

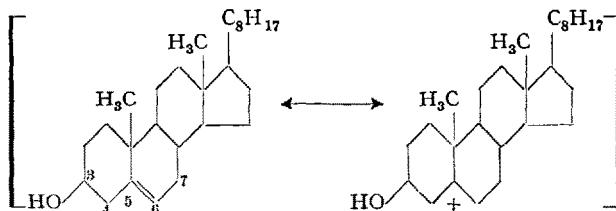
Die direkte Halogenierung des Cholesterins in der Allylstellung (C₇-Atom)

(Sterine als ionoide Systeme II¹)

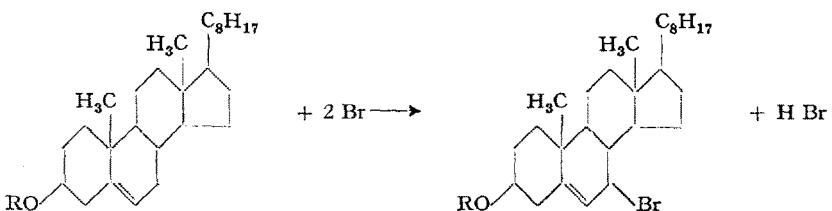
K. ZIEGLER und Mitarbeiter² erwähnten kurz in ihrer Abhandlung *Über die Halogenierung in der Allylstellung*, daß sich Cholesterin mit Bromsuccinimid bromieren ließe. In der Folge haben sich mehrere Arbeitskreise³⁻⁷ erfolgreich mit diesem Gegenstand befaßt. Das in 7-Stellung eintretende Brom wird anschließend als HBr abgespalten und führt zum 7-Dehydrocholesterol (Provitamin D₃).

Wir sind nun von einer ganz anderen Seite her, nämlich der Untersuchung über die Karbeniumsalzbildung zwischen Cholesterin und Perchlorsäure^{1,8} und dem Studium der in der Literatur bekannten Substitutions- und Additionsreaktionen am Ring B des Cholesterins, zu einer speziellen Theorie über den Additions- und Substitutionsmechanismus am Cholesterinkern gelangt, die – experimentell realisiert – zu überraschenden Resultaten führte und die wir für den speziellen Fall der Bromierung des Cholesterins kurz auseinandersetzen wollen:

Die C-Atome 3, 4, 5, 6 und 7 des Cholesterinkerns lassen sich je nach der Bindungsfestigkeit ihrer Elektronen in zwei Gruppen einteilen. Die C-Atome 3, 5 und 7 besitzen instabile und die C-Atome 4 und 6 stabile Elektronenoktette. Dies läßt sich durch zahlreiche aus der Literatur bekannte Substitutionsreaktionen mit und ohne Konfigurationswechsel belegen. Die Doppelbindung in 5,6-Stellung ist nur als eine der beiden möglichen elektromeren Grenzzustände zu betrachten:



Wir fanden nun, daß die Addition von Br^{8,10}, HCl¹¹ und HClO¹² in Lösungsmittel mit Dipolstruktur ausschließlich über Kryptionen erfolgt⁸.



¹ H. SCHALTEGGER, Helv. chim. acta. 29, 285 (1946); Exper. 2, 27 (1946).

² K. ZIEGLER, A. SPÄTH, E. SCHAAF, W. SCHUMANN und E. WINCKELMANN, Ann. Chem. 551, 80 (1942).

³ H. B. HEMBEST und E. R. H. JONES, Nature 158, 169 (1946), Brit. P. 574432, U. P. 2441091.

⁴ J. A. KEVERLING BUISMAN, W. STEVENS und J. VAN DER VLIET, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 66, 83 (1947).

⁵ J. REDEL und B. GAUTHIER, Bull. Soc. Chim. France 607 (1948).

⁶ A. E. BIDE, H. B. HEMBEST, E. R. H. JONES, R. W. PEEVERS und P. A. WILKINSON, J. Chem. Soc. London 1783 (1948).

⁷ ALB. LÖWENBEIN, Brit. P. 604928 (C. A. 43, 700 [1949]).

⁸ Gegenstand einer späteren Publikation a.a.O.

⁹ A. WINDAUS, Ber. Dtsch. chem. Ges. 39, 518 (1906).

¹⁰ A. REINITZER, Mh. Chem. 9, 421 (1888).

¹¹ E. MAUTHNER, Mh. Chem. 27, 305 (1906). – E. WAGNER, Bioch. Z. 261, 64 (1938).

¹² S. MORI, Chem. Abstr. 41, 3807b (1947).

²¹ Exper.

Im Hinblick auf eine Substitution in 7-Stellung ist zu sagen, daß der positive Charakter der C-Atome 5 und 7 nicht gleich stark ausgeprägt ist. Das C₇-Atom ist negativer als das C₅-Atom¹ (in Anlehnung an die Ausdrucksweise bei der elektrochemischen Spannungsreihe der Metalle), daher wird bei der Spaltung der C₇-H-Bindung jedes der beiden Atome sein Bindungselektron behalten, d. h., die Substitution wird nicht kryptionisch, sondern über Radikale erfolgen. Im Falle der Bromierung müßte durch Anwendung atomaren Broms ein 7-Substitutionsderivat gefaßt werden können. Die entsprechend angesetzten Versuche übertrafen alle unsere Erwartungen bei weitem.

Es ist uns gelungen², Ester des Cholesterins direkt mit Brom in Tetrachlorkohlenstoff mit Licht im Bereich des Bromkontinuums (Absorptionsmaximum 4100 Å) glatt in die entsprechenden 7-Bromcholesteryl ester in einer Ausbeute von 55–65 % der Theorie überzuführen (siehe untenstehende Strukturformel).

Analog erhält man mit Chlor die 7-Chlorcholesteryl ester in bedeutend schlechterer Ausbeute. In allen Fällen entwickelt sich die einer normalen Substitution entsprechende Halogenwasserstoffmenge.

Der Beweis für die 7-Stellung des Halogens und das Vorhandensein der 5,6-Doppelbindung wurde durch folgende Umsetzungen erreicht:

1. Das Halogen wurde durch Schütteln mit Silberhydroxyd³ und anschließender Benzoylierung in das Dibenzoat des Δ₅-Cholesten-3,7-diols übergeführt. Smp. 170–171°. Der Mischschmelzpunkt mit einem Vergleichspräparat, das nach WINDAUS und Mitarbeiter⁴ hergestellt wurde, ergab keine Depression.

2. Das 7-Halogencholesterylbenzoat wurde mit tertiären Basen^{5,6} in das 7-Dehydrocholesterylbenzoat vom Smp. 139–140° übergeführt. Das daraus gewonnene 7-Dehydrocholesterol zeigte folgende Absorptionsmaxima:

λ in mμ	E $\left\{ \begin{array}{l} 1 \text{ cm} \\ 1\% \end{array} \right.$
271,5	311
282	328
294	186

Nach Bestrahlung mit Ultravioletlicht¹ schmolz das nach der Veresterung erhaltene Vitamin-D₃-dinitro-

benzoat aus Aceton-Methanol bei 128°, aus Isopropyläther bei 136–138°.

¹ Spaltet man nämlich von 7-Bromcholesteryl estern mit tertiären Basen HBr ab, so erhält man neben 30–40% 7-Dehydrocholesterol als Hauptprodukt das Δ 4,6-Cholestadienol-3^{3,5}. Die Reaktion geht intermediär über das mesomere Allylkation (siehe umstehende Formel):

Das Br' wandert an das positivere C₅-Atom und spaltet nach «4» HBr zum 4,6-Dien ab.

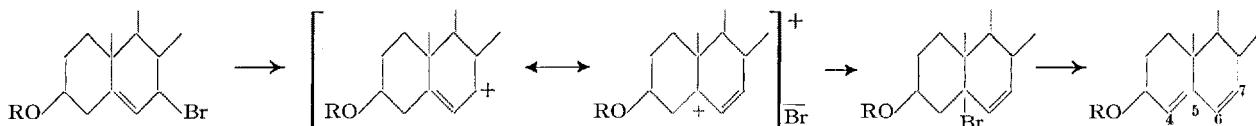
² Unsere Patentanmeldungen vom 6. Oktober 1948.

³ J. A. KEVERLING BUISMAN, W. STEVENS und J. VAN DER VLIET, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 66, 83 (1947).

⁴ A. WINDAUS, H. LETTRÉ und P. SCHENK, Ann. Chem. 520, 98 (1935).

⁵ A. E. BIDE, H. B. HEMBEST, E. R. H. JONES, R. W. PEEVERS und P. A. WILKINSON, J. Chem. Soc. London 1783 (1948).

⁶ A. WINDHAUS und Mitarbeiter, Ann. Chem. 533, 118 (1937).



Hergestellt wurden durch direkte Photohalogenierung folgende 7-Halogencholesteryl ester: (Die beiden ersten sind bereits von anderen Autoren^{1,2} mit Hilfe von Bromsuccinimid hergestellt worden).

	Zersp.	$[\alpha]^{20}_D$
7-Bromcholesterylacetat	109–111°	-241° ³
7-Bromcholesterylbenzoat	141–142°	-170°
7-Bromcholesteryltosylat	109–110°	-196°
7-Chlorcholesterylbenzoat	168°	-122°

Die englischen Autoren⁴ fanden für das gleiche 7-Chlorcholesterylbenzoat, dargestellt aus 7-Oxycholesterylbenzoat mit PCl_3 , einen Schmelzpunkt von 150° und eine Drehung von $[\alpha]^{20}_D = -119^\circ$.

Bei der Bromierung des Cholesterylbenzoats mit freiem Brom konnten wir in geringer Menge neben dem 7-Monoderivat noch ein x, 7-Dibromcholesterylbenzoat, prismatische Plättchen, Zersp. 141–142°, $[\alpha]^{20}_D = -163^\circ$ (2%ig in CHCl_3) isolieren, das nach der HBr-Abspaltung ebenfalls ein 7-Dehydroderivat lieferte.

Bei geeigneter Reaktionsführung der Bromierung mit Brom erhält man ein Reaktionsprodukt, welches sich von denjenigen mit Bromsuccinimid erhaltenen in keiner Weise unterscheidet. Durch Kristallisation aus Isopropyläther erhält man die 7-Bromcholesterylester in schönen weißen Nadeln. Auch die Ausbeuten an 7-Brom-estern stehen denjenigen nach der Bromsuccinimidmethode erhaltenen in keiner Weise nach.

Zusammenfassend ergibt sich, daß die direkte photochemische Bromierung der Cholesterylester ausschließlich zu 7-Bromcholesteryl estern führt. Nach der INGOLDSchen Systematik dürfte hier ein SR 2-Mechanismus vorliegen.

Es ist eine gut bekannte Tatsache, daß Cholesterin oder dessen Ester mit Brom einerseits aus Eisessig oder Äther das schön kristallisierte Dibromid^{5,6} mit HCl anderseits das Hydrochlorid⁷ geben. Dieses für Olefine charakteristische Verhalten des Cholesterins dürfte die Ursache gewesen sein, daß eine Substitution in der Allylstellung (C_7 -Atom) durch direkte Bromierung gar nicht in Erwägung gezogen wurde. Es sind gerade 60 Jahre her, seit REINITZER⁸ durch Einwirken von Brom auf Cholesterylacetat das 5,6-Dibromcholesterylacetat erhielt.

¹ H. B. HEMBEST und E. R. H. JONES, Nature 158, 169 (1946), Brit. P. 574432, U. P. 2442091.

² J. A. KEVERLING BUISMAN, W. STEVENS und J. VAN DER VIJLET, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 66, 83 (1947).

³ (2%ig in CHCl_3)

⁴ A. E. BIDE, H. B. HEMBEST, E. R. H. JONES, R. W. PEEVERS und P. A. WILKINSON, J. Chem. Soc. London 1783 (1948).

⁵ A. WINDAUS, Ber. Dtsch. chem. Ges. 39, 518 (1906).

⁶ A. REINITZER, Mh. Chem. 9, 421 (1888).

⁷ E. MAUTHNER, Mh. Chem. 27, 305 (1906). — E. WAGNER, Bioch. Z. 261, 64 (1933).

Ich möchte es nicht unterlassen, Frl. G. BLASCHKE und E. ALBRECHT für ihre tatkräftige Mitarbeit zu danken.

H. SCHALTEGGER

Aus der wissenschaftlichen Forschungsabteilung der Dr. A. Wander AG., Bern, den 4. Mai 1949.

Summary

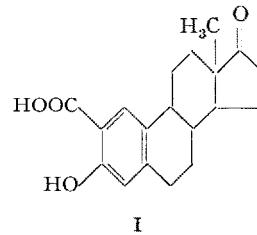
In the past years the 7-bromo-cholesteryl esters were obtained indirectly by using *N*-bromosuccinimide.

It has now become possible to obtain directly from cholesteryl esters in carbon tetrachloride the corresponding 7-bromo-compounds by a simple method using bromine and light, with a yield of 60% of the theoretical amount, while with the dark reaction the dibromocholesterol known for about 60 years is produced.

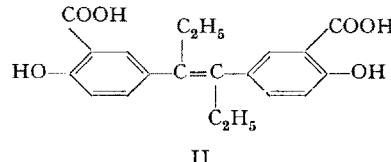
Über Carbonsäuren von natürlichen und körperfremden Östrogenen

Bei unseren Versuchen, wasserlösliche Derivate der Östrogene herzustellen, haben wir auch vor längerer Zeit untersucht, ob die biologische Wirksamkeit durch die Einführung der Carboxylgruppe in natürliche oder synthetische Östrogene beeinflußt wird.

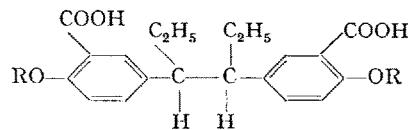
Es wurden die folgenden Verbindungen dargestellt:



I



II



IIIa R = H } mesoide
IIIb R = OC₂H₅ } Formen

Die Carboxylierung gelingt leicht und in teilweise guter Ausbeute durch die Anwendung der vor längerer Zeit beschriebenen Methode von S. MARASSE¹. Die Konstitution der aus Diäthylstilbostrol und Hexöstrol

¹ Friedl. Fortschritte Teerfarbenfabr. 3, 821 (1893); 4, 152 (1894–97).