

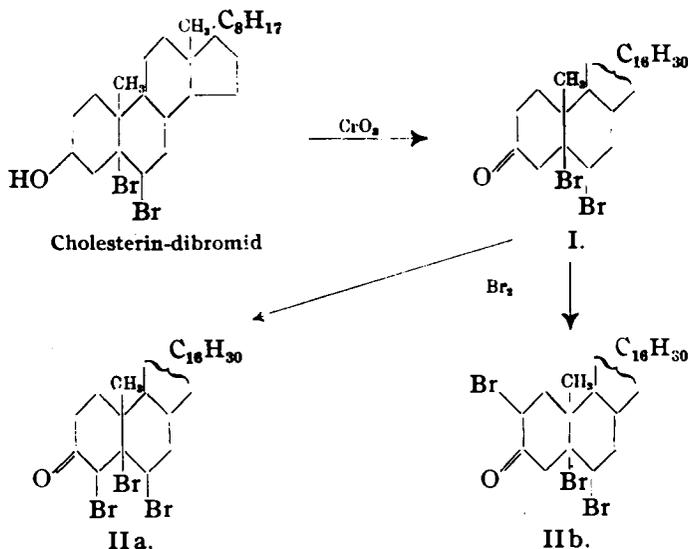
## 210. H. H. Inhoffen: Über eine eigenartige Bildungsweise des $\Delta^{4,5}$ -Cholesten-dion-(3.6)-äthyläthers.

[Aus d. Courtauld Institute of Biochemistry, Middlesex Hospital, London.]

(Eingegangen am 18. April 1936.)

Bei Versuchen zur Darstellung mehrfach ungesättigter Oxo- und Oxy-Derivate des Cholesterins wurde folgende bemerkenswerte Bildungsweise des  $\Delta^{4,5}$ -Cholesten-dion-(3.6)-äthyläthers (Oxy-cholestenon-äthyläthers) aufgefunden.

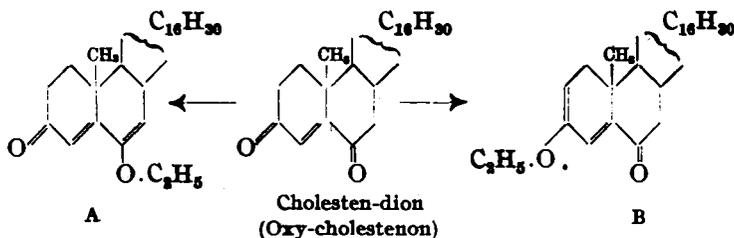
Nach Absättigung der Doppelbindung des Cholesterins mit Brom wurde die sekundäre Hydroxylgruppe mit Chromsäure-anhydrid in Eisessig-Lösung zur Ketogruppe oxydiert. Das gebildete, bisher nicht isolierte Keton-dibromid (I) wurde in kristallisierter Form abgeschieden; es zersetzte sich bei 68—69° und lieferte nach Entbromung erwartungsgemäß Cholestenon. Durch Behandeln mit einem weiteren Mol. Brom konnte aus I in glatter Reaktion ein gut kristallisierendes Brom-keton-dibromid dargestellt werden, das sich bei 137—138° zersetzte. Da das 3. Bromatom in 2- und in 4-Stellung eintreten kann, so ist (abgesehen von Stereoisomeren) die Entstehung von 2 Tribromiden (IIa und IIb) möglich, und man kann die Reaktionen folgendermaßen formulieren:



Wenn man das Brom-keton-dibromid (IIa oder IIb) unter bestimmten Bedingungen mit absol. Alkohol kocht (s. Versuchsteil), so erhält man in etwa 30-proz. Ausbeute einen halogenfreien Stoff vom Schmp. 165°, der sich nach Schmp., Misch-Schmp. und Analyse als identisch mit dem Äthyläther des Cholesten-dions (Oxy-cholestenons) erweist<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> Die Bildung des Cholesten-dion-äthyläthers wurde zuerst beobachtet, als das Brom-keton-dibromid in Alkohol mit Natriumjodid behandelt wurde, um hierdurch eventuell die beiden in 5.6-Stellung befindlichen Bromatome wieder herauszunehmen.

Dieser Äthyläther wird gewöhnlich dargestellt durch Erwärmen von Cholesten-dion in alkohol. Lösung unter Zusatz von Mineralsäuren, wobei ein Carbonyl unter Enolisierung einen Enol-äther bildet<sup>2)</sup>. Da beide Keto-gruppen hierfür geeignet erscheinen, muß man für diesen Äthyläther zu-nächst folgende beiden Formulierungen in Betracht ziehen (A und B):



Beim Übergang von IIa oder IIb in Cholesten-dion-äthyläther verschwinden also die 3 Bromatome und es werden 2 Doppelbindungen und eine Äthoxylgruppe (bzw. eine Doppelbindung und eine Ketogruppe) neu gebildet<sup>3)</sup>. Die einfachste Annahme zur Erklärung des Reaktionsverlaufs wäre die, daß sich 2 Brom-Atome als Bromwasserstoff abspalten, und daß das 3. Brom-Atom (an  $C_6$ ) gegen Äthoxyl ausgetauscht wird. Diese Vorstellung, die eine Doppelbindungs-Verschiebung einschließt, würde zur Formulierung A für den Enol-äther führen. Da aber eine intermediäre Bildung von Cholesten-dion nicht mit Sicherheit auszuschließen ist, so käme für die in diesem Fall sekundär erfolgende Ätherifizierung auch das Carbonyl an  $C_3$  in Betracht. Es ist aber durchaus denkbar, daß die Reaktion anders und viel komplizierter verläuft (evtl. unter Wanderung eines Bromatoms bzw. einer intermediär gebildeten sauerstoffhaltigen Gruppe); eine Diskussion solcher Möglichkeiten erscheint noch nicht am Platze.

Zur weiteren Charakterisierung wurde der auf diese Weise erhaltene Cholesten-dion-äthyläther verseift, wobei Cholesten-dion erhalten wurde. Ferner wurde noch versucht, ein Brom-Additionsprodukt des Äthyläthers darzustellen. Es wurde aber hierbei ein äthoxylfreies Brom-Produkt erhalten, das sich mit dem schon bekannten Tribromid des Cholesten-dions<sup>4)</sup> als identisch erwies. Wenn man nicht annehmen will, daß unter den angewandten Bedingungen die Äthoxylgruppe verseift worden ist, müßte ein primär entstandenes Tetrabromid des Keto-enol-äthers unter Abspaltung von Äthylbromid in das Diketo-tribromid übergegangen sein.

Ein schlüssiger Beweis für eine Formulierung des Cholesten-dion-äthyl-äthers (A oder B) wird durch das vorliegende Versuchsmaterial nicht geliefert. Die Tatsache aber, daß dieser Stoff auch bei  $140^\circ$  kein Malein-säure-anhydrid zu addieren vermag, spricht wohl zugunsten der For-

<sup>1)</sup> van Oordt, Über Cholesterin (Inaugural-Dissertat., Freiburg i. B.); Windaus, B. **39**, 2249 [1906].

<sup>2)</sup> Für die Umwandlung des Brom-keton-dibromids in Cholesten-dion-äthyläther erscheint mir ein Stoff von der Formel II a geeigneter als ein solcher von der Formel II b, da man für den letzteren Fall eine weitgehende Verlagerung einer intermediär im  $\Delta^{1,2}$ -Stellung zu erwartenden Doppelbindung anzunehmen hätte.

<sup>3)</sup> Windaus, B. **39**, 2254 [1906].

mulierung A. Ein Stoff mit 2 konjugierten Doppelbindungen, wie sie in Formel B angegeben sind, sollte zur Addition von Maleinsäure-anhydrid befähigt sein. In einem Produkt der Formel A dagegen verteilt sich das konjugierte System auf 2 miteinander kondensierte Ringe und kann nach der Bredtschen Regel daher nicht mit Maleinsäure-anhydrid reagieren.

Hrn. Prof. E. C. Dodds danke ich bestens für die mir gewährte Gastfreundschaft. Ferner möchte ich der Fa. Schering-Kahlbaum, Berlin, insbesondere Hrn. Prof. W. Schoeller, für die mir gewährte Unterstützung meinen ergebensten Dank aussprechen.

### Beschreibung der Versuche.

Oxydation des Cholesterin-dibromids zum Keto-Derivat (I).

Je 20 g Cholesterin-dibromid wurden in je 500 ccm Eisessig aufgeschwemmt und jede der beiden Mischungen mit einer Lösung von 5 g Chromsäure-anhydrid in 10 ccm Wasser versetzt. Dann wurde auf dem Wasserbade unter häufigem Umschwenken 1 Stde. auf 55° erwärmt, wobei das Material bald in Lösung ging. Nach Zerstörung der überschüssigen Chromsäure durch Zugabe von Alkohol wurde die noch warme Lösung bis zur Trübung mit Wasser versetzt. Es trat rasch Krystallisation in kleinen schimmernden Blättchen ein. Nach dem Erkalten wurde das Produkt abgesaugt, 2-mal mit Methanol gründlich durchgewaschen und dann durch Ausbreiten auf Filtrierpapier getrocknet; Gesamtausbeute 28 g.

Zum Umkrystallisieren des leicht zersetzlichen Keton-dibromids erwies sich folgendes Verfahren als am besten geeignet: Das gesamte Material wurde in der eben ausreichenden Menge siedenden Äthers (etwa 300 ccm) gelöst. Beim Abkühlen in einer Kältemischung trat bald reichliche Krystallisation ein. Nach einiger Zeit wurden die Krystalle abgesaugt und mit Alkohol gewaschen, 17.5 g, nach Trocknen auf Filtrierpapier. Die mit mehr Alkohol versetzte Mutterlauge schied beim Abkühlen eine weitere Portion aus, 5.5 g. Nach Filtration wurde diese letzte Mutterlauge noch durch vorsichtiges Einengen i. Vak. vom Äther befreit, wonach beim Stehenlassen im Eisschrank eine 3. Krystallisation erzielt wurde, 2.3 g. Alle Fraktionen schmolzen gleicherweise bei 68—69° (bei zu raschem Erhitzen kann der Schmp. um einige Grade höher gefunden werden).

Das Keton-dibromid ist leicht löslich in Chloroform, Benzol, Äther und warmem Benzin, schwerer in kaltem Äther und Benzin, fast unlöslich in Methanol und Alkohol. Das an der Luft getrocknete Produkt wird am besten im Eisschrank belassen. Beim Aufbewahren im evakuierten Exsiccator färbt es sich bald rosa; an rauhen Stellen des Gefäßes setzt allmählich Rotfärbung des Präparates ein, es kommt dann in einiger Zeit zu völliger Zersetzung (bei Zimmertemp.). Zur Analyse wird das aus Äther erhaltene Produkt einige Stdn. im Exsiccator getrocknet.

4.835 mg Sbst.: 10.515 mg CO<sub>2</sub>, 3.56 mg H<sub>2</sub>O. — 9.390 mg Sbst.: 6.29 mg AgBr.  
 C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>OBr<sub>2</sub>. Ber. C 59.53, H 8.14, Br 29.40.  
 Gef. „ 59.31, „ 8.24, „ 28.51.

Zur Überführung in Cholestenon<sup>5)</sup> wurde 1 g des Keton-dibromids in Benzol-Alkohol mit 1 g Natriumjodid 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Stdn. gekocht. Dann

<sup>5)</sup> Schönheimer, Journ. Biol. Chem. **110**, 461 [1935].

wurde mit Bisulfit-Wasser und Äther aufgearbeitet und der Äther-Rest aus verd. Aceton umkrystallisiert. Das Produkt schmolz bei 80—81° und gab mit Cholestenon keine Depression.

#### Brom-ke-ton-dibromid (IIa oder IIb).

7.5 g Keton-dibromid (I) wurden in 150 ccm Äther gelöst und die Lösung in kleinen Anteilen mit einer Lösung von 2.5 g Brom in 50 ccm Eisessig bei 20° versetzt. Die Aufnahme von Brom begann nach etwa 20 Min. (manchmal ging es erheblich rascher), der Rest wurde danach in wenigen Min. aufgenommen. Dann wurde der Äther direkt i. Vak. bei etwa 30° fast vollständig abgedampft, bis schließlich Trübung und nach etwas Schütteln Krystallisation eintrat. Nach kurzem Stehenlassen im Eisschrank wurde das Produkt abgesaugt und mit Alkohol gewaschen; 7.2 g Rohprodukt.

Das Material wurde in möglichst wenig kaltem Chloroform gelöst und die Lösung mit dem mehrfachen Volumen Eisessig versetzt. Es trat rasch Krystallisation (in Nadeln) ein, die durch Aufbewahren im Eisschrank vervollständigt wurde. Es wurde abgesaugt und mit Alkohol gewaschen; 1. Frakt. 4.8 g, 2. Frakt. (durch Verd. mit Wasser) 1.3 g. Man kann den Stoff in derselben Weise auch aus Benzol-Alkohol umkrystallisieren.

Das reine Brom-ke-ton-dibromid zersetzt sich bei 137—138°. Es ist leicht löslich in Chloroform, Benzol, Äther, sehr schwer löslich in Methanol, Alkohol, Eisessig. Zur Analyse wurde 5 Stdn. im evakuierten Exsiccator über  $P_2O_5$  und KOH getrocknet.

4.952 mg Sbst.: 9.430 mg  $CO_2$ , 3.04 mg  $H_2O$ . — 12.051 mg Sbst.: 10.950 mg AgBr.  
 $C_{27}H_{45}OBr_2$ . Ber. C 51.98, H 6.95, Br 38.51.  
 Gef. „ 51.93, „ 6.87, „ 38.67.

#### Umwandlung des Brom-ke-ton-dibromids in Cholesten-dion-äthyläther.

I) 3 g Brom-ke-ton-dibromid vom Schmp. 137—138° wurden in 5 ccm Benzol gelöst; dann wurden zu der Lösung 50 ccm absol. Alkohol hinzugegeben und die Mischung  $2\frac{1}{2}$  Stdn. unter Rückfluß gekocht. Hier-nach engte man noch im Laufe einer weiteren  $\frac{1}{4}$  Stde. durch Erhitzen im offenen Kolben auf etwa 30 ccm ein. Die schon vorher aufgetretene leichte Rotfärbung vertiefte sich bei dem Einengen zu einem dunklen Weinrot<sup>6)</sup>. Die erkaltete Lösung wurde dann ohne weiteres mit Wasser bis zur Trübung angespritzt, worauf bald Krystallisation einsetzte. Nach einigem Stehenlassen wurden die Krystalle abgesaugt, mit Alkohol gewaschen und weiter aus Alkohol umkrystallisiert. Man erhielt 0.5 g eines halogenfreien Stoffes vom Schmp. 164—165°, der mit Cholesten-dion-äthyläther vom Schmp. 164—165° keine Schmelzpunkts-Depression gab.

4.629 mg Sbst.: 13.870 mg  $CO_2$ , 4.53 mg  $H_2O$ . — 10.382 mg Sbst.: kein AgBr. —  
 3.579 mg Sbst.: 2.01 mg AgJ.  
 $C_{29}H_{48}O_2$ . Ber. C 81.60, H 10.88,  $OC_2H_5$  10.56.  
 Gef. „ 81.72, „ 10.95, „ 10.77.

<sup>6)</sup> Das Auftreten einer roten Farbe wird immer beobachtet, wenn man zur Darstellung des Enol-Äthers das Cholesten-dion in alkohol. Lösung mit Mineralsäuren behandelt.

II) 3 g Brom-ke-ton-dibromid wurden nach Auflösen in 5 ccm Benzol mit einer Lösung von 2 g Natriumjodid in 50 ccm absol. Alkohol  $2\frac{1}{2}$  Stdn. gekocht. Dann wurde mit bisulfithaltigem Wasser und Äther aufgearbeitet und die ätherische Lösung nach dem Waschen zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde aus Alkohol umkrystallisiert und lieferte wie bei I 0.5 g Cholesten-dion-äthyläther vom Schmp. 164—165° (Misch-Schmp. keine Depression). Der Enol-äther läßt sich auch sehr schön aus Benzin umkrystallisieren.

Die Umwandlung des Brom-ke-ton-dibromids in Cholesten-dion-äthyläther beim Kochen mit Alkohol ist anscheinend an die Gegenwart der während der Reaktion abgespaltenen Bromwasserstoffsäure eng geknüpft. Ferner scheint die gebildete Bromwasserstoffsäure in einer bestimmten (Mindest-) Konzentration vorhanden sein zu müssen. Dies geht aus folgenden Versuchen hervor:

1) 0.5 g Brom-ke-ton-dibromid wurden mit 50 ccm absol. Alkohol bei Gegenwart von 0.3 g Natriumbicarbonat 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Zum Schluß wurde eingengt und die völlig farblose Lösung mit etwas Wasser versetzt. Das allmählich abgeschiedene Produkt gab eine starke Beilstein-Reaktion und zersetzte sich bei 130°; der Misch-Schmp. mit dem Ausgangsmaterial lag ebenfalls bei 130°.

2) 1 g Brom-ke-ton-dibromid wurde in 5 ccm Benzol gelöst und die Lösung nach Zugabe von 50 ccm absol. Alkohol  $3\frac{1}{4}$  Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde die farblose Lösung mit Wasser und Äther aufgearbeitet und der Äther-Rest aus Alkohol umkrystallisiert. Es wurden 0.3 g vom Schmp. 136—137° erhalten; der Misch-Schmp. mit dem Ausgangsmaterial lag ebenfalls bei 136—137°. Aus der Mutterlauge wurden noch 0.1 g eines stark bromhaltigen Produktes gewonnen, das sich bei etwa 90—95° zersetzte.

In keinem dieser beiden Versuche konnte Cholesten-dion bzw. dessen Enol-äther isoliert werden.

Verseifung des Cholesten-dion-äthyläthers zum Cholesten-dion<sup>7)</sup>.

0.5 g des aus dem Brom-ke-ton-dibromid erhaltenen Enol-äthers wurden mit 1 g Zinkacetat in 30 ccm Eisessig 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde mit Wasser und Äther aufgearbeitet und der Äther-Rest aus verd. Alkohol umkrystallisiert. Das erhaltene Produkt schmolz bei 123—124° und gab mit Cholesten-dion vom Schmp. 123—124° keine Depression.

Darstellung des Cholesten-dion-tribromids aus dem Enol-äther.

0.5 g des aus dem Brom-ke-ton-dibromid erhaltenen Cholesten-dion-äthyläthers wurden in Chloroform unter Zugabe von Eisessig gelöst und die Lösung portionsweise mit Brom-Eisessig versetzt. Die Aufnahme der ersten Brom-Menge dauerte etwa  $\frac{1}{2}$  Min., dann konnte rascher mehr hinzugegeben werden, bis ein deutlicher Überschuß vorhanden war. Anschließend wurde mit bisulfithaltigem Wasser und Äther aufgearbeitet und die ätherische Lösung mit Bicarbonat (zur Entfernung von Bromwasserstoffsäure) und

<sup>7)</sup> Windaus, B. **39**, 2253 [1906]; s. a. B. **40**, 261 [1907].

Wasser gewaschen. Nach Eindampfen der ätherischen Lösung (zuletzt i. Vak.) wurde der Rückstand mit etwas Äther übergossen, worauf bald Krystallisation eintrat. Nach einigem Stehenlassen wurden die Krystalle abgesaugt und mit Äther gewaschen. Durch Zusatz von Alkohol zu der Mutterlauge und Abdampfen des Äthers konnte eine 2. Krystallisation desselben Stoffes erzielt werden. Umkrystallisieren aus Aceton, Schmp. 192—193° (unt. Zers.).

4.716 mg Sbst.: 8.815 mg CO<sub>2</sub>, 2.57 mg H<sub>2</sub>O. — 13.314 mg Sbst.: 11.730 mg AgBr. — 3.791 mg Sbst.: OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, vollständig negativ.

C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>O<sub>4</sub>Br<sub>3</sub>. Ber. C 50.84, H 6.48, Br 37.66.

Gef. „ 50.98, „ 6.10, „ 37.49.

Cholesten-dion-äthyläther aus Cholesten-dion lieferte dasselbe äthoxylfreie Tribromid.

Zur Darstellung des Vergleichspräparates aus Cholesten-dion wurde so verfahren: 5 g Cholesten-dion wurden in Äther gelöst und mit einer Lösung von Brom in Äther-Eisessig in kleinen Anteilen versetzt. Es trat bald Entfärbung und zum Schluß starke Bromwasserstoff-Entwicklung ein. Ohne Rücksicht auf das überschüssige Brom wurde die Lösung einfach i. Vak. unter schwachem Erwärmen bis zur Abscheidung des Reaktionsproduktes eingeeengt. Nach Zugabe von Alkohol zur Vervollständigung der Krystallisation wurde abgesaugt, mit Alkohol gewaschen und aus Aceton umkrystallisiert. Es wurden Nadeln vom Schmp. 192—193° erhalten<sup>4</sup>). Das aus dem Enol-äther (s. oben) erhaltene Tribromid gab mit diesem Cholesten-diontribromid keine Schmelzpunkts-Depression.

Die Bromierung des Cholesten-dions und seines Äthyläthers verlief nicht immer gleichartig. Die Ausbeuten an Tri- bzw. Dibromid sind schwankend, es entstehen häufig größere Mengen öligere Produkte. Ferner werden öfters Gemische von Tri- und Dibromid erhalten. Die Bromaufnahme setzt manchmal erst nach einiger Zeit ein. Cholesten-dion lieferte in Chloroform-Eisessig meistens das Dibromid, einmal entstand glatt das Tribromid; in Äther wurde mit Brom-Eisessig das Tribromid gebildet. Aus dem Enol-äther wurde in einer Reihe von Versuchen immer das Tribromid des Cholesten-dions erhalten; einmal entstand indes ein anderes, niedriger schmelzendes Produkt.

#### Cholesten-dion-äthyläther und Maleinsäure-anhydrid.

1 g Cholesten-dion-äthyläther wurde in 30 ccm Xylol mit 1 g Maleinsäure-anhydrid 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann wurden das Xylol und das Maleinsäure-anhydrid i. Vak. auf dem Wasserbade abdestilliert. Der krystalline Rückstand wurde ohne weiteres aus Alkohol umkrystallisiert, wonach 0.8 g Ausgangsmaterial vom Schmp. 164—166° zurückerhalten wurden (Misch-Schmp. keine Depression). Aus der mit Kaliumhydroxyd erhitzten Mutterlauge ließ sich mit Äther noch ein weiterer neutraler Anteil ausschütteln.