeinflussen einander stark. Wir werden auf diese Messungen in einer späteren Mitteilung zurückkommen. Einige qualitative Schlüsse auf die Konformation des Ringes A der Verbindungen V, VI, XIV, XVII und XVIII lassen sich jedoch wiederum mit Hilfe der DREIDING-Modelle²¹⁾ ziehen. Wir berücksichtigen zunächst nur die gegenseitige Beeinflussung der voluminösen CH_3 -Gruppen und Bromatome und nicht diejenige der H-Atome. In den 2,2-disubstituierten 1,3-Dionen V und VI behindern sich bei Vorliegen der reinen Sesselform D die 2β -Methylgruppe bzw. 2β -Bromatom und die Methylgruppe an C-10 stark. Diese bis-

²⁶⁾ C. DJERASSI, Optical Rotatory Dispersion, McGraw-Hill, New York 1960, Seite 178.

²⁷⁾ N. L. ALLINGER & M. A. DAROOG, Tetrahedron Letters 1961, 676.

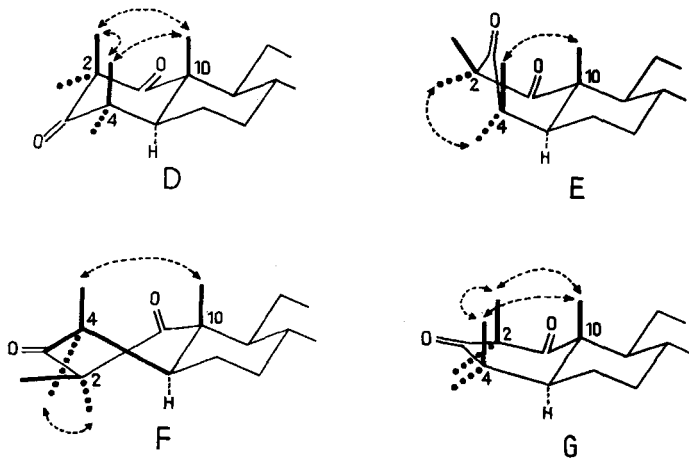
²⁸⁾ J. S. E. HOLKER & W. B. WHALLEY, Proc. chem. Soc. 1961, 464.

²⁹⁾ J.-M. LEHN, J. LEVISALLES & G. OURISSON, Tetrahedron Letters 1961, 682.

³⁰⁾ Es ist wohl möglich, dass es sich nur um einen scheinbaren Widerspruch in der Interpretation der Messergebnisse handelt, da verschiedene Systeme untersucht worden sind.

³¹⁾ F. SONDHEIMER, Y. KLIBANSKY, Y. M. Y. HADDAD, G. H. R. SUMMERS & W. KLYNE, J. chem. Soc. 1961, 767.

axiale 1,3-Interaktion von nicht-gebundenen Gruppen vermindert sich beträchtlich, wenn der Sessel D in eine flexible Form umklappt, besteht aber immer noch bei der gestreckten (planaren) Sesselform G. Während bei der reinen Wanne E noch etwas sterische Hinderung besteht, ist sie bei der sog. Twistform³²⁾ F völlig verschwunden, indem der 2 β -ständige Substituent ganz vom Ring weg nach aussen geklappt wird. Die dadurch entstehende gegenseitige Beeinflussung der 2 α -Methylgruppe bzw. des 2 α -Bromatoms und des 5 α -H-Atoms sind von untergeordneter Bedeutung. Bei 4,4-Dimethylcholestandion-(1,3) (XIV) dürften die Verhältnisse ähnlich wie bei 4,4-Dimethylcholestanon-(3) (VII) liegen. In den Konformationen D–G ist immer



eine 1,3-Interaktion zwischen den beiden axialen 4 β -Methyl- und C-10-Methyl-Gruppen vorhanden. Die nicht-klassische Spannung lässt hingegen bei der planaren Form G merklich nach. Wesentlich komplizierter sind die Verhältnisse bei den 2,2,4,4-tetrasubstituierten Verbindungen XVII und XVIII. Wäre Ring A ein Sessel, entspr. D, so käme es zu drei 1,3-Interaktionen von drei voluminösen axialen Substituenten, nämlich der 2 β -Methyl- bzw. 2 β -Brom-, 4 β -Methyl- und 10-Methyl-Gruppen. In der Wannenform E ist die Behinderung zwischen den Substituenten in 2 β - und 10-Stellung einerseits und der 4 β - und 10-Stellung andererseits abgeschwächt. Zwischen 2 β und 4 β entfällt sie. Hingegen sind die Gruppen in 2 α - und 4 α -Stellung näher aneinander gerückt. Die sterisch wohl günstigste Anordnung wird wahrscheinlich mit der Twistform F erreicht. Da in der planaren Konformation G immer noch eine beträchtliche Beeinflussung zwischen den Gruppen in 2 β - und 10-Stellung besteht, die nirgends kompensiert wird, ist sie wesentlich ungünstiger als die flexiblen Formen E und F. Wir hoffen, näheren Aufschluss über die Konformation der betrachteten Verbindungen durch Dipolmessungen zu erhalten. Bei den Systemen, in denen die Sesselform nicht in Frage kommt, dürfte auch die Fixierung in einer bestimmten flexiblen Konformation nicht zutreffen. Das Postulat eines Gleichgewichts zwischen mehreren flexiblen Konformeren kommt vermutlich den wahren Verhältnissen am nächsten.

³²⁾ W. S. JOHNSON, V. J. BAUER, J. L. MARGRAVE, M. A. FRISCH, L. H. DREGER & W. N. HUBBERD, J. Amer. chem. Soc. 83, 606 (1961), weitere Lit. daselbst.

Der SANDOZ AG., Basel, danken wir für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit. Ferner möchte der eine von uns (H. M.) der SANDOZ AG. für das grosszügig gewährte Stipendium bestens danken.

Experimenteller Teil

Allgemeines: Alle Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze etwa $\pm 3^\circ$. Substanzproben zur Messung der UV.- und IR.-Spektren wurden 1 Std. bei 0,02 Torr und der jeweils angegebenen Zeit und Temperatur getrocknet. Die Mikroanalysen verdanken wir unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung E. THOMMEN). Zur Säulenchromatographie nach der Durchlaufmethode³³⁾ diente neutrales Al_2O_3 der Aktivitätsstufe I der Fa. M. WOELM, Eschwege, Deutschland. Die Dünnschichtchromatographie (DC) mit Kieselgel als Adsorbens erfolgte nach STAHL³⁴⁾. Übliches Aufarbeiten heisst Ausschütteln mit Äther, Waschen der Ätherlösung mit 2N HCl und Wasser, Trocknen mit Na_2SO_4 und Eindampfen. Im folgenden werden die nachstehenden Abkürzungen verwendet: Ae = Äther, Al = Äthanol, An = Aceton, Be = Benzol, Chf = Chloroform, Me = Methanol, Pe = Petroläther und W = Wasser.

Methylierung von Cholestandion-(1,3) (II) mit $\text{CH}_3\text{J-KOH}$. - 1. Versuch mit 1 Mol. KOH: Eine Lösung von 500 mg II vom Smp. $170-174^\circ$ in 30 ml Dioxan wurde mit 75 mg KOH und hierauf mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt. Nach Zugabe von 200 mg Methyljodid wurde 10 Std. unter Rückfluss erhitzt, im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Äther-Chloroform-(9:1) aufgenommen. Die Lösung wurde 3mal mit 5-proz. NaOH ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Es resultierten 250 mg *neutrale* Anteile, die im DC (System Benzol-Äther(4:1)) 4 Flecke mit den Rf-Werten 0,8, 0,72, 0,65 und 0,21 zeigten. Die NaOH-Lösung und Waschwässer wurden vereinigt, bei 0° mit konz. HCl bis zur kongosäuren Reaktion versetzt und 3mal mit Äther-Chloroform-(9:1) ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Ätherlösungen gaben nach Eindampfen 260 mg saures Rohprodukt, das aus Essigester 210 mg Cholestandion-(1,3) (II) vom Smp. $160-172^\circ$ lieferte. Nach Umkristallisation aus Essigester lag der Smp. bei $169-172^\circ$; Misch-Smp. mit authent. Material ebenso.

Die *neutralen* Anteile wurden an 8 g Al_2O_3 chromatographiert.

Die Fraktionen 1-3 (eluiert mit Pe und Pe-Bc 2:1) gaben 20 mg amorphes Material. Nicht untersucht.

Die Fraktionen 4-8 (79 mg, eluiert mit Be) gaben aus Äther-Methanol 75 mg Kristalle vom Smp. $140-150^\circ$. Nach Umkristallisieren aus Äther-Methanol resultierte reines 2,2-Dimethylcholestandion-(1,3) (V) in langen Nadeln vom Smp. $150-152^\circ$. $[\alpha]_D^{25} = 67^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,945$ in Chloroform). Rf-Wert im DC: 0,8 (System Be-Ae (4:1)). UV.-Spektren vgl. Tabelle 1, IR.-Spektren vgl. Tabelle 2. Zur Analyse 10 Std. bei 70° getrocknet.

$\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_2$ (428,67) Ber. C 81,34 H 11,41 O 7,46% Gef. C 81,25 H 11,29 O 7,48%

Die Fraktionen 9-11 (eluiert mit Be) gaben 20 mg Gemisch (nach dem DC) aus 2,2-Dimethylcholestandion-(1,3) (V) und 3-Methoxy- Δ^2 -cholestenon-(1) (III) bestehend.

Die Fraktionen 12-13 (15 mg, eluiert mit Be-Ae(99:1) und (98:2)) gaben aus Äther-Methanol 11 mg 3-Methoxy-cholesten-(2)-on-(1) (III) vom Smp. $84-90^\circ$. Nach Umkristallisation aus Äther-Methanol Smp. $95-97^\circ$, Misch-Smp. mit authent. Material ebenso.

Die Fraktionen 14-16 (28 mg, eluiert mit Be-Ae(94:6), (9:1) und (4:1)) gaben aus Äther-Methanol 25 mg Kristalle vom Smp. $70-76^\circ$. Nach Umkristallisation aus Äther-Methanol reines 2-Methyl- Δ^1 -cholestenon-(3) (IV) vom Smp. $76-79^\circ$. $[\alpha]_D^{25} = +86,1^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,5168$ in Chloroform)³⁵⁾. Rf-Wert im DC: 0,65 (System Be-Ae(4:1)). UV.- und IR.-Spektren vgl. Tabelle 1 und 2. Zur Analyse 24 Std. bei 40° getrocknet.

$\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}$ (398,65) Ber. C 84,35 H 11,63% Gef. C 84,33 H 11,73%

³³⁾ Vgl. T. REICHSTEIN & C. W. SHOPPEE, Discuss. Farad. Soc. Nr. 7, 305 (1949).

³⁴⁾ E. STAHL, Chemiker-Ztg. 82, 323 (1958); Arch. Pharmaz. 292/64, 411 (1959); Angew. Chem. 73, 646 (1961); vgl. auch E. DEMOLE, J. Chromatography 7, 24 (1958).

³⁵⁾ MAZUR & SONDHEIMER⁶⁾ fanden den Smp. $73-74^\circ$, $[\alpha]_D = +62^\circ$ (Chloroform) und ein ν_{max} von 1675 cm^{-1} (in CCl_4).

Die Fraktionen 17–19 (eluiert mit Be-Ae(4:1)) gaben 15 mg ölige Anteile. Nach DC noch vermutlichliches 2-Methyl- Δ^1 -cholestenon-(3) (IV) enthaltend.

Die Fraktionen 20–22 (eluiert mit Be-Ae(1:1)) gaben 20 mg amorph-ölige Anteile. Nicht untersucht.

Die Fraktionen 23–24 (eluiert mit Be-Ae(1:1) und Ae) enthielten nach dem DC 1-Methoxy- Δ^1 -cholesten-(7)-on-(3) (I); nicht weiter untersucht.

2. Versuch mit 2 Mol. KOH: 100 mg Cholestandion-(1,3) (II) vom Smp. 170–174° in 10 ml Dioxan gab man zu 28 mg KOH und versetzte hierauf die Lösung bis zur beginnenden Trübung mit Wasser. Nach Zugabe von 75 mg Methyljodid wurde 10 Std. unter Rückfluss gekocht, dann, wie im 1. Versuch beschrieben, aufgearbeitet. Es resultierten 85 mg neutrale Anteile, die im DC (System-Be-Ae(4:1)) 3 Flecke mit den Rf-Werten 0,78, 0,69 und 0,16 zeigten, sowie 19 mg saure Anteile, die nicht weiter untersucht wurden.

Die neutralen Anteile (85 mg) wurden an 3 g Al_2O_3 chromatographiert.

Die Fraktionen 1–2 (eluiert mit Be-Pe(1:1)) gaben 8 mg amorphes Material. Nicht untersucht.

Die Fraktionen 3–6 (eluiert mit Benzol) gaben aus Äther-Methanol 40 mg Kristalle vom Smp. 140–150°. Nach Umkristallisation aus Äther-Methanol 2,2-Dimethylcholestandion-(1,3) (V) vom Smp. 150–152°, Misch-Smp. mit oben erhaltenem Präparat ebenso.

Die Fraktionen 7–10 (25 mg, eluiert mit Be-Ae(9:1) und (4:1)) waren nach DC ein Gemisch von 2,2-Dimethylcholestandion-(1,3) (V) und 3-Methoxy- Δ^2 -cholestenon-(7) (III). Nicht weiter aufgetrennt.

Die Fraktionen 11–13 (9 mg, eluiert mit Be-Ae(1:1)) bestanden nach dem DC aus 1-Methoxy- Δ^1 -cholestenon-(3) (V). Sie wurden nicht weiter gereinigt.

Die Fraktionen 14–16 (eluiert mit Äther) gaben noch Spuren amorphes Material.

4,4-Dimethyl- Δ^1 -cholestenon-(3) (X): 3 g des amorphen Gemisches von 2 α - und 2 β -Brom-4,4-dimethyl-cholestenon-(3) (VIII und IX) wurden mit 50 ml frisch destilliertem Collidin 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Entfernen des Collidins im Vakuum und üblichem Aufarbeiten resultierten 2,4 g dunkelbraunes, öliges Rohprodukt, das im DC (System Benzol) 2 Flecke mit den Rf-Werten 0,38 (Hauptprodukt) und 0,6 (Ausgangsmaterial) zeigte. Es wurde an 120 g Silicagel chromatographiert.

Die Fraktionen 1–5 (eluiert mit Pe-Be(8:2) und (7:3)) gaben 200 mg amorphes Ausgangsmaterial VIII und IX.

Die Fraktionen 6–8 (eluiert mit Be-Pe(1:1)) gaben 50 mg amorphes Material. Nicht untersucht.

Die Fraktionen 9–15 (1 g, eluiert mit Be und Be-Ae(9:1)) gaben aus Aceton-Methanol 910 mg 4,4-Dimethyl- Δ^1 -cholestenon-(3) (X) vom Smp. 85–86°. $[\alpha]_D^{25} = +37^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,934$ in Chloroform). UV.-Spektren vgl. Tabelle 1, IR.-Spektren vgl. Tabelle 2. Rf-Wert 0,38 (System Benzol). Zur Analyse 20 Std. bei 50° getrocknet.

$C_{29}H_{48}O$ (412,67) Ber. C 84,40 H 11,72% Gef. C 84,07 H 11,95%

Die Fraktionen 16–22 (eluiert mit Be-Ac(4:1), (1:1) und Ae) gaben 750 mg dunkelbraunes Öl, das nicht weiter untersucht wurde.

1 α ,2 α -Oxido-4,4-dimethyl-cholestanon-(3) (XI) aus X: Zu einer Lösung von 1 g 4,4-Dimethyl- Δ^1 -cholestenon-(3) (X) vom Smp. 82–86° in 120 ml frisch über Na destilliertem Dioxan wurden bei Zimmertemperatur unter energischem Rühren innert $\frac{1}{2}$ Std. gleichzeitig aus 2 Tropftrichtern 7 ml 30-proz. H_2O_2 und 15 ml 5-proz. NaOH getropft. Darauf wurde noch 2 Std. weitergeführt, 18 Std. stehengelassen und langsam 20 ml Wasser zugegeben. Dann wurde der grösste Teil des Dioxans im Vakuum entfernt und nach Zugabe von 100 ml Wasser das ausgefällte Rohprodukt abgenutscht, in Äther gelöst, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gab aus Chloroform-Methanol 850 mg Kristalle vom Smp. 128–129°; $[\alpha]_D^{25} = +95^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,113$ in Chloroform). UV.-Spektren vgl. Tabelle 1, IR.-Spektren vgl. Tabelle 2. Rf-Wert 0,53 (System Benzol). Zur Analyse 10 Std. bei 80° getrocknet.

$C_{29}H_{48}O_2$ (428,67) Ber. C 81,25 H 11,29% Gef. C 81,38 H 11,42%

Reduktion von 1 α ,2 α -Oxido-4,4-dimethyl-cholestanon-(3) (XI) mit $LiAlH_4$: 1 α ,3 α -Dihydroxy-(XII) und 1 α ,3 β -Dihydroxy-4,4-dimethylcholestan (XIII): Eine Lösung von 500 mg XI vom Smp.

127–128° in 20 ml abs. Äther wurde unter Rühren innert 30 Min. zu einer Suspension von 300 mg LiAlH_4 in 20 ml abs. Äther getropft und noch weitere 3 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Zerstörung des überschüssigen LiAlH_4 mit feuchtem Äther und Versetzen der Lösung mit 2 N H_2SO_4 bis zur lackmussauren Reaktion wurde die ätherische Schicht abgetrennt und die wässrige Phase 3mal mit je 100 ml Äther ausgeschüttelt. Die weitere übliche Aufarbeitung lieferte 445 mg Rohprodukt, das im DC (System Benzol-Äther(4:1)) 2 Flecke mit den Rf-Werten 0,26 und 0,1 zeigte. Es wurde an 14 g Al_2O_3 chromatographiert.

Die Fraktionen 1–6 (eluiert mit Be und Be-Ae(9:1)) gaben 25 mg amorphe Teile. Nicht untersucht.

Die Fraktionen 7–15 (eluiert mit Be-Ae(85:15) und (4:1)) gaben 360 mg Rohprodukt. Nach dreimal Umkristallisieren aus Äther-Methanol resultierten 315 mg krist. *1 α ,3 α -Dihydroxy-4,4-dimethyl-cholestan* (XII) vom Smp. 218–220°. $[\alpha]_D^{25} = +21,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,984$ in Chloroform). Zur Analyse wurde 10 Std. bei 100° getrocknet.

$\text{C}_{29}\text{H}_{52}\text{O}_2$ (432,71) Ber. C 80,49 H 12,11% Gef. C 80,47 H 12,18%

Die Fraktionen 16–20 (eluiert mit Be-Ae(1:1) und Ae) gaben 40 mg *1 α ,3 β -Dihydroxy-4,4-dimethyl-cholestan* (XIII) vom Smp. 180–195°. Nach Umkristallisation aus Methanol Blättchen vom Smp. 196–198°. $[\alpha]_D^{25} = +23,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,004$ in Chloroform). Zur Analyse wurde 10 Std. bei 100° getrocknet.

$\text{C}_{29}\text{H}_{52}\text{O}_2$ (432,71) Ber. C 80,49 H 12,11% Gef. C 80,49 H 12,17%

Die Fraktionen 21–23 (eluiert mit Äther und Methanol) gaben noch Spuren amorphen Materials.

Reduktion von 4,4-Dimethyl-cholestanon-(3) (VII) mit LiAlH₄: Eine Lösung von 100 mg VII vom Smp. 99–101° in 10 ml abs. Äther wurde mit 65 mg LiAlH_4 3 Std. unter Rückfluss erhitzt. Hierauf wurde mit wenig Wasser 10 Min. stehengelassen, die Ätherlösung mit 2 N H_2SO_4 und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Es resultierten 105 mg Rohprodukt, das an 70 g Kieselgel nach der Methodik von DUNCAN³⁶) chromatographiert wurde. Zur Elution diente pro Fraktion 50 ml Benzol-Äther-(95:5).

Die Fraktionen 1–5 ergaben 6 mg amorphes Material.

Die Fraktionen 6–10 lieferten 88 mg Eindampfrückstand, der im Dünnschichtchromatogramm nur 1 Fleck zeigte und aus Methylenchlorid-Methanol 55 mg krist. 4,4-Dimethylcholestanol-(3 β) vom Smp. 155–157° lieferte. MAZUR & SONDHEIMER⁶) fanden den Smp. 157–158°.

4,4-Dimethylcholestandion-(1,3) (XIV) aus 1 α ,3 α - und 1 α ,3 β -Dihydroxy-4,4-dimethyl-cholestan (XII resp. XIII). Eine Lösung von 400 mg XII und XIII in 100 ml Aceton wurde unter Rühren und Durchleiten von N_2 bei 10–15° mit 0,75 ml der CrO_3 - H_2SO_4 -Stammlösung (2,67 g CrO_3 und 2,30 ml konz. H_2SO_4 , mit Wasser auf 10 ml aufgefüllt) versetzt (Farbwechsel von Orange nach Grün) und 4 Min. bei 10–15° stehengelassen. Hierauf wurde mit 150 ml Wasser versetzt, das Aceton im Vakuum entfernt und die wässrige Lösung mit Äther-Chloroform (9:1) ausgeschüttelt. Nach Waschen mit Wasser, Trocknen mit Na_2SO_4 und Eindampfen resultierten 350 mg grügefärbtes Rohprodukt, das zur Reinigung gelöst und durch 3 g Al_2O_3 filtriert wurde. Der Eindampfungsrückstand gab aus Chloroform-Methanol 140 mg Kristalle vom Smp. 108–115°. Nach Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol *4,4-Dimethylcholestandion-(1,3) (XIV)* vom Smp. 114–117°. UV.-Spektren vgl. Tabelle 1, IR.-Spektren vgl. Tabelle 2. Rf-Wert 0,2 (System Benzol). $[\alpha]_D^{25} = +74^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,133$ in Chloroform). Zur Analyse wurde 20 Std. bei 60° getrocknet.

$\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_2$ (428,67) Ber. C 81,25 H 11,29% Gef. C 81,46 H 11,42%

Methylierung von 4,4-Dimethylcholestandion-(1,3) (XIV) mit CH_3N_2 : Eine Lösung von 140 mg XIV in 4 ml Chloroform und 3 ml Methanol wurde mit 8 ml ätherischer Diazomethanlösung versetzt und 2 Std. bei 20–22° stehengelassen. Nach dieser Zeit war die Lösung farblos geworden. Es wurden noch 5 ml Diazomethanlösung zugegeben und weitere 2 Std. stehengelassen. Hierauf wurde eingedampft und der Rückstand, der im DC 2 Flecke mit den Rf-Werten 0,55 und 0,34 (System Be-Ae(4:1)) zeigte, an 4,5 g Al_2O_3 chromatographiert.

Die Fraktionen 1–2 (eluiert mit Benzol) gaben 13 mg amorphe Anteile. Nicht untersucht.

³⁶) G. R. DUNCAN, J. Chromatography 8, 37 (1962).

Die Fraktionen 3–8 (eluiert mit Be und Be-Ae(9:1)) gaben 55 mg im DC einheitliche Kristalle. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther-Methanol resultierte reines *3-Methoxy-4,4-dimethyl- Δ^2 -cholestenon-(1)* (XVI) vom Smp. 126–128°. $[\alpha]_D^{25} = +101^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,775$ in Chloroform). UV.-Spektren vgl. Tabelle 1, IR.-Spektren vgl. Tabelle 2. Zur Analyse 10 Std. bei 60° getrocknet.

$C_{30}H_{50}O_2$ (442,70) Ber. C 81,39 H 11,38% Gef. C 81,05 H 11,54%

Die Fraktionen 9–11 (eluiert mit Be-Ae(9:1)) gaben 8 mg amorphe Anteile. Nicht weiter untersucht.

Die Fraktionen 12–16 (eluiert mit Be-Ae(4:1), (7:3) und (1:1) und Äther) gaben 49 mg Öl, das im DC nur einen Flecken zeigte. Rf-Wert 0,34 (System Be-Ae(4:1)). 35 mg Öl wurden an 2,5 g Al_2O_3 chromatographiert. Zur Elution dienten je 4 ml pro Fraktion.

Die Fraktionen 1–21 (eluiert mit Benzol-Äther-(9:1), (4:1) und (1:1)) gaben 7 mg amorphes Material. Nicht untersucht.

Die Fraktionen 22–24 (eluiert mit Benzol-Äther-(1:1)) gaben 30 mg Rohkristalle, die nach Umkristallisieren aus Äther-Essigester-Methanol reines *1-Methoxy-4,4-dimethyl- Δ^1 -cholestenon-(3)* (XV) in Nadeln vom Smp. 114–117° lieferten. $[\alpha]_D^{23} = +27^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,800$ in Chloroform). UV.-Spektren vgl. Tabelle 1, IR.-Spektren vgl. Tabelle 2. Zur Analyse 15 Std. bei 40° getrocknet.

$C_{30}H_{50}O_2$ (442,70) Ber. C 81,39 H 11,38 –OCH₃ 6,82%
Gef. „ 81,13 „ 11,49 „ 6,66%

Methylierung von 4,4-Dimethylcholestandion-(1,3) (XIV) mit CH₃J-KOH: 100 mg 4,4-Dimethylcholestandion-(1,3) (XIV) vom Doppel-Smp. 114–117°/132–140° in 10 ml Dioxan gab man zu 27 mg KOH und versetzte hierauf die Lösung bis zur beginnenden Trübung mit Wasser. Nach Zugabe von 90 mg Methyljodid wurde 10 Std. unter Rückfluss gekocht, hierauf im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Äther-Chloroform-(9:1) aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde 3mal mit 5-proz. NaOH ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Es resultierten 85 mg neutrale Anteile, die im DC 2 Flecke mit den Rf-Werten 0,68 und 0,58 (System Benzol-Äther(4:1)) zeigten. Sie wurden an 3 g Al_2O_3 chromatographiert.

Die Fraktionen 1–2 (eluiert mit Pe und Be-Pe(1:1)) gaben 10 mg amorphe Anteile. Nicht untersucht.

Die Fraktionen 3–6 (eluiert mit Be) gaben aus Äther-Methanol 51 mg Kristalle vom Smp. 137–145°. Nach Umkristallisation aus Äther-Methanol resultierte reines *2,2,4,4-Tetramethylcholestandion-(1,3) (XVIII)* vom Smp. 146–148°. $[\alpha]_D^{25} = +78^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,835$ in Chloroform). UV.-Spektren vgl. Tabelle 1, IR.-Spektren vgl. Tabelle 2. Zur Analyse 10 Std. bei 70° getrocknet.

$C_{31}H_{52}O_2$ (456,73) Ber. C 81,52 H 11,48% Gef. C 82,07 H 11,80%

Die Fraktionen 7–9 (eluiert mit Be-Ae(9:1) und (4:1)) gaben 8 mg amorphe Anteile. Nicht untersucht.

Die Fraktionen 10–13 (eluiert mit Be-Ae(2:1) und (1:1)) gaben 10 mg Kristalle, die im DC wie *3-Methoxy-4,4-dimethyl- Δ^2 -cholestenon-(1)* (XVI) wanderten.

Die Fraktionen 14–16 (eluiert mit Äther) gaben wenig öliges Material. Nicht untersucht.

2,2-Dibrom-4,4-dimethylcholestandion-(1,3) (XVIII) aus XIV: Zu einer Lösung von 150 mg 4,4-Dimethylcholestandion-(1,3) (XIV) vom Smp. 114–117° in 5 ml Chloroform und 1,5 ml Methanol wurden bei 22° 1 ml einer 12,25-proz. Lösung von Br_2 in Chloroform (entspr. 2,2 Äquiv.) unter Rühren zugetropft. Bis zur Zugabe von 0,8 ml Br_2 -Lösung trat sofortige Entfärbung ein; nachher blieb die orange Färbung bestehen. Nach Zugabe von Wasser und Einengen im Vakuum wurde die Lösung mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung ergab nach Waschen mit wenig Wasser, Trocknen mit Na_2SO_4 und Eindampfen im Vakuum 170 mg Rohprodukt, das aus Äther-Methanol 110 mg Kristalle vom Smp. 98–105° lieferte. Nach dreimal Umkristallisieren aus Äther-Methanol resultierte reines XVIII vom Smp. 107–110° und dem Rf-Wert im DC von 0,67 (System: Benzol). $[\alpha]_D^{23} = -10^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,165$ in Chloroform). UV.-Spektren vgl. Tabelle 1, IR.-Spektren vgl. Tabelle 2. Zur Analyse 10 Std. bei 60° getrocknet.

$C_{29}H_{46}O_2Br_2$ (586,52) Ber. C 59,39 H 7,91 Br 27,25% Gef. C 60,25 H 8,25 Br 26,97%

SUMMARY

On methylation with $\text{CH}_3\text{I-KOH}$ cholestan-1,3-dione (II) yielded 2,2-dimethyl-cholestan-1,3-dione (V) as the main product and 1-methoxy- Δ^1 -cholesten-3-one (I), 3-methoxy- Δ^2 -cholesten-1-one (III) and 2-methyl- Δ^1 -cholesten-3-one (IV) as minor products.

4,4-dimethyl-cholestan-1,3-dione (XIV) was synthesized starting from 4,4-dimethyl-cholestan-3-one (VII). The first intermediates were the Δ^1 -3-ketone X and the $1\alpha,2\alpha$ -epoxy-3-ketone XI. LiAlH_4 -reduction of the latter gave the $1\alpha,3\alpha$ -diol XII and the $1\alpha,3\beta$ -diol XIII in the ratio of 9:1 in favour of the epimer with the axial 3α -hydroxyl group. The configuration and conformation of the two isomers existing as chair forms was proven by IR.-spectroscopy. The β -diketon XIV was obtained by CrO_3 -oxidation of the diols XII and XIII. The equilibrium between the keto and the enol form of XIV in the solid state and in solution was determined from the IR.- and UV.-spectra.

Methylation of 4,4-dimethyl-cholestan-1,3-dione (XIV) with diazomethane yielded the O-methylated derivatives XV and XVI whereas the reaction with $\text{CH}_3\text{I-KOH}$ led mainly to 2,2,4,4-tetramethyl-cholestan-1,3-dione (XVII). Bromination of XIV gave the 2,2-dibromo-derivative XVIII.

Flexible conformations are postulated for the substituted 1,3-diketones from the analysis of the molecular models. The 2,2-substituted derivatives possess the twist conformation. It is very likely that the twist form is the preferred conformation also for the 2,2,4,4-tetrasubstituted 1,3-diketons XVII and XVIII. The conformation of 4,4-dimethyl-cholestan-1,3-dione appears to be the same as that of 4,4-dimethyl-cholestan-one-(3) (VII) which is still open to discussion.

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

26. Präparative Herstellung von krist. 6-Desoxy-6-amino-D-glucosehydrochlorid und Konstitution einiger Zwischenprodukte

von E. Hardegger, G. Zanetti und K. Steiner

(6. XII. 62)

6-Desoxy-6-amino-D-glucose ist als Baustein des Antibiotikums Kanamycin von Interesse und kann daraus durch Hydrolyse mit Salzsäure als krist. Hydrochlorid III gewonnen werden¹⁾.

Versuche zur Herstellung der Verbindung III aus D-Glucose wurden schon von FISCHER & ZACH²⁾ beschrieben, die über die « α -Aceto-1,6-dibrom-glucose» mit Methanol und Silberoxid und dann mit Ammoniak zum 6-Desoxy-6-amino- β -methylglucosid (IX) gelangten. Das Hydrolysat des 6-Aminoglucosids IX war stark redu-

¹⁾ M. J. CRON, O. B. FARDIG, D. L. JOHNSON, H. SCHMITZ, D. F. WHITEHEAD, I. R. HOOPER & R. U. LEMIEUX, J. Amer. chem. Soc. 80, 2342 (1958); G. ZANETTI, Dissertation E.T.H. Zürich 1962, Prom. Nr. 3241.

²⁾ E. FISCHER & K. ZACH, Ber. deutsch. chem. Ges. 44, 132 (1911).