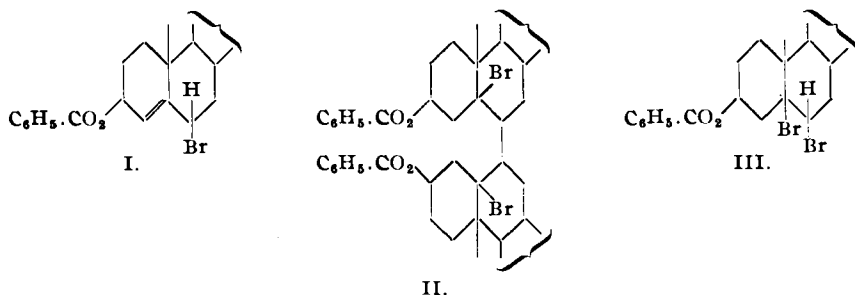


**188. Hermann Bretschneider,
Zoltán Földi, Friedrich Galinovsky und Gábor v. Fodor:
Zur Bromierung des Cholesteryl-benzoates.**

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien u. d. Forschungslaborat. d. Firma
Chinoïn, Ujpest, Ungarn.]

(Eingegangen am 2. Juli 1941.)

Im Jahre 1891 beschrieb K. Obermüller¹⁾ den Benzoesäureester des Cholesterins und seine Bromierung in Schwefelkohlenstoff, die zunächst ein bromhaltiges Harz und daraus durch Umlösen einen krystallisierten Stoff vom Schmp. 136° lieferte. Nach der Analyse, vor allem nach den Brombestimmungen, die einerseits nach Carius im Bombenrohr (bei 120°), andererseits durch Arbeiten im offenen Gefäß mit rauchender Salpetersäure unter Zusatz von Silbernitrat durchgeführt wurden und übereinstimmende Werte ergaben, nahm Obermüller das Vorliegen eines Monobrom-cholesterylbenzoates an, das danach kein Additionsprodukt vom Bromancholesterylbenzoat, sondern ein Substitutionsprodukt desselben sein sollte. Ch. Dorée und L. Orange²⁾ beschäftigten sich wiederum mit der Bromierung des Cholesterylbenzoates; sie erhielten das von Obermüller beschriebene Bromid (Schmp. 138°) und in den Mutterlaugen in geringer Menge ein bei 168—169° schmelzendes Bromprodukt. Während sie das erstgenannte, ohne eine Analyse auszuführen, mit Obermüller als Monobromid ansahen, bestimmten sie im zweiten den Bromgehalt und sprachen es auf Grund der Analyse und da es mit Zn-Staub quantitativ in Cholesterylbenzoat überführbar war, als Cholesterylbenzoatdibromid an. V. Petrow³⁾ untersuchte nun als Dritter die Bromierung des Cholesterylbenzoates und erhielt ebenfalls die beiden Bromverbindungen. Auf Grund des gesättigten Verhaltens und der Molekular-Gewichts-Bestimmung, die das Doppelte des berechneten Wertes ergab, lehnt er aber die in Analogie zur Umwandlung von Δ^5 -Cholestenon-(3)-dibromid in 6-Brom- Δ^4 -cholestenon-(3)⁴⁾ mögliche Formel I für die niedrigschmelzende Verbindung ab und teilt ihr eine bimolekulare Formel II zu. „Atomic-scale models show that it is best formulated as 5.5'-Dibrom-3.3'-



dibenzoyloxy-6.6'-dicholestanyl compound“. Bei der Enthalo-genierung mit Pyridin sollte nun dieses bimolekulare Produkt Cholesterylbenzoat liefern,

¹⁾ Ztschr. physiol. Chem. **15**, 42 [1891].

²⁾ Journ. chem. Soc. London **109**, 53 [1916].

³⁾ Journ. chem. Soc. London **1937**, 1078.

⁴⁾ Dane, Wanz u. Schultz, Ztschr. physiol. Chem. **245**, 82 [1937].

und zwar in quantitativer Ausbeute! Die merkwürdige Entstehung und das sonderbare Verhalten einer solchen bimolekularen Verbindung von der von Petrow angenommenen Formel schien uns einer näheren Untersuchung wert zu sein. Wir stellten das Bromid durch Bromierung in Chloroform her und erhielten Krystalle vom Schmp. 137° und den von den früheren Autoren beschriebenen Eigenschaften. Zur reduktiven Abspaltung des Broms wurde die Verbindung in ätherischer Lösung der katalytischen Hydrierung mit Palladium-Kohle unterworfen. Nach Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff ergab die Aufarbeitung in über 80-proz. Ausbeute Cholesteryl-benzoat. Damit war die bimolekulare Formel von Petrow schon sehr fraglich geworden. Nachdem auch die chromatographische Analyse uns von der Einheitlichkeit der Bromverbindung vom Schmp. 137° (nicht Vorliegen eines Gemisches von Cholesteryl-benzoat und Cholesteryl-benzoat-dibromid) überzeugt hatte, und ferner das in ähnlicher Weise erhaltene Brom-Additionsprodukt von Dehydroandrosteron-benzoat sich als das normalerweise zu erwartende Dibromid erwies, wurde das Bromid vom Schmp. 137° einer Brom-Bestimmung unterworfen, und zwar anscheinend seit 1891 erst zum 2. Male. Die Analyse ergab im Widerspruch zu den Angaben Obermüllers genau wie im Falle des hochschmelzenden Bromides, dessen Bromgehalt schon von Dorée und Orange bestimmt worden war, für ein Cholesteryl-benzoat-dibromid gut stimmende Zahlen. Im Gegensatz zu der Angabe von Petrow bestätigte das kryoskopisch bestimmte Molekulargewicht die einfache Formel (III).

Nach diesen Befunden ist also die niedrigschmelzende Bromverbindung ein normales, bei der Bromaddition an Cholesteryl-benzoat entstandenes Dibromid; das Cholesteryl-benzoat-monobromid vom Schmp. 138° sowie das 5.5'-Dibrom-3.3'-dibenzoyl-6.6'-dicholestanyl des gleichen Schmelzpunktes sind daher aus der Literatur zu streichen. Hingegen ist erwiesen, daß bei der Bromierung von Cholesteryl-benzoat 2 Bromide entstehen, die, da sie auch verschiedene Drehung besitzen, stereoisomer sein müssen. Diese verständliche Entstehung von Stereoisomeren bei Halogenadditions-Reaktionen an der 5.6-Doppelbindung von Sterinen ist unseres Wissens nur beim Cholesten bekannt und näher studiert worden. Wie Mauthner⁵⁾ zeigte, geht das niedrigschmelzende Cholesten-dibromid in alkoholischer oder Chloroform-Lösung schon bei Zimmertemperatur, rascher beim Erhitzen, in die höher schmelzende Verbindung über. Auch beim Cholesteryl-benzoat-dibromid vom Schmp. 137° konnten wir durch verschiedene Maßnahmen, wie Erhitzen in organischen Lösungsmitteln, oder durch Eisessig-Schwefelsäure bei Zimmertemperatur eine Umwandlung in das höher schmelzende Dibromid herbeiführen. Wir konnten feststellen, daß es sich hierbei um einen reversiblen Vorgang handelt, bei welchem ein Gleichgewicht erreichbar ist. Dieses Gleichgewicht konnten wir auch von der Seite des höher schmelzenden Dibromids erreichen.

Beschreibung der Versuche.

Cholesteryl-benzoat: Besser als nach Obermüller¹⁾ wird die Verbindung in Gegenwart von Pyridin hergestellt. 77.26 g Cholesterin werden in 104 ccm Pyridin bei 45° gelöst und allmählich mit 34.8 ccm Benzoyl-

⁵⁾ J. Mauthner u. W. Suida, *Monatsh. Chem.* **15**, 90 [1894]; J. Mauthner, *Monatsh. Chem.* **27**, 426 [1906]; J. Décombe u. J. Rabinovitch, *Bull. Soc. chim. France* [5] **6**, 1510 [1939] (C. 1940 II, 634).

chlorid unter Rühren versetzt. Es tritt starke Abscheidung ein, so daß gegen Ende der Ansatz auf 60° erwärmt werden muß. Nach Stehenlassen über Nacht wird mit kaltem Wasser zersetzt, abgenutscht und das Produkt nochmals mit heißem Wasser digeriert. Nach dem Trocknen wird aus 100 ccm Chloroform und 170 ccm Methanol umgelöst. Ausb. 95.18 g. Schmp. 145° bis 180°.

α : -0.46° (328.3 mg Sbst., 10 ccm Chloroform, 1-dm-Rohr). $[\alpha]_D^{25}$: -14° .

Bromierung des Cholesteryl-benzoates: Die auf 1° abgekühlte Lösung von 94 g Cholesteryl-benzoat in 600 ccm Chloroform wird unter Rühren mit 10.74 ccm Brom in 90 ccm Chloroform versetzt. Unter geringer Wärmetönung erfolgt rascher Verbrauch des Broms. In der schließlich orangefarbenen Lösung ist kein Bromüberschuß zu erkennen. Nun wird in gelinder Wärme im Vak. zur Trockne verdampft, um ähnliche Bedingungen wie bei Petrow⁶⁾ zu schaffen. Im Konzentrat ist eine geringe Halogenwasserstoff-Entwicklung bemerkbar. Der Eindampfdruckstand wird in 150 ccm Chloroform warm gelöst, warm mit 350 ccm absol. Alkohol versetzt und nach dem Animpfen im Eisschrank der Krystallisation überlassen. Das erhaltene Rohprodukt (105 g) wird in 50 ccm Chloroform gelöst und nach Zusatz von 200 ccm Aceton zur Krystallisation bei 0° stehengelassen. Nach Absaugen und Nachwaschen mit einem Chloroform-Aceton-Gemisch 1:4 werden 83.2 g Bromid erhalten. Feine Nadeln. Schmp. nach Sintern 138—140°. Sehr leicht löslich in Chloroform und Benzol, schwer in Äther und sehr schwer in Aceton, Alkohol und Eisessig. Auch aus Essigester gut krystallisierbar. Die Tetranitromethan-Reaktion ist völlig negativ.

α : -1.49° (434 mg Sbst., 10 ccm Chloroform, 1-dm-Rohr). $[\alpha]_D^{25}$: -34°

$C_{34}H_{50}O_2Br_2$. Ber. Br 24.58. Gef. Br 24.5 (Carius).

Mol.-Gew.-Bestimmung nach Beckmann (kryoskopisch).

0.5774 g Sbst. in 22.85 g Benzol: $\Delta = 0.20^\circ$.

$C_{34}H_{50}O_2Br_2$. Ber. Mol.-Gew. 650. Gef. Mol.-Gew. 650.

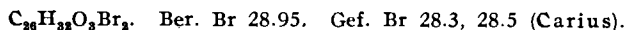
Überführung des Bromids in Cholesteryl-benzoat: 5.7 g Bromid, Schmp. 138—140°, wurden in 200 ccm Äther mit 2.5 g 20-proz. Palladium-Kohle, welche vorher aushydriert war, unter Wasserstoff geschüttelt. Nach 1 Stde. war die Aufnahme, deren genaue Mengenangabe infolge der Dampfdruckschwankungen nicht zulässig scheint, schon langsam geworden, doch wurde noch 3 Stdn. weitergeschüttelt. Es wurden schätzungsweise insgesamt etwas mehr als die für die Abspaltung von 2 Bromatomen aus Cholesteryl-benzoat-bromid berechnete Menge verbraucht. Der Katalysator wurde abfiltriert, mit Äther und Chloroform nachgewaschen und die Lösungen mit Bicarbonat entsäuert und verdampft. Es hinterblieb eine blendend weiße Krystallmasse. Der Schmelzpunkt (147—149°, Klärung bei 180°) zeigte das für Cholesteryl-benzoat typische Farbenspiel. Eine Mischprobe gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Zur Sicherheit wurden 1.03 g mit 500 mg KOH in 20 ccm Methanol durch 2-stdg. Kochen verseift. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 800 mg reinstes Cholesterin erhalten. Schmp. des Produktes und der Mischprobe 149—150°.

Chromatographische Einheitlichkeit des Bromids vom Schmp. 138—140°: 4.0 g Bromid, gelöst in 8 ccm Benzol, und 16 ccm Benzin wurden einer chromatographischen Behandlung an 80 g Al_2O_3 unter-

⁶⁾ Journ. chem. Soc. London 1937, 1080.

worfen. Entwickelt wurde mit dem gleichen Lösungsmittel-Gemisch. Die 8 fraktioniert aufgefangenen Filtrate hinterließen kristalline Rückstände, deren Untersuchung keine Aufteilung des angesetzten Stoffes erkennen ließ.

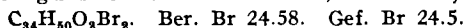
Dehydroandrosteron-benzoat-dibromid: 393 mg Dehydroandrosteron-benzoat⁷⁾, Schmp. 250—252°, werden in 4 ccm Chloroform gelöst und mit 1 Mol. Brom, gelöst in 1.4 ccm Chloroform, bei 0° versetzt. Nach raschem Verbrauch des Broms wird die Lösung auf 40° erwärmt (keine Bromspuren, jedoch Bromwasserstoff-Entwicklung) und das Chloroform im Vak. abgesaugt. Umgelöst aus Chloroform-Alkohol: 490 mg. Schmp. 155—157°. Ein nochmaliges Umlösen aus Äther erhöht den Schmelzpunkt nicht.



Das hochschmelzende Cholesteryl-benzoat-bromid.

Aus den Mutterlaugen der Darstellung des bei 138—140° schmelzenden Bromides wurde, wie schon von anderen beschrieben^{3) 4)}, ein höher schmelzendes Bromid in sehr geringer Ausbeute (aus 210 g Cholesterin etwa 18 g) isoliert. Es schmolz als Rohprodukt bei 154—156°. Durch wiederholtes Umlösen aus Äther-Aceton und Chloroform-Alkohol wurde schließlich der Schmp. 158—160° (unter Zers.) erreicht. Glasklare, derbe Blöcke. Eine Mischung mit der gleichen Menge des tiefer schmelzenden Bromids sintert zuerst bei 126°, stark bei 149° und schmilzt unter Zersetzung bei 155—157°.

α : +0.8° (100 mg Subst. in 10 ccm Chloroform, 1-dm-Rohr). $[\alpha]_D^{20}$: +80°.



Umwandlung der niedrigschmelzenden Form in die stereoisomere Form.

Cholesteryl-benzoat-dibromid (niedrigschm.), aus Aceton umgelöst, schmolz in Vak.-Röhrchen bei 136.5—137.5°.

α : -3.50° (in Chloroform, $c = 8.682$, 1-dm-Rohr). $[\alpha]_D^{18}$: -40.31°.

Die Drehung änderte sich langsam beim Stehenlassen der Lösung bei Zimmertemperatur:

Nach 24 Stdn. α : -3.12°, $[\alpha]_D^{18}$: -35.94°; nach weiteren 32 Stdn. α : -2.60°, $[\alpha]_D^{18}$: -29.95°.

a) Die Aufschlammung von 1 g niedrigschmelzendem Dibromid in 50 ccm Alkohol wurde 1 Stde. zum Sieden erhitzt, wobei nach $\frac{1}{2}$ -stdg. Erhitzen alles in Lösung gegangen war. Beim Abkühlen kristallisierten 0.73 g aus, die unscharf bei 152—155° schmolzen. Durch mehrmaliges Umlösen aus Aceton konnte der Schmp. 166—167° der stereoisomeren Form erreicht werden.

α : +3.89° (in Chloroform, $c = 9.87$, 0.5-dm-Rohr). $[\alpha]_D$: +78.82°.

b) 5 g niedrigschmelzendes Dibromid werden in 75 ccm CCl_4 gelöst, mit 120 ccm Eisessig und 3.2 ccm konz. Schwefelsäure versetzt und 6 Stdn. gerührt. Man verdünnt mit Wasser, wäscht die CCl_4 -Schicht mit Sodalösung und dampft die filtrierte Lösung ein. Nach Versetzen des Rückstandes mit 20 ccm Aceton scheiden sich 3.2 g des niedrigschmelzenden Dibromids aus.

⁷⁾ A. Butenandt, Ztschr. physiol. Chem. **229**, 192 [1934]; **237**, 57 [1935].

Die Mutterlauge liefert nach Einengen 1.3 g des Dibromids mit dem Schmp. 159°—160°.

$[\alpha]_D$: +74° (in Chloroform, $c = 1$).

c) 1.3 g niedrigschmelzendes Dibromid (Schmp. 139°; $[\alpha]_D$: — 42° in Benzol) werden in 50 ccm Benzol unter Rückfluß erhitzt. Die Änderung der ursprünglichen spezif. Drehung wurde stündlich ermittelt. Die gefundenen Daten sind in der nachfolgenden Tafel wiedergegeben.

Min...	0	60	120	180	240	300	360	600
α	— 1.08°	+ 0.56°	+ 1.16°	+ 1.62°	+ 1.76°	+ 1.88°	+ 1.92°	+ 1.90°
$[\alpha]_D$..	—41.5°	+21.6°	+44.6°	+62.3°	+67.7°	+72.3°	+73.9°	+73.1°

Man sieht, daß das Gleichgewicht etwa nach 6 Stdn. eintritt. Aus der beobachteten Drehung nach Erreichen des Gleichgewichtes kann man berechnen, daß im Gleichgewichtszustand 79% des rechtsdrehenden und 21% des linksdrehenden Dibromids vorhanden sind ($[\alpha]_D$ der rechtsdrehenden Form in Benzol: + 104°).

* 1.3 g niedrigschmelzendes Dibromid werden in 50 ccm Benzol 8 Stdn. gekocht. Darauf wird die Lösung eingedampft und der Rückstand durch Aceton zur Krystallisation gebracht. Die abgesonderten Krystalle, die noch unscharf um etwa 160—165° schmelzen, werden aus 10 ccm Aceton umkrystallisiert. Ausb. 0.5 g des höher schmelzenden Dibromids vom Schmp. 165° und $[\alpha]_D$: + 102° (Benzol). Die Mutterlauge liefern nach dem Einengen noch weitere Krystallfraktionen, die jedoch bedeutend niedriger und sehr unscharf schmelzen und noch immer stark rechtsdrehend ($[\alpha]_D$: + 90° und + 42°) sind. Das linksdrehende Dibromid konnte nicht abgesondert werden.

d) Das Erreichen des Gleichgewichtszustandes wurde auch in siedendem Aceton ermittelt. Nach etwa 24 Stdn. stellte sich ein Gleichgewichtszustand von 79% rechtsdrehendem und 21% linksdrehendem Dibromid in der Lösung ein.

e) 6 g niedrig schmelzendes Dibromid werden in Chloroform zu 20 ccm gelöst. Die Lösung wird unter Rückfluß gekocht und zeitweise die Drehung ermittelt. Die nachfolgende Tafel zeigt die gefundenen Werte (die angegebenen Drehungswinkel wurden nach Verdünnen mit Chloroform auf das 10-fache ermittelt).

Min...	0	60	120	180	300	420	540	900
α	— 1.04°	— 0.18°	+ 0.26°	+ 0.58°	+ 0.98°	+ 1.44°	+ 1.83°	+ 1.84°
$[\alpha]_D$..	—34.7°	—6.0°	+8.67°	+19.35°	+32.7°	+48.0°	+61.0°	+61.4°

Das Gleichgewicht stellt sich in etwa 15 Stdn. mit etwa 83% des rechtsdrehenden und 17% des linksdrehenden Dibromids ein.

Umwandlung des höher schmelzenden Dibromids in das niedriger schmelzende.

1 g Dibromid (Schmp. 165°, $[\alpha]_D$: + 104° in Benzol) wurde in 100 ccm Benzol gelöst und unter Rückfluß gekocht. Zeitweise wurde das Drehungsvermögen an kleinen Proben ermittelt.

Min.	0	60	120	360	600
α	+ 1.04°	+ 0.82°	+ 0.80°	+ 0.70°	+ 0.70°
$[\alpha]_D$	+ 104°	+ 82°	+ 80°	+ 70°	+ 70°

Das Gleichgewicht ist in etwa 6 Stdn. erreicht mit etwa 78% der rechtsdrehenden und 22% der linksdrehenden Form.