

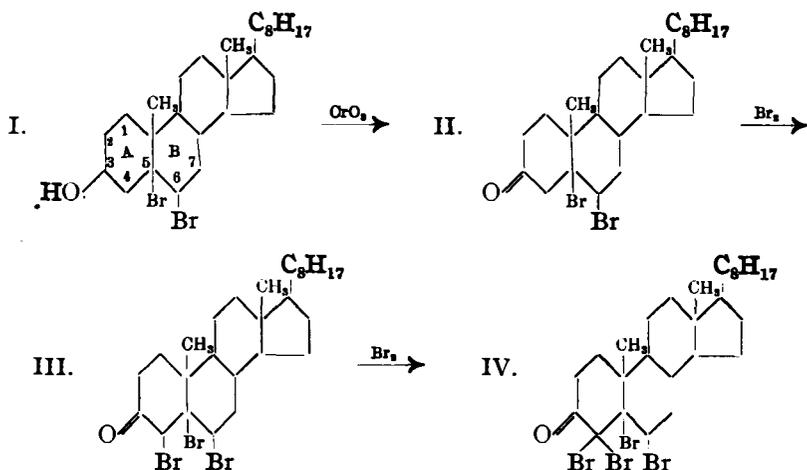
417. Adolf Butenandt und Gerhard Schramm: Über die Bromierung des Δ^5 -Cholestenon-dibromids¹⁾.

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

(Eingegangen am 9. September 1936.)

Wir haben unsere systematischen Studien²⁾ zur Bromierung von Sterin-Ketonen fortgesetzt und u. a. auch das Verhalten des Δ^5 -Cholestenon-dibromids³⁾ (II) gegenüber Brom geprüft. Von unseren Versuchsergebnissen wollen wir im folgenden diejenigen bekanntgeben, die eine Ergänzung zu den kürzlich auf gleichem Gebiet erschienenen Arbeiten von Inhoffen⁴⁾ und von Urushibara und Ando⁵⁾ darstellen.

Das Ausgangs-Keton II wurde durch vorsichtige Oxydation des Cholesterin-dibromids (I) mit Chromsäure dargestellt. Wie wir bereits an anderer Stelle⁶⁾ mitteilten, erhielten wir das Δ^5 -Cholestenon-dibromid (II) in Blättchen vom Schmp. 80° (unkorr.). Läßt man auf diesen Stoff 1 Mol. Brom in Eisessig-Lösung einwirken, so erhält man ein bisher in der Literatur nicht beschriebenes Tribrom-keton, das bei 106° (unkorr.) schmilzt und dem wir nach seinem Verhalten die Formel III zusprechen. Bei weiterer Bromierung des Tribromids III gelingt leicht die Darstellung eines Tetrabrom-ketons vom Schmp. 128° (unkorr.), dem sehr wahrscheinlich die Konstitution eines 4.4.5.6-Tetrabrom-cholestanons der Formel IV zu-



kommt. Über höher bromierte Ketone, die aus dem Tetrabromid IV darstellbar sind, berichten wir später.

Die Gründe, die uns zur Aufstellung der Formeln III und IV für die gebromten Ketone geführt haben, sind unten näher erörtert. Die Tatsache,

¹⁾ Die Ergebnisse dieser Mitteilung wurden von G. Schramm am 28. Juni 1936 in Königsberg vorgetragen.

²⁾ B. **67**, 1901 [1934]; **68**, 1850, 1854, 2091 [1935]; **69**, 882, 889, 1158 [1936].

³⁾ B. **69**, 882, 1134 [1936].

⁴⁾ B. **69**, 1134, 1702, 2141 [1936]. Hr. Dr. Inhoffen hat uns freundlicherweise seine Ergebnisse vor ihrer Bekanntgabe zugänglich gemacht, dafür sei auch hier unser Dank ausgesprochen.

⁵⁾ Bull. chem. Soc. Japan **11**, 434 [1936].

⁶⁾ B. **69**, 882 [1936].

daß der Eintritt der Halogenatome bei der Bromierung des Δ^5 -Cholestenon-dibromids offenbar ausschließlich am C_4 neben der Ringverknüpfungsstelle erfolgt, läßt einen Schluß zu in bezug auf die räumliche Verknüpfung der Ringe A und B im Cholesterin-dibromid: Unsere bisherigen Untersuchungen haben ausnahmslos ergeben, daß 3-Oxo-Sterinderivate, in denen Ring A und B nach Art des *cis*-Dekalins miteinander verknüpft sind, in der 4-Stellung, 3-Oxo-Sterinderivate, in denen Ring A und B nach Art des *trans*-Dekalins miteinander verknüpft sind, in der 2-Stellung bromiert werden²⁾. Auf Grund unserer Erfahrungen glauben wir diese Regel auch zur Konfigurationsbestimmung verwerten und den Schluß ziehen zu können, daß die Ringe A und B im Cholesterin-dibromid wahrscheinlich in *cis*-Stellung miteinander verknüpft sind.

Zur Konstitution des Tribrom-ketons III.

Für das Umsetzungsprodukt des Δ^5 -Cholestenon-dibromids mit 1 Mol. Brom stehen die Formeln eines 4.5.6- oder eines 2.5.6-Tribrom-cholestanons (III oder IIIa) zur Diskussion. Wie erwähnt, geben wir der Formel III den Vorzug, da sie uns durch zusammenfassende Deutung der folgenden experimentellen Befunde weitgehend gesichert erscheint:

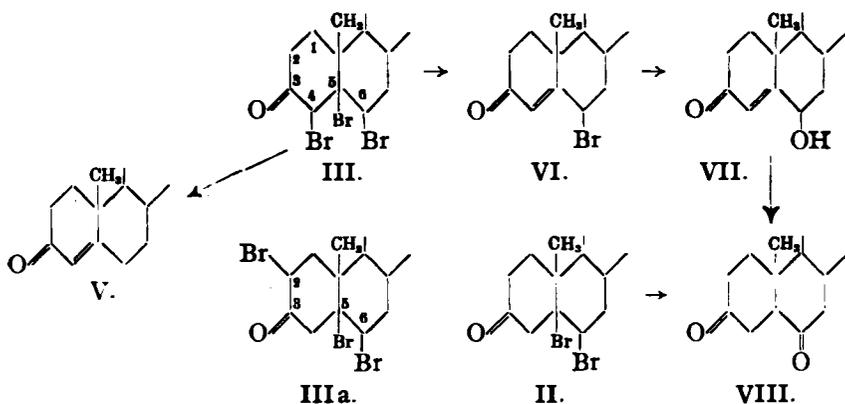
1. Durch Behandlung mit Zink und Eisessig geht das Tribrom-keton in Δ^4 -Cholestenon (V) über. 2. Bei der Entbromung des Tribrom-ketons durch Behandlung mit Natriumjodid in nicht zu konzentrierter alkohol. Lösung erhielten wir ein nicht kristallisierendes, uneinheitliches Produkt, das weniger als 1 Atom Brom auf das Molekül enthält und dadurch ausgezeichnet ist, daß es beim Erwärmen mit Kaliumacetat in Eisessig auf 200° 3.6-Cholestandion (VIII) liefert. Setzt man bei dieser Reaktionsfolge einen normalen, den bisherigen Erfahrungen entsprechenden Verlauf der Entbromung mit Natriumjodid voraus, so findet der Übergang des Tribrom-ketons in 3.6-Cholestandion seine einfachste Deutung durch die Formelfolge VI—VIII, nach der das ungesättigte Brom-keton VI⁷⁾ und das Oxy-keton VII⁸⁾ als Zwischenprodukte der Reaktion angenommen werden⁹⁾.

Demgegenüber würde die Entstehung von 3.6-Cholestandion (VIII) aus dem 2.5.6-Tribrom-cholestanon (IIIa) die Annahme bedingen, daß das Bromatom am C_2 unter der Einwirkung von Natriumjodid durch Wasserstoff ersetzt würde, während die erfahrungsgemäß sonst leicht mit Natriumjodid abspaltbaren einander benachbarten Bromatome an den C-Atomen 5 und 6 beide erhalten bleiben (II) oder partiell unter Abspaltung von Bromwasserstoff eliminiert werden müßten. Diese Reaktionsfolge entspricht nicht den vielen bisher vorliegenden Erfahrungen; zudem haben wir festgestellt, daß das Δ^5 -Cholestenon-dibromid (II) beim Behandeln mit Kaliumacetat und Eisessig in so geringer Ausbeute in Cholestandion übergeht, daß es als Zwischenprodukt der besprochenen Reaktion sicher nicht in Frage kommt.

⁷⁾ Ein Monobrom-keton der Formel VI ist nach Abschluß dieser Arbeit von Inhoffen (a. a. O.) beschrieben worden. Dadurch ist eine neue Möglichkeit zur Prüfung des Reaktionsverlaufes gegeben.

⁸⁾ Zum Übergang eines ungesättigten Alkohols in ein gesättigtes Keton in der Sterinreihe vergl. Windaus, A. 453, 107 [1927]; s. auch H. Nomura, Bull. Soc. chim. France 37, 1245 [1925].

⁹⁾ Urushibara u. Ando (a. a. O.) haben gezeigt, daß Δ^5 -Cholestenon-dibromid beim Kochen mit Alkohol ebenfalls in Cholestandion-3.6 übergeht.



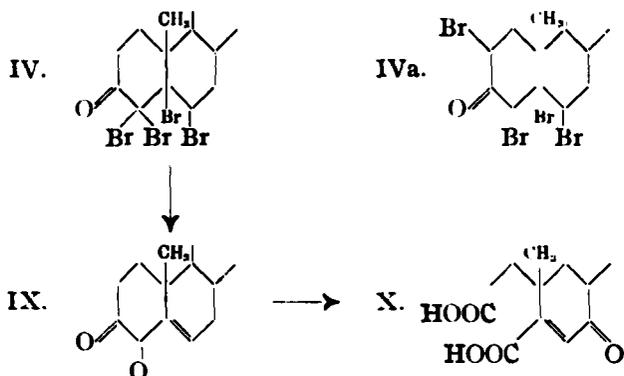
3) Wir führten die Bromierung des Δ^5 -Cholestenon-dibromids zum Tribromketon vom Schmp. 106° in Eisessig-Lösung durch. Inhoffen⁴⁾ zeigte kürzlich, daß in gleicher Reaktion bei Verwendung von Äther als Lösungsmittel ein Tribrom-cholestanon vom Schmp. 138° entsteht, dem er ebenfalls mit großer Sicherheit die Formel eines 4.5.6-Tribrom-cholestanons des Formeltypus III zuerteilt. Wir haben uns davon überzeugt, daß beide Stoffe nicht miteinander identisch sind, daß also das Lösungsmittel von entscheidendem Einfluß auf die Art des entstehenden Bromierungsproduktes ist. Die bemerkenswerteste Eigenschaft des von Inhoffen bereiteten Tribromides 138° ist in seiner leichten Überführbarkeit in Cholestendion-äthyläther (XI) unter der Einwirkung von Alkohol (und NaJ) zu erblicken; diese über einige Zwischenprodukte verlaufende Reaktion wird von Inhoffen in überzeugender Weise als wichtige Stütze für die Stellung der Bromatome nach Formel III gewertet. Wir haben nach Kenntnisnahme der Befunde von Inhoffen festgestellt, daß auch unser Tribrom-cholestanon vom Schmp. 106° beim Behandeln mit Natriumjodid in Alkohol-Benzol in konzentrierterer Lösung in Cholestendion-äthyläther (XI) übergeht. Nach diesem Befund ist es wohl nicht zweifelhaft, daß es sich bei den beiden Tribrom-cholestanonen mit den Schmp. 106° und 138° um stereoisomere Verbindungen handelt, die sich durch die räumliche Stellung des neu eingetretenen Bromatoms am C₄ voneinander unterscheiden.

Zur Konstitution des Tetrabrom-ketons IV.

Aus dem Tribrom-keton III vom Schmp. 106° entsteht durch etwa 12-stdg. Einwirkung von 1 Mol. Brom bei Zimmertemperatur ein Tetrabromketon vom Schmp. 128°. Für dieses Tetrabromid stehen wiederum zwei Möglichkeiten der Konstitution zur Diskussion (Formel IV und IVa). Wie oben bereits ausgeführt wurde, geben wir der Formel eines 4.4.5.6-Tetrabrom-cholestanons (IV) den Vorzug, da uns der Eintritt auch des zweiten neuen Bromatoms am C₄ durch zusammenfassende Deutung der folgenden Ergebnisse wahrscheinlicher dünkt:

1) Erwärmt man das Tetrabrom-keton 128° mit Kaliumacetat in Butanol-Lösung, so entsteht ein α, β -ungesättigtes Diketon vom Schmp. 159° (unkorr.), das ein bei 175° schmelzendes Chinoxalin liefert. Wie uns ein direkter Vergleich gezeigt hat, ist dieses Diketon identisch mit dem von

Inhoffen⁴⁾ dargestellten Δ^5 -Cholestendion-(3,4) der Formel IX, dessen Konstitution bereits durch die Arbeiten von Inhoffen feststehen dürfte und von uns durch den oxydativen Abbau mit Wasserstoffperoxyd in alkalischer Lösung zur bekannten 7-Oxo-Diels-Säure¹⁰⁾ (X) einwandfrei gesichert wurde. Die Bildung des Diketons IX ist aus dem Tetrabrom-keton der Formel IV durch Hydrolyse der beiden Bromatome am C₄ und Rückbildung der Δ^5 -Doppelbindung¹¹⁾ zwanglos zu deuten, während es aus Formel IVa für das Tetrabromid schwer herzuleiten ist:

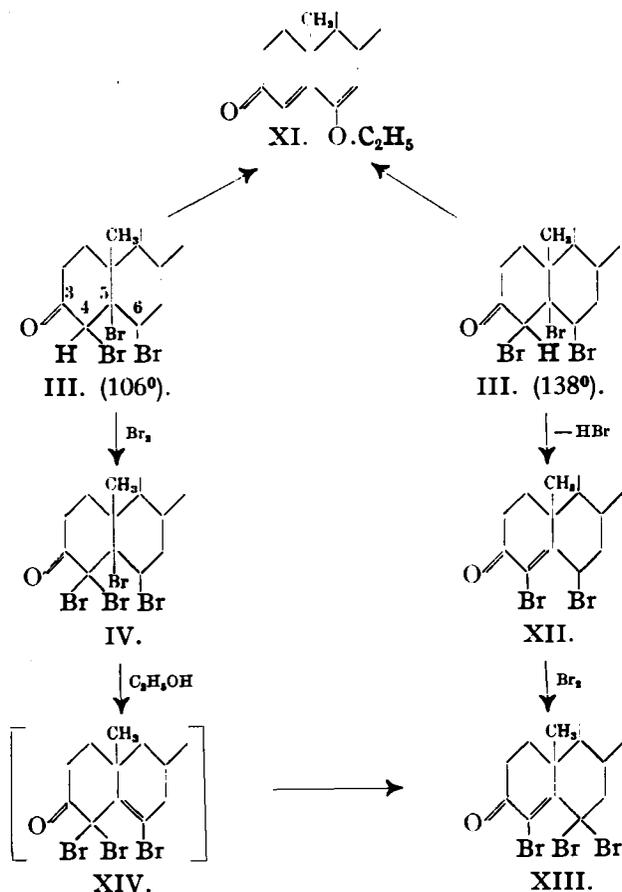


2) Es lag nahe, den Konstitutionsbeweis für das Tetrabromid durch Bromierung der beiden stereoisomeren Tribromide III vom Schmp. 106° bzw. 138° zu führen, da — die Richtigkeit der Formel IV für das Tetrabromid vorausgesetzt — beide Tribrom-ketone dasselbe Tetrabrom-keton liefern sollten. Leider ließ sich dieser eindeutige Konstitutionsbeweis nicht führen, da das Tribrom-keton 138° unter der Einwirkung von Brom in Eisessig- oder Äther-Lösung unter intermediärer Abspaltung von Bromwasserstoff in ein α, β -ungesättigtes Tribrom-keton vom Schmp. 163° (unkorr.) übergeht, das durch ein Absorptionsmaximum bei 253 $m\mu$ ausgezeichnet ist (Fig. 1). Seine Entstehung verläuft über das von Inhoffen⁴⁾ beschriebene α, β -ungesättigte Dibrom-keton XII, das aus dem sehr labilen gesättigten Tribrom-keton 138° unter Abspaltung von Bromwasserstoff entsteht und sich in glatter Reaktion zum ungesättigten Tribrom-keton 163° bromieren läßt. Bemerkenswerterweise entsteht nun dasselbe ungesättigte Tribrom-keton 163°, wenn man das Tetrabrom-keton 128° (IV) in alkohol. Lösung erwärmt; wir deuten diesen Übergang durch Abspaltung von Bromwasserstoff von C₅ nach C₆ (Formel XIV) und eine anschließende Umlagerung nach Art der Allylverschiebung, wie sie auch von Inhoffen für ähnliche Reaktionen erörtert wurde. Da aus den beiden am C₄ epimeren Tribromiden das gleiche α, β -ungesättigte Keton entsteht, muß in diesem das Asymmetriezentrum am C₄ aufgehoben sein, die Doppelbindung kann also nur zwischen C₄ und C₅ liegen.

¹⁰⁾ Windaus, B. 41, 614 [1908].

¹¹⁾ Wie groß die Tendenz zur Rückbildung dieser Doppelbindung ist, zeigt der Befund von Urushibara u. Ando (a. a. O.), daß Cholesterin-dibromid beim Kochen mit Alkohol in Cholesterin übergeht.

Somit ergibt sich für das α, β -ungesättigte Tribrom-keton die Formel XIII und die besprochenen Übergänge sind durch folgende Formelreihe zu verdeutlichen:



3) Eine weitere Stütze der Formel IV für das Tetrabrom-keton bildet sein Verhalten bei der Behandlung mit Natriumjodid in Alkohol. Über eine Reihe definierter Zwischenstufen entsteht bei dieser Reaktion der Cholesten-dion-äthyläther (XI). Die erste Phase der Umsetzung dürfte eine Abspaltung von Bromwasserstoff zum ungesättigten Tribrom-keton XIII sein, das — wie oben ausgeführt — beim Erwärmen des Tetrabromides mit Alkohol ohne Zusatz von Natriumjodid entsteht. Es bedarf besonderer Erwähnung, daß dieses Tribromid XIII mit Alkohol nicht unter Austausch eines Bromatoms gegen Äthoxyl reagiert, während das um ein Bromatom ärmere Produkt XII unter der Einwirkung von Alkohol glatt Cholesten-dion-äthyläther liefert⁴⁾. Die Rolle des Natriumjodids beim Übergang des Tetrabromids IV in Cholesten-dion-äthyläther besteht offenbar darin, im Zwischenprodukt XIII eines der am C_6 befindlichen Bromatome gegen Wasserstoff zu ersetzen, denn das

ungesättigtes Tribrom-keton XIII geht in alkohol. Lösung nach dem Zusatz von Natriumjodid in ein Brom-äthoxy-cholestenon vom Schmp. 111° (unt. Zers.) über, dem wir die Formel XV zuerteilen. Diese Umwandlung verläuft wahrscheinlich über das Dibrom-keton XII, das seinerseits unter

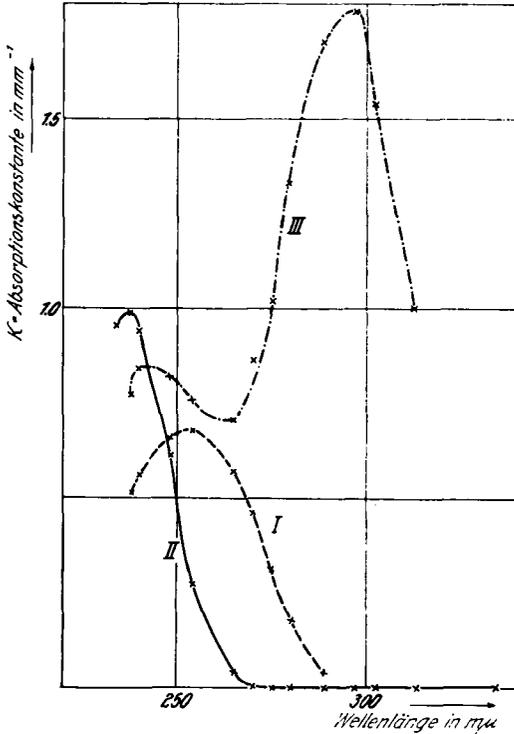
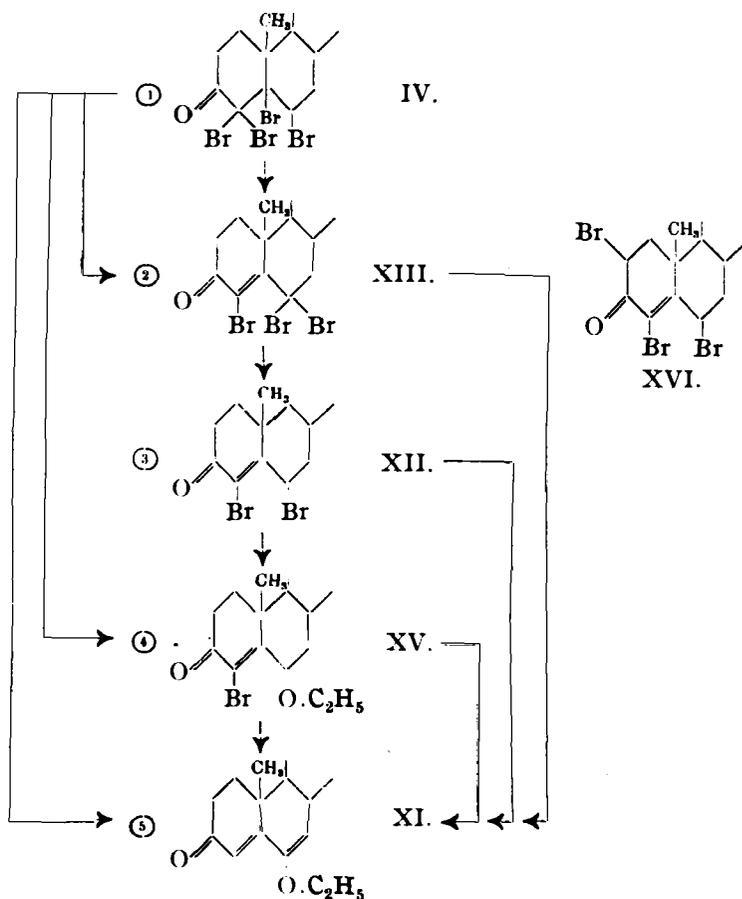


Fig. 1. Ultraviolett - Absorptions - Spektren.
(0.02-proz. Lösg. in Äther.)

- I. Ungesättigtes Tribrom-keton 163° (Formel XIII).
- II. Brom-äthoxy-cholestenon 111° (Formel XV).
- III. Cholestendion-äthyläther (Formel XI).

der Einwirkung von Alkohol glatt in Cholestendion-äthyläther übergeht. Die Konstitution (XV) des Brom-äthoxy-cholestenons steht im Einklang mit seinem Absorptionsspektrum (Fig. 1), nach dem ein α , β -ungesättigtes Keton vorliegen muß; ein Vergleich mit dem Spektrum des Cholestendion-äthyläthers (Fig. 1) schließt aus, daß im Brom-äthoxy-cholestenon (XV) bereits eine weitere Doppelbindung in Konjugation zu den übrigen vorhanden ist. Das Brom-äthoxy-cholestenon (XV) läßt sich seinerseits leicht unter Abspaltung von Bromwasserstoff in das Endprodukt der Umsetzung, den Cholestendion-äthyläther (XI) überführen. Wir glauben danach die Umwandlung des Tetrabromides in Cholestendion-äthyläther durch die Formelreihe ①—⑥ wiedergeben zu können, in der die seitlichen Pfeile die experimentell nachgewiesenen Übergänge anzeigen.

Alle experimentellen Tatsachen werden also am besten durch die Formel IV des Tetrabrom-ketons wiedergegeben. Die sichere Konstitutionsbestimmung ist durch die Möglichkeit weitgehender struktureller Veränderungen unter mildesten Bedingungen sehr erschwert. Die Untersuchung wird fortgesetzt.



Beschreibung der Versuche.

Δ^5 -Cholestenon-dibromid (II).

5 g Cholesterin-dibromid wurden fein gepulvert, in 400 ccm Eisessig suspendiert und mit einer auf 3 Atome O berechneten Menge Chromsäure in 60 ccm Eisessig versetzt. Nach kurzem Umschütteln war die Lösung klar, sie wurde nach 20-stdg. Stehenlassen durch Filtrieren von unverändertem Ausgangsmaterial (1 g) befreit und mit Wasser versetzt. Das ausgefällte Produkt wurde aus wäbr. Aceton umkrystallisiert. Blättchen vom Schmp. 80° (unt. Zers.). Ausbeute 2.2 g.

7.160 mg Sbst.: 4.935 mg AgBr.

$C_{27}H_{44}OBr_2$. Ber. Br 29.40. Gef. Br 29.33.

4.5.6-Tribrom-cholestanon (III).

2.2 g Δ^5 -Cholestenon-dibromid wurden in 200 ccm Eisessig in der Kälte gelöst, mit einigen Tropfen einer HBr-Lösung in Eisessig und einem Mol. Brom versetzt (2.57 ccm Eisessig, der 0.248 g Br im ccm enthielt). Nach 5—10 Min. war die Lösung entfärbt. Das Reaktionsprodukt wurde mit

Wasser ausgefällt, abfiltriert und aus verd. Aceton umkrystallisiert. Nadeln vom Schmp. 106° (unt. Zers.). Ausbeute 1.9 g.

4.689 mg Sbst.: 8.900 mg CO_2 , 2.890 mg H_2O . — 8.223 mg Sbst.: 7.465 mg AgBr.
 $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{OBr}_3$. Ber. C 51.98, H 6.95, Br 38.51.
 Gef. „ 51.77, „ 6.90, „ 38.72.

Versuche zur Entbromung des Tribrom-cholestanons (III) mit Zinkstaub.

1) Bei 1-stdg. Kochen der ätherischen Lösung des Tribromids mit Zinkstaub blieb dieses unverändert. 2) 346 mg Tribromid wurden in 15 ccm Alkohol und 15 ccm Benzol gelöst und mit 4 g Zinkstaub 36 Stdn. geschüttelt. Nach der Aufarbeitung wurde ein farbloses Öl erhalten, das nicht krystallisierte. 3) 534 mg Tribromid wurden in 50 ccm Eisessig gelöst und mit 1 g Zinkstaub 15 Min. unter Schütteln auf dem Wasserbade erwärmt. Aus dem nach der Aufarbeitung erhaltenen Öl krystallisierte in geringer Menge Cholestanon, das durch Schmelz- und Mischschmp. identifiziert wurde.

Entbromung des 4.5.6-Tribrom-cholestanons (III) mit Natriumjodid in Alkohol.

1) 1.164 g Tribromid wurden in 30 ccm Benzol gelöst und mit 60 ccm absol. Alkohol und 650 mg Natriumjodid 2 Stdn. gekocht. Die durch ausgeschiedenes Jod braun gefärbte Lösung wurde in Wasser gegossen und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde mit NaHSO_3 und NaHCO_3 gewaschen und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Aus dem verbleibenden farblosen Öl konnte kein krystallines Produkt erhalten werden. Ausbeute 0.7730 g.

257.8 mg Sbst. enthalten 7.92 mg Brom.

Hieraus berechnet sich ein Gehalt an ungesättigtem Monobromid (VI) von 18% oder an Δ^5 -Cholestanon-dibromid (II) von 10.5%. Da dieses aber nur in einer Ausbeute von 5.8% in 3.6-Cholestandion übergeht, kann dieses nicht Zwischenprodukt bei der Bildung des Cholestandions sein.

2) Wurde in etwas konzentrierterer Lösung unter sonst gleichen Bedingungen gearbeitet, so entstand Cholestendion-äthyläther: 1.6 g Tribromid wurden in 20 ccm Benzol gelöst und mit 840 mg Natriumjodid und 50 ccm absol. Alkohol 2 Stdn. gekocht. Die Aufarbeitung geschah wie oben. Aus dem erhaltenen Öl konnten durch Aufnehmen in Alkohol in der Kälte 325 mg Cholestendion-äthyläther erhalten werden; Schmp. $163\text{--}164^{\circ}$ (Mischprobe).

Darstellung von 3.6-Cholestandion.]

1) 385 mg des aus dem Tribromid durch Behandlung mit Natriumjodid entstandenen Öles wurden in einer Lösung von 2.5 g Kaliumacetat in 12 ccm Eisessig langsam auf 200° erwärmt und 5 Stdn. bei dieser Temperatur belassen. Nach dem Erkalten wurde die Lösung in Wasser gegossen, ausgeäthert, der Äther entfernt und der Rückstand in Äthanol aufgenommen. Nach dem Filtrieren und Einengen krystallisierte Cholestandion aus. Aus den Mutterlaugen wurde durch Destillation bei 0.001 mm bei $130\text{--}150^{\circ}$ eine weitere Menge gewonnen. Nach dem Umkrystallisieren aus verd. Aceton wurde der Schmp. bei 169° gefunden (Mischprobe). Ausbeute 46 mg. Bei Annahme eines Gehaltes von 18% ungesättigtem Monobromid VI im Ausgangsmaterial berechnet sich die Ausbeute zu 60% d. Th.

3.371 mg Sbst.: 9.980 mg CO_2 , 3.310 mg H_2O .

$\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_2$. Ber. C 80.93, H 11.07. Gef. C 80.74, H 10.99.

2) 500 mg Δ^5 -Cholestenon-dibromid (II) wurden in einer Lösung von 15 ccm Eisessig und 3 g Kaliumacetat 5 Stdn. auf 200° erwärmt. Die Ausbeute an 3.6-Cholestanion (Mischprobe) betrug 22 mg (5.8% d. Th.).

4.4.5.6-Tetrabrom-cholestanon (IV).

0.223 g Tribromid wurden in 20 ccm Eisessig gelöst, mit einigen Tropfen Bromwasserstoff und 1 Mol. Brom in Eisessig versetzt. Nach etwa 12 Stdn. war die Lösung entfärbt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasser ausgefällt und aus wäbr. Aceton umkrystallisiert. Nadeln vom Schmp. 128° (mit anschließender Zers.). Ausbeute 0.2 g.

4.761 mg Sbst.: 8.090 mg CO₂, 2.570 mg H₂O. — 8.289 mg Sbst.: 8.780 mg AgBr.
 C₂₇H₄₂OBr₄. Ber. C 46.15, H 6.03, Br 45.54.
 Gef. „ 46.34, „ 6.04, „ 45.08.

Das gleiche Produkt entstand in guter Ausbeute bei der direkten Bromierung des Δ^5 -Cholestenon-dibromids mit 2 Mol. Brom: 7.89 g des Dibromides wurden in 800 ccm Eisessig gelöst, mit einigen Tropfen Bromwasserstoff-Lösung und 2 Mol. Brom in etwa 20 ccm Eisessig versetzt. Nach etwa 18-stdg. Stehen bei Zimmertemperatur war die Lösung farblos. Sie wurde von ausgeschiedenem Tetrabromid abfiltriert; aus der Mutterlauge wurde das restliche Bromierungsprodukt mit Wasser ausgefällt. Ausbeute: 7.62 g an reinem Tetrabromid.

Abspaltung von Bromwasserstoff aus dem Tetrabromid IV.

1.34 g Tetrabromid wurden mit 15 ccm Benzol und 45 ccm absol. Alkohol 2 Stdn. auf dem Wasserbade gekocht. Die Lösung wurde bei 30° unter vermindertem Druck eingengt. Das ausfallende Krystallinat wurde aus Benzol-Eisessig und verd. Aceton umgelöst: Blättchen vom Schmp. 163° (unt. Zers.), leicht löslich in Äther, Aceton und Benzol; schwer löslich in Eisessig und unlöslich in Alkohol. Ausbeute 0.6 g an ungesättigtem Tribromid XIII.

4.000, 4.711 mg Sbst.: 7.520, 8.910 mg CO₂, 2.370, 2.830 mg H₂O. — 9.692 mg Sbst.: 9.040 mg AgBr.

C₂₇H₄₁OBr₃. Ber. C 52.17, H 6.72, Br 38.60.
 Gef. „ 51.32, 51.58, „ 6.63, 6.65, „ 39.69.

Die Analysenzahlen deuten auf das Vorhandensein von etwas Ausgangsmaterial hin, von dem es trotz sorgfältigem Umkrystallisieren nicht ganz zu trennen ist.

Entbromung des Tetrabromids IV mit Natriumjodid: Darstellung von 4-Brom-6-äthoxy-cholesten-(4)-on-(3) (XV).

1) 1 g Tetrabromid wurde in 20 ccm Benzol und 40 ccm absol. Alkohol gelöst und mit 770 mg Natriumjodid 2 Stdn. gekocht. Die Lösung wurde wie oben aufgearbeitet; das nach dem Verdampfen des Äthers verbleibende Öl krystallisierte beim Versetzen mit einigen Tropfen Alkohol. Es wurde aus verd. Aceton umgelöst: Nadeln vom Schmp. 110—111° (unt. Zers.). Ausbeute 214 mg.

4.901 mg Sbst.: 12.335 mg CO₂, 4.6060 mg H₂O. — 6.377 mg Sbst.: 2.350 mg AgBr.
 C₂₉H₄₂OBr. Ber. C 68.60, H 9.34, Br 15.75.
 Gef. „ 68.64, „ 9.27, „ 15.68.

2) Der gleiche Stoff entsteht aus dem ungesättigten Tribromid (XIII): 322 mg des ungesättigten Tribromids (XIII) wurden in 6 ccm Benzol und 15 ccm Alkohol gelöst und mit 224 mg Natriumjodid 1½ Stdn. gekocht. Schmp. 111° (Mischschmp.). Ausbeute 120 mg.

Bromwasserstoff-Abspaltung aus dem Äthoxy-brom-keton (XV):
Darstellung des Cholestendion-äthyläthers.

1) 700 mg Monobrom-äthoxy-cholestenon (XV) wurden in 30 ccm *n*-Butanol gelöst und mit 1.5 g Kaliumacetat 6 Stdn. gekocht. Es entstand in glatter Reaktion Cholestendion-äthyläther, der der Reaktionslösung mit Äther entzogen und durch Schmp. und Mischschmp. identifiziert wurde.

2) Derselbe Äther entstand in einigen Fällen auch aus dem Tetrabromid 128^o mit Natriumjodid und Alkohol, wenn die Aufarbeitung nicht in einem Zuge erfolgte. So erhielten wir aus 1.4 g Tetrabromid 0.33 g Cholestendion-äthyläther statt des erwarteten Monobrom-Produktes unter sonst gleichen Bedingungen der Entbromung, wenn die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erst nach 2 Tagen erfolgte.

3) Wurde das ungesättigte Dibromid⁴⁾ (300 mg) vom Schmp. 163^o in 6 ccm Benzol und 15 ccm Alkohol gelöst und mit 200 mg Natriumjodid 1½ Stdn. gekocht, so entstand ebenfalls Cholestendion-äthyläther (Mischprobe). Ausbeute 65 mg.

Entbromung des Tetrabromides (IV) mit Kaliumacetat in
Butanol: Darstellung des Δ^5 -Cholestendions-(3.4) (IX).

1.3 g Tetrabromid (IV) wurden in 60 ccm *n*-Butanol gelöst und mit 3 g Kaliumacetat versetzt. Die Lösung wurde im Ölbad 8 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde in Wasser gegossen und ausgeäthert; die ätherische Lösung wurde getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft; der Rückstand krystallisierte aus Alkohol und wenig Aceton. Ausbeute 200 mg. Der Stoff wurde durch Kochen mit Tierkohle und Umkrystallisieren aus Alkohol und verd. Aceton gereinigt und in verfilzten Nadeln vom Schmp. 159^o (unkorr.) erhalten. Er zeigt mit Ferrichlorid eine Violett färbung und entfärbt Chromsäure-Lösung nach wenigen Minuten.

6.223 mg Sbst.: 18.490 mg CO₂, 5.880 mg H₂O, 0.010 mg Rest.

C₂₇H₄₂O₂. Ber. C 81.35, H 10.62. Gef. C 81.17, H 10.59.

Die Mischprobe mit dem nach Inhoffen⁴⁾ dargestellten ungesättigten Diketon vom Schmp. 160—161^o ergab keine Depression. Beide Stoffe lieferten identische Chinoxaline vom Schmp. 175^o.

Darstellung der Oxo-dicarbonssäure C₂₇H₄₂O₅ (X).

340 mg des ungesättigten Diketons (IX) wurden in 30 ccm Alkohol gelöst. Zu der heißen Lösung wurden 0.8 ccm 30-proz. Wasserstoffperoxyd unter Umschütteln tropfenweise zugegeben und darauf mit 2 ccm wäbr. 2-*n*. KOH versetzt. Die gelbgefärbte Lösung entfärbte sich rasch. Nach 12-stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde die Mischung in Wasser gegossen und die Neutralteile mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Ansäuern wurden die sauren Anteile mit Äther extrahiert, die ätherische Lösung getrocknet und im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde in Eisessig gelöst und stark eingengt. Allmählich begann die Krystallisation. Nach 12 Stdn. wurde filtriert und das Krystallisat aus Eisessig und verd. Essigsäure umgelöst. Ausbeute: 30 mg. Schmp. 215—216^o (unkorr.). (7-Oxo-Diels-Säure¹⁰⁾, Schmp. 216—217^o).

2.910 mg Sbst.: 7.830 mg CO₂, 2.550 mg H₂O.

C₂₇H₄₂O₅. Ber. C 72.60, H 9.48. Gef. C 73.38, H 9.81.

Titration: 7.502 mg Sbst. verbraucht. 0.327 ccm 1/10-*n*. NaOH.

Mol.-Gew.: Gef. 460 (2-bas.). Ber. 446.

Bromierung des 4.5.6-Tribrom-cholestanons 138°.

1.39 g des nach Inhoffen⁴⁾ dargestellten Tribromides wurden in 200 ccm Eisessig gelöst und nach Zusatz von einigen Tropfen Bromwasserstoff-Lösung mit 1 Mol. Brom versetzt. Nach 12-stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur war die Lösung entfärbt. Von auskrystallisiertem Reaktionsprodukt wurde abfiltriert und eine weitere Menge durch Versetzen der Mutterlauge mit Wasser gewonnen: Blättchen vom Schmp. 163° (unkorr.). Der Stoff ist identisch mit dem aus Tetrabromid (128°) erhaltenen ungesättigten Tribromid. Dasselbe Produkt entstand auch, wenn in ätherischer Lösung bromiert wurde.

Bromierung des 4.6-Dibrom- Δ^4 -cholestenons (XII).

349 mg Dibromid (Schmp. 163°) (XII) wurden in 40 ccm Äther gelöst und nach Zusatz von einigen Tropfen Bromwasserstoffsäure mit 1 Mol. Brom in 0.401 ccm Eisessig versetzt. Nach 12 Stdn. war die Lösung entfärbt. Der Äther wurde im Vakuum abgedampft und der krystallisierte Rückstand aus verd. Aceton umgelöst. Blättchen vom Schmp. 165—166°. Der Schmp. liegt etwas höher als bei dem auf die oben angegebene Weise erhaltenen Produkt, was wohl auf einen größeren Reinheitsgrad schließen läßt. Die Mischprobe mit dem ungesättigten Tribromid ergab aber keine Depression. Mischschmp. mit dem Ausgangsmaterial (Schmp. 163°) 157—158°. Ausbeute an 4.6.6-Tribrom- Δ^4 -cholestenon 248 mg.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Schering-Kahlbaum A.-G., Berlin, für die Unterstützung unserer Arbeit. Der eine von uns (G. S.) hat der Liebig-Gesellschaft zur Förderung des chemischen Unterrichts für ein Stipendium zu danken.

418. C. Mannich und P. Schumann: Über 3.5-alkylierte 4-Oxo-piperidine.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 12. September 1936.)

Während zur Darstellung von 2.6-alkylsubstituierten Piperidonen brauchbare Methoden bekannt sind¹⁾, ist das für 3.5-substituierte 4-Oxo-piperidine nicht der Fall. Man kennt bisher nur das 1.3.5-Trimethyl-piperidon-(4), das neben anderen Basen aus Methylamin, Formaldehyd und Diäthylketon entsteht²⁾. Es hat sich ergeben, daß man 3.5-alkylierte 4-Oxo-piperidindicarbonsäure-ester erhalten kann, wenn man α, α' -dialkylierte Acetondicarbonsäure-ester mit Formaldehyd und freiem Methylamin bei gewöhnlicher Temperatur kondensiert; der Formaldehyd ist, wie in ähnlichen Fällen³⁾, durch andere Aldehyde nicht vertretbar. Aus diesen Estern erhält man durch längeres Erwärmen mit 25-proz. Salzsäure die 3.5-substituierten Piperidone, da die bei der Verseifung entstehenden β -Ketosäuren anschließend decarboxyliert werden.

1) Arch. Pharmaz. **272**, 332 [1934].

2) Arch. Pharmaz. **255**, 261 [1917].

3) B. **63**, 604, 608 [1930]; **68**, 506 [1935].