

496. Adolf Butenandt, Gerhard Schramm, Alexander Wolff und Helmut Kudzsus: Einige Bemerkungen zur Kenntnis gebromter Sterinketone.

[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Hochschule Danzig-Langfuhr u. d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie, Berlin-Dahlem.]

(Eingegangen am 17. November 1936.)

Seit 2 Jahren haben wir uns systematisch mit dem Studium der Bromierung von Sterinketonen beschäftigt. Außer den bisher von uns veröffentlichten Ergebnissen¹⁾ wurde von uns ein großes Versuchsmaterial auf diesem Gebiet zusammengetragen, mit dessen Veröffentlichung wir gern warten würden, bis die Konstitution der oftmals zu Umlagerungen neigenden Reaktionsprodukte völlig gesichert ist und allgemeine Gesetzmäßigkeiten erkennbar werden. Kürzlich hat L. Ruzicka dieses Arbeitsgebiet aufgenommen; eine im letzten Heft der *Helvetica Chimica Acta* erschienene Mitteilung²⁾ über die Bromierung von Cholestanon, Koprostanon und Cholestenon veranlaßt uns, einige unserer Ergebnisse zusammenzustellen, da wir auf Grund unserer Erfahrungen einigen Schlußfolgerungen der Schweizer Autoren nicht zu folgen vermögen.

I) Zur Bromierung des Cholestanons.

Vor einem Jahr haben wir gezeigt, daß das Cholestanon bei der Behandlung mit 1 Mol. Brom in das 2-Brom-cholestanon (I) übergeht³⁾. Läßt man auf dieses Bromketon ein zweites Mol. Brom einwirken oder behandelt man das Cholestanon direkt mit 2 Mol. Brom, so erhält man ein Dibrom-cholestanon vom Schmp. 193—194⁰ (unkorr.), das bereits im Jahre 1909 von Dorée⁴⁾ beschrieben worden ist.

Da wir das Dibrom-cholestanon aus 2-Brom-cholestanon darstellen konnten, befindet sich ein Bromatom mit Sicherheit am C₂, und für das Dibrom-cholestanon stehen die Formeln IIa und IIb zur Diskussion. Ruzicka²⁾ erteilt nun in der genannten Arbeit dem Dibrom-cholestanon die Formel IIa, da es mit Phenylendiamin ein Chinoxalin vom Schmp. 184⁰ liefert. Dieser Schluß erscheint uns nicht zwingend, da er die an gebromten Sterinketonen unter Bromwasserstoff-Abspaltung verlaufenden Umlagerungsmöglichkeiten⁵⁾ nicht berücksichtigt. Aus unseren Versuchsergebnissen ziehen wir vielmehr den Schluß, daß dem Dibrom-cholestanon die Formel eines 2.4-Dibrom-Derivates IIb zukommt. Für diese Konstitution sprechen folgende Tatsachen:

Behandelt man das Dibrom-cholestanon mit Kaliumacetat in Butanol, so bildet sich das bisher in der Literatur nicht beschriebene Cholestan-dion-(3.4) (III), das durch einen Schmp. 147—148⁰ (unkorr.) und eine starke Absorption bei 280 μ gekennzeichnet ist. Das Cholestan-dion-(3.4) zeigt die Eigenschaften eines Diosphenols; mit Ferrichlorid liefert es eine tiefrote Färbung, und mit Essigsäure-anhydrid läßt es sich in ein Mono-enol-acetat vom Schmp. 100—101⁰ überführen, das als α , β -ungesättigtes Keton erwartungsgemäß eine starke Absorption zwischen 240 und 250 μ zeigt. Das gut

1) B. **67**, 1901 [1934]; **68**, 1850, 1854, 2091 [1935]; **69**, 882, 889, 1158, 2289 [1936].

2) Ruzicka, Boßhard, Fischer u. Wirz, *Helv. chim. Acta* **19**, 1147 [1936].

3) Butenandt u. Wolff, B. **68**, 2091 [1935].

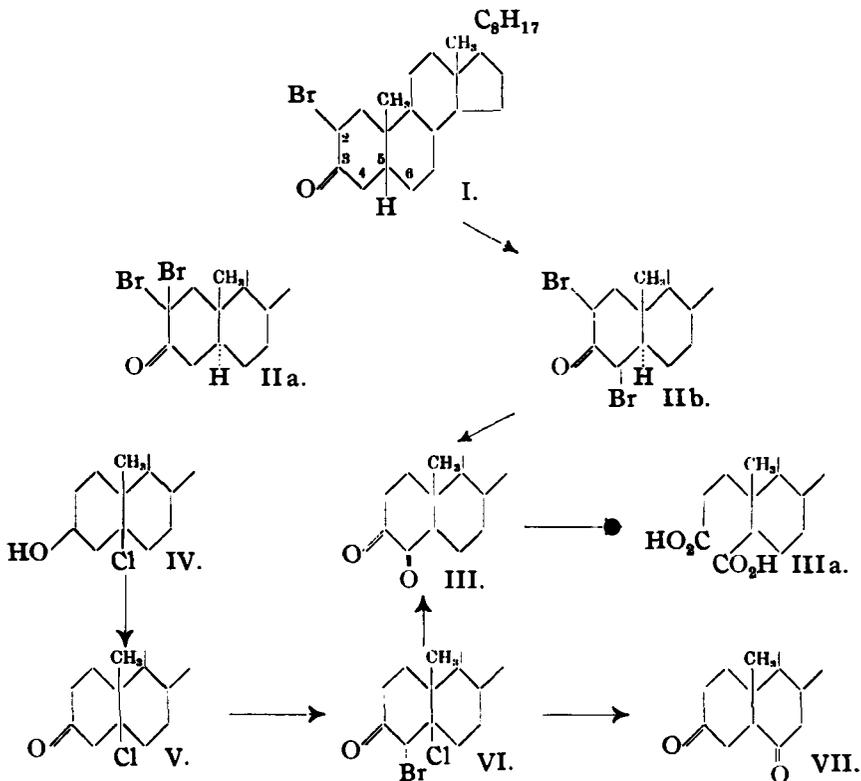
4) *Journ. chem. Soc. London* **95**, 648 [1909] (C. **1909** I, 1976).

5) vergl. z. B. Inhoffen, B. **69**, 1134, 1702, 2141 [1936]; Butenandt u. Schramm, B. **69**, 2289 [1936].

krystallisierte Chinoxalin-Derivat des Cholestandions-(3.4) schmilzt bei 207—208°.

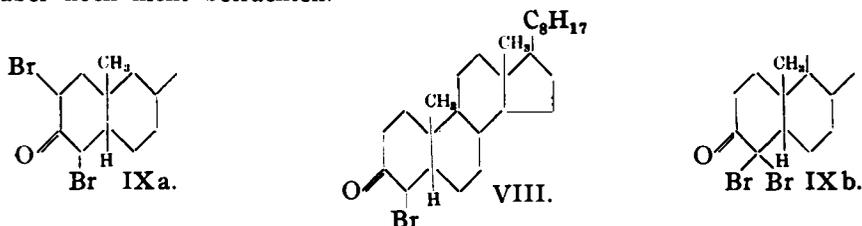
Die Konstitution des Cholestan-dions-(3.4) (III) folgt aus seinem leichten Übergang in Dihydro-Diels-Säure (IIIa) bei der Oxydation mit Wasserstoffperoxyd. Außerdem konnte es auf einem unabhängigen Wege bereitet werden, der ebenfalls an seiner Konstitution keinen Zweifel läßt: Cholesterin-hydrochlorid (IV) läßt sich durch Oxydation mit Chromsäure in 5-Chlor-cholestanon (V) überführen, das bei 102° bzw. 135° schmilzt, je nachdem, ob die Krystalle Lösungsmittel gebunden enthalten oder nicht. Durch Behandlung des 5-Chlor-cholestanons mit 1 Mol. Brom erhält man das 4.5-Brom-chlor-cholestanon (VI) vom Schmp. 122°, aus dem unter Abspaltung von 1 Mol. Chlorwasserstoff leicht ein α , β -ungesättigtes Monobromketon vom Schmp. 123° darstellbar ist. Behandelt man das Chlor-brom-keton (VI) mit Kaliumacetat in Eisessig, so bilden sich gleichzeitig das Cholestan-dion-(3.4) (III) und das Cholestan-dion-(3.6) (VII), deren Entstehung nebeneinander nur mit einer 4.5-Stellung der Halogenatome im Chlor-brom-keton (VI) vereinbar ist. Die Bildung von Cholestan-dion-(3.6) aus dem Keton (VI) verläuft wahrscheinlich unter intermediärer Allyl-Verschiebung, wie sie in analogen Fällen wiederholt beobachtet wurde⁵).

Die in folgender Formelübersicht nochmals zusammengestellten Beziehungen lassen sich unseres Erachtens nur mit der Formel IIb für das Dibrom-cholestanon vereinbaren, denn einen Übergang des 2.2-Dibrom-cholestanons (IIa) in Cholestandion-(3.4) (III) halten wir für nicht vorstellbar.



II) Zur Bromierung des Koprostanons.

Auch über das von Ruzicka und Mitarbeitern²⁾ untersuchte Dibromkoprostanon ist bereits von Dorée⁴⁾ berichtet worden, der für diesen Stoff den Schmp. 127—128° angibt, während die Schweizer Autoren ihn zu 143° (korr.), wir zu 135—136° (unkorr.) ermittelten. Da auch das Dibromkoprostanon über das von uns³⁾ in seiner Konstitution geklärte 4-Monobromkoprostanon (VIII) entsteht, stehen wieder die Formeltypen IXa und IXb zur Auswahl. In Übereinstimmung mit den Angaben von Ruzicka fanden wir, daß das Dibromkoprostanon ein Chinoxalin-Derivat liefert. Wir haben festgestellt, daß unser bei 207° schmelzendes Chinoxalin identisch ist mit dem oben beschriebenen Derivat des Cholestan-dions-(3.4) (III), das also in einem Falle unter sterischer Umlagerung am C₃ gebildet wird. Ruzicka schließt aus der Bildung eines (bei 200° schmelzenden) Chinoxalins auf die Formel IXb für das Dibromkoprostanon; auf Grund unserer bei der Bromierung von Koprostanon-Derivaten⁶⁾ gemachten Erfahrungen halten auch wir diese Formel für die wahrscheinlichere, als völlig gesichert können wir sie aber noch nicht betrachten.

III) Zur Bromierung des Δ^4 -Cholestenons.

Ruzicka²⁾ berichtet über ein aus Δ^4 -Cholestenon (X) durch Behandlung mit 4 Mol. Brom in Tetrachlorkohlenstoff isoliertes Dibrom-Derivat, das bei etwa 180° (177—178° bzw. 182—183°) schmilzt und durch ein Absorptionsmaximum von etwa 297 μ gekennzeichnet ist. Diesem Dibromid wird die Formel C₂₇H₄₂OBr₂ zuerteilt, auf Grund derer die Konstitution eines Δ^4 -2.4-Dibromcholestenons (XIa) für diese Verbindung als sehr wahrscheinlich angesehen wird. Wir halten diese Schlußfolgerung nicht für zutreffend.

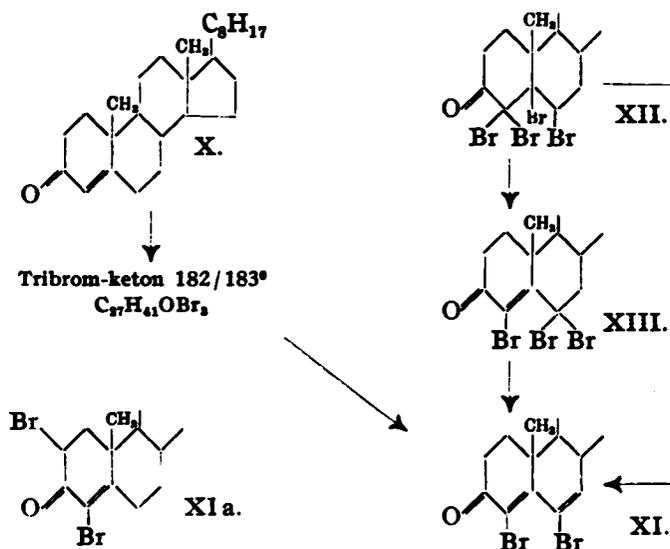
Mit der Bromierung des Cholestenons haben wir uns seit 1½ Jahren sehr eingehend beschäftigt und durch Variation der Versuchsbedingungen eine größere Zahl einheitlicher Bromierungsprodukte dargestellt und untersucht. Unter diesen Brom-Derivaten befindet sich als eingehender charakterisiertes Produkt ein Dibromid, das in seinen Eigenschaften so weitgehend mit den von Ruzicka angegebenen übereinstimmt, daß an der Identität nicht zu zweifeln ist. Auch unser Stoff zeigte nach mehrfachem Umkrystallisieren zumeist den konstanten, scharfen Schmp. 177°, der sich in einigen Fällen auf 183° steigern ließ. Bei demselben Stoff konnten wir auch einen konstanten Schmelzp. von 150 bzw. 153° beobachten, der sich durch trockenes Verreiben der Krystalle auf den von 177 bzw. 183° erhöhen ließ. Auch unser Dibromid ist durch das starke Absorptionsmaximum bei 297 μ gekennzeichnet; nach unserer Untersuchung kommt ihm die um zwei Wasserstoffatome ärmere Formel C₂₇H₄₀OBr₂ zu, und die Konstitution kann mit sehr großer Sicherheit als die eines Dibromcholestadienons der Formel XI angegeben werden. Dafür sprechen folgende Befunde:

⁶⁾ Butenandt u. Schramm, B. 69, 2289 [1936].

1) Das Absorptions-Spektrum, das dem des Cholestendion-äthyläthers⁶⁾ entspricht, deutet bereits auf das Vorliegen einer zweifachen Konjugation zur Carbonylgruppe hin. Die von Ruzicka vertretene Auffassung, daß die Verschiebung des für α, β -ungesättigte Ketone charakteristischen Maximums durch die Bromatome bedingt sei, entspricht nicht den bisherigen Erfahrungen. Wie in früheren Arbeiten⁶⁾ gezeigt wurde, ist die Verschiebung der Absorption α, β -ungesättigter Ketone durch den Eintritt der Bromatome gering.

2) Wir vermochten das Dibrom-cholestadienon (XI) auf zwei Wegen aus dem Cholestenon zu gewinnen; einmal durch direkte Bromierung in Analogie zu den Angaben von Ruzicka, zum anderen über ein einfach ungesättigtes Tribrom-Derivat $C_{27}H_{41}OBr_3$ vom Schmp. um $182-183^\circ$, das sich als Zwischenprodukt bei der Bromierung von Cholestenon in Gegenwart von Kaliumacetat bildet und leicht unter Abspaltung von 1 Mol. Bromwasserstoff in unser Dibrom-cholestadienon vom Schmp. 177 bzw. 183° übergeht. Dieser Übergang sichert die Summenformel und den Sättigungsgrad des Dibrom-ketons eindeutig.

3) Den besten Einblick in die Struktur des Dibrom-cholestadienons (XI) bietet die Herleitung dieser Verbindung aus dem Tetrabromketon (Schmp. 128°) der Formel XII, über dessen Darstellung und Charakterisierung wir früher berichtet haben⁶⁾. Es ist bereits bekannt, daß dieses Tetrabromid leicht 1 Mol. Bromwasserstoff abspaltet und in das α, β -ungesättigte Tribrom-keton XIII vom Schmp. 165° übergeht⁶⁾. Es gelingt nun ebenso leicht, dem Tribrom-keton XIII noch ein zweites Mol. Bromwasserstoff oder dem Tetrabrom-keton XII in einer Reaktion 2 Mol. Bromwasserstoff zu entziehen; man gelangt so in guter Ausbeute zu dem aus Cholestenon dargestellten Dibrom-cholestadienon (XI). Damit ist gezeigt, daß die Bromatome sich nur in den Stellungen 4 und 6 — nicht aber in Stellung 2 — befinden können, und der zweifach ungesättigte Charakter ist nochmals unterstrichen. Die bisher experimentell durchgeführten Übergänge können am besten durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden, dessen Ergänzung wir uns vorbehalten:



Außer den in vorliegender Arbeit beschriebenen Bromierungsprodukten des Cholestenons haben wir eine Reihe weiterer erhalten, die z. Tl. als Zwischenprodukte bei der Bildung des Dibrom-cholestadienons (XI) in Frage kommen, z. Tl. sich aus diesem herleiten lassen. Von diesen Verbindungen erwähnen wir ein doppelt ungesättigtes Tribrom-ke-ton $C_{27}H_{39}OBr_3$ vom Schmp. 165—166°, $[\alpha]_D^{20}$: —22° und einem Absorptionsmaximum bei 313 $m\mu$ und ein dreifach ungesättigtes Dibrom-ke-ton vom Schmp. 203° und $[\alpha]_D$: —38°; dieser letzte Stoff ist durch die Darstellung eines Oxims vom Schmp. 118° gekennzeichnet; er ist nach den bisherigen Ergebnissen als Endprodukt einer aus mindestens 7 Gliedern bestehenden Bromierungsreihe des Cholestenons aufzufassen, auf die wir erst nach dem Abschluß unserer Untersuchungen eingehen wollen. Von der Bekanntgabe arbeitshypothetischer Strukturformeln dieser höher bromierten Cholestenon-Derivate möchten wir im vorliegenden Zusammenhang noch Abstand nehmen.

497. Gust. Komppa und Siegfried Beckmann: Über den angeblichen Übergang von Campher bzw. Campholensäure in Pinonsäure. Die Dehydratation der Dioxy-dihydro- α -campholensäure.

[Aus d. Chem. Laborat. d. Techn. Hochschule Helsinki, Finnland.]
(Eingegangen am 9. November 1936.)

Während Übergänge vom Pinan- zum Camphan-System seit langem bekannt sind, findet man in der Literatur nur einen einzigen Fall des umgekehrten Vorgangs, der zudem soweit unsicher ist, daß eine Nachprüfung notwendig erschien. Die diesbezüglichen Arbeiten wurden schon vor Jahren im Zusammenhang mit Versuchen zur Synthese des Pinens begonnen und ein vorläufiges Teilergebnis gelegentlich eines Vortrages¹⁾ kurz mitgeteilt.

Durch milde Oxydation der aus Campheroxim über das Nitril gewonnenen α -Campholensäure (IIIa bzw. IIIb) erhielten Wallach²⁾ sowie Tiemann³⁾ die *anti*-Dioxy-dihydro- α -campholensäure (IV). Nach Tiemann⁴⁾ soll sich nun dabei als Nebenprodukt eine Pinonsäure (VII) bilden, die auch beim trocknen Erhitzen bzw. bei der Destillation der genannten Dioxy-säure entsteht. Da die so erhaltene „Pinonsäure“ (und ihre Derivate) sich recht wesentlich von der Pinonsäure aus Pinen unterscheidet, nahm Tiemann⁵⁾ an, daß die beiden Säuren gleiche Struktur, aber verschiedene Konfiguration besitzen, behielt aber für beide die gleiche Bezeichnung bei. Die Identität bzw. Strukturgleichheit der Ketosäure Tiemanns mit der Pinonsäure aus Pinen ist später von Barbier und Grignard⁶⁾ auf Grund des verschiedenen Verhaltens der beiden Säuren beim Behandeln mit starker Schwefelsäure angezweifelt und für erstere die Bezeichnung α -Campholensäure vor-

¹⁾ Komppa, Suomen Kemistilehti (Acta Chem. Fenn.) (A) **6**, 132 [1933]; Rauramo, Dipl.-Arbeit, Helsinki 1921.

²⁾ A. **269**, 339 [1892]. Die Angabe von Wallach, daß die Dioxysäure „scheinbar ohne wesentliche Zersetzung“ destilliert, stimmt mit den Tatsachen nicht überein.

³⁾ B. **28**, 2172 [1895]; **29**, 3014 [1896].

⁴⁾ B. **28**, 2173 [1895]; **29**, 129, 3015 [1896].

⁵⁾ B. **33**, 2661 [1900].

⁶⁾ Bull. Soc. chim. France [4] **7**, 550 [1910].