

Zur Verseifung des gebildeten Acetals wurden 15 g dieser Fraktion mit 60 ccm Wasser 2 Stdn. im Bombenrohr auf 120—130° erhitzt. Die klare wäßrige Lösung wurde ausgeäthert und der Äther mit Sodalösung geschüttelt. Der nach dem Verdampfen des Äthers verbleibende Rückstand (4 g) stellte fast reinen Bernsteinsäure-halbaldehyd-ester dar, der mit wäßriger Semicarbazid-acetat-Lösung momentan eine nahezu quantitative Fällung gab. Nach dem Umkrystallisieren aus Wasser wurde der Schmp. des Semicarbazons bei 133° gefunden.

4.384 mg Sbst.: 7.245 mg CO₂, 2.760 mg H₂O.

C₇H₁₃O₃N₃. Ber. C 44.90, H 7.00.

Gef. „ 45.10, „ 7.05.

410. Adolf Butenandt und Alexander Wolff: Über die Bromierung von Cholestanon und Koprostanon: $\Delta^{1,2}$ -Cholestenon-(3).

[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Hochschule Danzig-Langfuhr.]

(Eingegangen am 17. Oktober 1935.)

Bei Untersuchungen im Gebiet des Progesterons und Androsterons fanden wir eine Regel, für die bereits einige Beispiele veröffentlicht worden sind^{1) 2) 3)}: Läßt man auf die gesättigten 3-Oxo-Verbindungen der Sterin-Gruppe 1 Mol. Brom einwirken, so findet der Eintritt eines Bromatoms neben der Carbonylgruppe bevorzugt entweder am C₂ oder am C₄ statt, je nachdem ob das Ausgangs-Keton der Dihydro-cholesterin- (*allo*- oder *trans*-) Reihe oder der Koprosterin- (*cis*-) Reihe angehört. Die Verknüpfungsart der Ringe A und B des Sterin-Skelettes übt also einen entscheidenden Einfluß aus auf die Stellung, in der die Substitution durch Brom stattfindet.

In der vorliegenden Notiz geben wir ein weiteres Beispiel bekannt, das sich dieser Regelmäßigkeit einfügt. Läßt man auf Koprostanon 1 Mol. Brom in Eisessig-Lösung in Gegenwart von Spuren Bromwasserstoff einwirken, so scheidet sich das 4-Brom-koprostanon (I) in gedrungenen Prismen ab, die nach dem Umlösen aus Eisessig bei 110—111° (unkorr.) schmelzen⁴⁾. Wie es für die am C₄ gebromten Ketone der *cis*-Reihe charakteristisch zu sein scheint^{1) 3)}, spaltet das 4-Brom-koprostanon beim Kochen mit wasser-freiem Pyridin 1 Mol. Bromwasserstoff ab und liefert erwartungsgemäß das bekannte Cholestenon (II) vom Schmp. 79—80° (unkorr.). Im vorliegenden Fall bildet sich das Cholestenon nur in einer Ausbeute bis zu 30%, während der Rest des Brom-ketons z. T. verharzt, z. T. mit dem Pyridin unter Bildung einer in Alkohol schwer löslichen Verbindung reagiert, die wir zunächst nicht untersucht haben. Das aus Koprostanon dargestellte Cholestenon zeigte in seinen Eigenschaften Übereinstimmung mit einem auf dem üblichen Wege⁵⁾ gewonnenen Präparat.

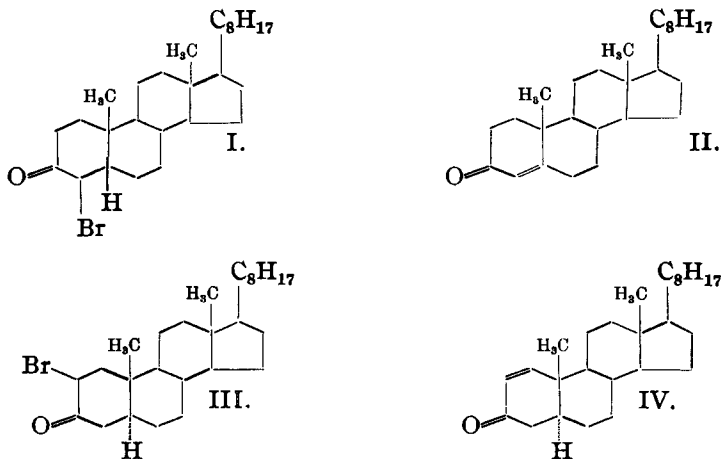
1) Butenandt u. Josef Schmidt, B. **67**, 1901 [1934].

2) Butenandt u. Mamoli, B. **68**, 1850 [1935].

3) Butenandt u. Mamoli, B. **68**, 1854 [1935].

4) Dorée, Journ. chem. Soc. London **95**, 649 [1909], hat 1909 die Einwirkung von Brom auf Koprostanon in CHCl₃-Lösung untersucht; er erwähnt nur ein Dibromid vom Schmp. 127—128°.

5) Windaus, B. **39**, 518 [1906]; L. Ruzicka u. Mitarbeiter, Helv. chim. Acta **17**, 1412 [1934].



Behandelt man Cholestanon in derselben Weise mit 1 Mol. Brom, wie das Koprostanon, so scheidet sich aus der rasch entfärbten Lösung beim Stehen das 2-Brom-cholestanon (III) in schön ausgebildeten, weißen Nadeln ab, die nach dem Umlösen aus Chloroform-Eisessig einen Schmp. von 169—170° (unkorr.) zeigen⁶⁾.

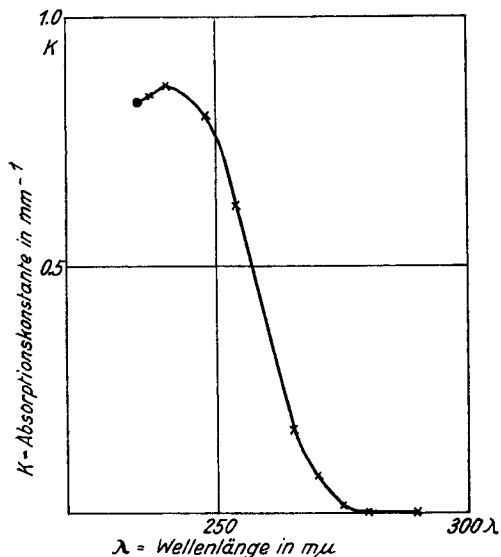


Fig. 1. Absorptionsspektrum des $\Delta^{1,2}$ -Cholestanons. (0.02-proz. Lösung in CHCl_3)

Trotz des einheitlichen Aussehens und des völlig konstanten Schmelzpunktes scheint das mehrfach bereitete Monobromcholestanon stets eine kleine Menge (etwa $\frac{1}{13}$ Mol.) an Cholestanon zu enthalten; darauf deuten die Analysen-Zahlen und der Befund, daß man nach mehrstündigem Erhitzen des gebromten Ketons mit Chinolin aus dem entstehenden Harz nur eine der oben angegebenen Zahl entsprechende Menge an Cholestanon isolieren kann. — Beim Kochen des 2-Brom-cholestanons (III) mit wasser-freiem Pyridin bildet sich in fast quantitativer Ausbeute ein sehr schwer lösliches, Halogen und Stickstoff enthaltendes Reaktionsprodukt des gebromten Ketons mit Pyridin, das kurz oberhalb von 300° schmilzt und noch untersucht werden soll.

⁶⁾ Vavon u. Jakubowicz erwähnen Bull. Soc. chim. France [4] 53, 585 [1933] ein Brom-cholestanon vom Schmp. 169—170°; es ist nicht näher charakterisiert worden, aber wohl mit dem hier beschriebenen identisch. — Dorée, Journ. chem. Soc. London 95, 648 [1909], hat durch Einwirkung von Brom auf Cholestanon in CHCl_3 -Lösung zwei Dibromprodukte (Schmp. 188° und 140°) erhalten.

In Übereinstimmung mit unseren früheren Beobachtungen^{2) 3)} an den in 2-Stellung bromierten Ketonen ließ sich durch 5-stdg. Erhitzen mit einer 21-proz. Kaliumacetat-Eisessig-Lösung auf 200° aus dem 2-Brom-cholestanon (III) 1 Mol. Bromwasserstoff abspalten. Auf diese Weise wurde das bisher unbekannte $\Delta^{1,2}$ -Cholestenon-(3) (IV) gewonnen, das bei 111 bis 112° (unkorr.) schmilzt, eine optische Drehung $[\alpha]_D^{18} = -32.1^\circ$ (in Alkohol) und eine für α, β -ungesättigte Ketone zu erwartende Absorption bei 240 m μ zeigt, die in Fig. 1 veranschaulicht wird. Das $\Delta^{1,2}$ -Cholestenon liefert ein bei 146—147° (unkorr.) schmelzendes Oxim.

Auf die Anwendung der in der vorliegenden Arbeitsreihe gesammelten Erfahrungen zur Darstellung von physiologisch interessanten Verbindungen der Sexualhormon-Gruppe kommen wir in späteren Mitteilungen zurück.

Wir danken der Deutschen Forschungs-Gemeinschaft und der Schering-Kahlbaum A.-G., Berlin für die Unterstützung unserer Arbeiten.

Beschreibung der Versuche.

2-Brom-cholestanon.

1 g Cholestanon (Schmp. 128—129°) wurde in 40 ccm Eiseisig gelöst, mit 4 Tropfen Bromwasserstoff-Eisessig und 2.4 ccm einer 1.05 Mol. Brom enthaltenden Brom-Eisessig-Lösung versetzt. Die Reaktions-Lösung war bei 15—20° nach 10 Min. entfärbt. Nach 12-stdg. Stehen kristallisierte das 2-Brom-cholestanon in schön ausgebildeten, weißen Nadeln direkt aus der Reaktions-Lösung. Nach dem Umlösen aus Chloroform-Eisessig zeigte es einen Schmp. von 169—170° (unkorr.) Ausbeute: 1.1 g.

5.098 mg Sbst.: 13.130 mg CO₂, 4.440 mg H₂O. — 6.401 mg Sbst.: 2.450 mg AgBr.

C₂₇H₄₆OBr. Ber. C 69.64, H 9.75, Br 17.17.

Gef. „ 70.24, „ 9.75, „ 16.29.

$\Delta^{1,2}$ -Cholestenon.

1 g 2-Brom-cholestanon (Schmp. 169—170°) wurde in 30 ccm 21-proz. Kaliumacetat-Eisessig-Lösung suspendiert und 5 Stdn. bei 200° im Bombenrohr erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasser gefällt und mit Äther aufgenommen. Die neutralen Anteile wurden bei 0.001 mm Hg destilliert; bei 100—110° sublimierte ein Stoff, der nach nochmaligem Umlösen aus verd. Aceton in schön gefiederten Blättchen vom Schmp. 111—112° (unkorr.) kristallisierte. Ausbeute: 50 mg. $[\alpha]_D^{18} = -32.1^\circ$ (in Alkohol). Absorptionsmaximum bei 240 m μ (Fig. 1).

5.177, 3.682 mg Sbst.: 15.945, 11.350 mg CO₂, 5.310, 3.780 mg H₂O.

C₂₇H₄₄O. Ber. C 84.30, H 11.53.

Gef. „ 84.00, 84.07, „ 11.48, 11.49.

Oxim: 20 mg $\Delta^{1,2}$ -Cholestenon (Schmp. 111—112°) wurden mit 10 ccm alkohol. Hydroxylamin-Acetat-Lösung (40 mg Hydroxylamin-Hydrochlorid + 80 mg Natriumacetat zusammengeschmolzen, mit Alkohol ausgekocht und filtriert) 2 Stdn. auf dem Wasserbade gekocht. Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasser gefällt und aus verd. Alkohol umgelöst. Schmp. 146—147° (unkorr.).

3.302 mg Sbst.: 0.705 ccm N (24°, 765 mm).

C₂₇H₄₆ON. Ber. N 3.51. Gef. N 3.66.

4-Brom-koprostanon.

510 mg Koprostanon⁷⁾ (Schmp. 60—61⁰) wurden in 40 ccm Eisessig gelöst, mit 3 Tropfen Bromwasserstoff-Eisessig und 1.4 ccm einer 1.05 Mol. enthaltenden Brom-Eisessig-Lösung versetzt. Die Lösung war nach 15 Min. entfärbt, am nächsten Tage hatten sich Krystalle in Form von gedrungenen Prismen ausgebildet. Durch Umlösen aus Eisessig wurde das 4-Brom-koprostanon vom Schmp. 110—111⁰ (unkorr.) erhalten. Ausbeute: 250 mg.

4.990 mg Sbst.: 12.705 mg CO₂, 4.300 mg H₂O. — 4.352 mg Sbst.: 1.785 mg AgBr.
 C₂₇H₄₅OBr. Ber. C 69.64, H 9.75, Br 17.17.
 Gef. „ 69.44, „ 9.64, „ 17.45.

250 mg 4-Brom-koprostanon (Schmp. 110—111⁰) wurden in 7 ccm wasser-freiem Pyridin gelöst und 12 Stdn. zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasser gefällt und mit Äther extrahiert. Aus den äther-löslichen Neutral-anteilen krystallisierte ein bei 76—77⁰ schmelzender Stoff, der nach wiederholtem Umlösen aus Aceton den Schmp. 79—80⁰ (unkorr.) zeigte und sich als identisch mit Cholestenon erwies. $[\alpha]_D^{20} = +88.6^{\circ}$.

411. Adolf Butenandt und Gerhard Fleischer: Notiz über die katalytische Hydrierung des Progesterons.

[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Hochschule Danzig-Langfuhr.]

(Eingegangen am 17. Oktober 1935.)

Die Konstitution des Corpus-luteum-Hormons Progesteron ist durch seine Darstellung aus Pregnandiold¹⁾ und aus Stigmasterin²⁾ eindeutig im Sinne der Formel I geklärt. Es wurde aber bereits vor etwa Jahresfrist darauf hingewiesen³⁾, daß ein von Slotta, Ruschig und Blanke⁴⁾ erhobener Befund, auf dem sie seinerzeit einen Konstitutionsbeweis für das Progesteron gründeten, mit der Formel I nicht in Übereinstimmung steht. Die Autoren bereiteten durch katalytische Hydrierung des Progesterons (I) einerseits und des von uns⁵⁾ aus Stigmasterin dargestellten Pregnenolons (III) andererseits ein „Gemisch von mehreren Diolen“ (II), auf dessen Trennung sie verzichteten, da sich durch gelinde Oxydation aus jedem der Gemische „ein einheitliches Oxydationsprodukt, ein Diketon vom Schmp. 188⁰, gewinnen ließ. Diese beiden Oxydationsprodukte erwiesen sich in jeder Beziehung, besonders aber dadurch, daß sie keine Schmelzpunkts-Depression zeigten, als vollkommen identisch. Ihre Identität wurde durch die Untersuchung der krystall-optischen Eigenschaften (von A. Neuhaus) vollkommen bestätigt“⁶⁾.

⁷⁾ H. Grasshof, Ztschr. physiol. Chem. **228**, 250 [1934]; Ruzicka, Brünnger, Eichenberger u. Meyer, Helv. chim. Acta **17**, 1407 [1934].

¹⁾ Butenandt u. J. Schmidt, B. **67**, 1901 [1934].

²⁾ Butenandt, Westphal u. Cobler, B. **67**, 1611, 1903, 2085 [1934]; E. Fernholz, B. **67**, 1855, 2027 [1934].

³⁾ Butenandt u. Westphal, B. **67**, 2086 [1934].

⁴⁾ B. **67**, 1947 [1934].

⁵⁾ Butenandt, Westphal u. Cobler, B. **67**, 1611 [1934].

⁶⁾ Zitiert nach B. **67**, 1950 [1934].