

## 51. Hans Herloff Inhoffen, Georg Kölling, Günter Koch und Ilse Nebel: Untersuchungen an Steroiden XXXIII\*): Zur Darstellung von $\Delta^{1,4}$ -Dien-3-ketonen aus Steroiden der Normalreihe sowie über die Konstitution der Bromide des Koprostanons

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig]

(Eingegangen am 7. Dezember 1950)

Ein neues Verfahren zur Darstellung von im Ring A zweifach ungesättigten Steroid-ketonen wird beschrieben.

3-Ketone der Normal-Reihe ( $C_5$ -*cis*-Derivate) von Steroiden werden entgegen früheren Vorstellungen direkt zu 2,4-Dibrom-ketonen halogeniert, die sich durch einfache Bromwasserstoffabspaltung in die  $\Delta^{1,4}$ -Dien-3-ketone überführen lassen. Als Nebenprodukte werden bei dieser Reaktion 2-Brom- $\Delta^1$ -steroid-3-ketone erhalten, deren Entstehung auf eine Brom-Wanderung von  $C_4$  nach  $C_2$  zurückgeführt wird.

Vor einiger Zeit<sup>1)</sup> konnten wir über ein Verfahren zur Umwandlung von Steroiden mit *cis*-Verknüpfung der Ringe A und B (Normalreihe) in die isomeren *trans*-Verbindungen (*allo*-Reihe) berichten. Es gelang uns, das Sterinderivat Koprostanon (I S)<sup>2)</sup> in Cholestanon (V S) und in der Gallensäurereihe 3-Keto-12 $\alpha$ -acetoxy-cholansäure-methylester (I G) in die entsprechende *allo*-Verbindung (V G) überzuführen. Der so nach unserem Verfahren erstmalig gewonnene 3-Keto-12 $\alpha$ -acetoxy-*allo*-cholansäure-methylester (V G) sollte uns dazu dienen, nach Bromierung an den C-Atomen 2 und 4 und anschließender HBr-Abspaltung zu einem  $\Delta^{1,4}$ -Dien-keton zu gelangen, das für Aromatisierungsversuche in der Reihe der Gallensäuren geeignet war.

Die ersten Stufen des Verfahrens erforderten in der Gallensäurereihe zunächst die Einführung einer Doppelbindung in 4,5-Stellung. Der zweite Teil der Reaktionsfolge bestand in der Überführung des ungesättigten Ketons II in den zweifach ungesättigten Enoläther III, der partiellen Hydrierung desselben (IV) und der schließlichen Spaltung des gebildeten Enoläthers zum *trans*-Keton V.

Aus Cholestanon-enoläther (III S) erhielten wir in neutraler Lösung den Cholestanon-enoläther (IV S) in 70% Ausbeute; hierbei verlagert sich nach Hydrierung der  $\Delta^{5,6}$ -Doppelbindung die verbleibende  $\Delta^{3,4}$ -Doppelbindung in die 2,3-Stellung<sup>3)</sup>. Die entsprechende, uns hauptsächlich interessierende Reaktion mit den Derivaten der Desoxycholsäure verlief jedoch nur mit 20–30% Ausbeute an gesuchtem Enoläther IV G, da als Nebenprodukt der Enoläther des als Ausgangssubstanz verwendeten *cis*-Ketons (VI G) auftrat. Es ist dies einer der seltenen Fälle einer Hydrierung der  $\Delta^{5,6}$ -Doppelbindung zu einem Derivat mit *cis*-verknüpften Ringen<sup>4)</sup>. Weiterhin konnte aus den Mutter-

\*) XXXII. Mittel: Chem.-Ztg. 74, 309 [1950].

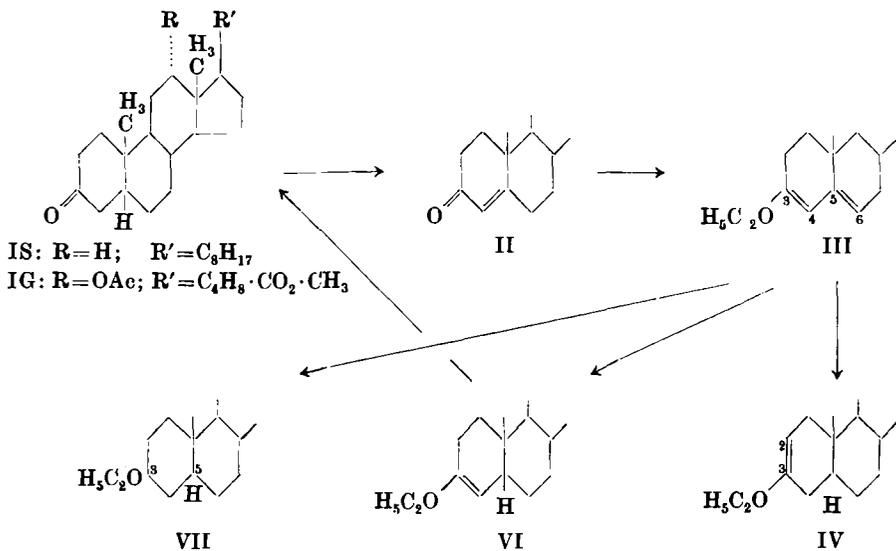
1) H. H. Inhoffen, G. Stoeck, G. Kölling u. U. Stoeck, A. 568, 52 [1950].

2) Die Buchstaben S und G hinter den Formelnummern zeigen an, daß es sich jeweils um Vertreter der Sterin- bzw. Gallensäure-Reihe handelt.

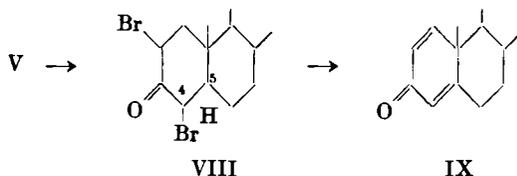
3) H. H. Inhoffen, W. Becker u. G. Kölling, A. 568, 181 [1950].

4) Z. B.: J. R. Billeter u. K. Miescher, Helv. chim. Acta 33, 388 [1950].

laugen noch ein echter Äther (VII G) isoliert werden, dessen Konfiguration an den C-Atomen 3 und 5 noch offen ist.



Aus dem so dargestellten *trans*-Keton (V G) gelang es ebenso wie in der Sterin-Reihe<sup>5)</sup> auch in der Gallensäure-Reihe glatt, das 2.4-Dibromid (VIII G) und daraus das  $\Delta^{1,4}$ -Dien-3-keton (IX G) zu gewinnen. Da jedoch die Gesamtausbeute vom 3-Keto-12 $\alpha$ -acetoxy-cholansäure-methylester (I G) bis zum 3-Keto-12 $\alpha$ -acetoxy- $\Delta^{1,4}$ -choladiensäure-methylester (IX G) nur etwa 2% betrug, wandten wir uns erneut der Darstellung und Untersuchung der Mono- und Dibromide der *cis*-Ketone (I) zu.

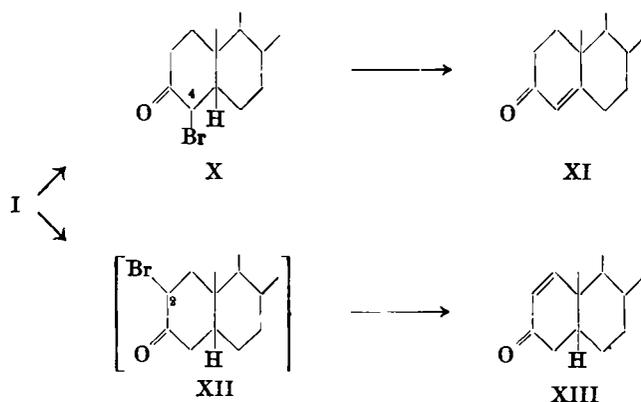


Der Ansatzpunkt hierfür schien uns durch eine Beobachtung zu A. Windaus u. K. H. Mielke<sup>6)</sup> gegeben. Diese Forscher hatten nämlich gefunden, daß die Sulfurierung des Koprostanons (I S) nicht zu einem einheitlichen Produkt sondern zu einem Gemisch aus 4-Sulfonsäure<sup>6)</sup> und 2-Sulfonsäure<sup>7)</sup> führt. Ähnliches erhofften wir auch von der Monobromierung, um so über ein 2-Bromkoprostanon (XII S) gegebenenfalls zum 2.4-Dibromid zu gelangen. Die unter

<sup>5)</sup> H. H. Inhoffen u. Huang-Minlon, B. 71, 1720 [1938].    <sup>6)</sup> A. 536, 116 [1938].

<sup>7)</sup> A. Windaus u. E. Kuhr, A. 532, 52 [1937].

verschiedenen Bedingungen durchgeführte Monobromierung des auch hier wieder als Modellsubstanz benutzten Koprostanons (I S) ergab nun stets ein Rohprodukt vom Schmp. um  $80^{\circ}$ , das offensichtlich ein Gemisch war. Erst durch mehrmaliges Umkristallisieren gelang es in schlechter Ausbeute, das von A. Butenandt u. A. Wolff<sup>8)</sup> beschriebene 4-Brom-koprostanon (X S) vom Schmp.  $111^{\circ}$  abzutrennen; das vermutete 2-Brom-koprostanon (XII S) konnten wir als solches nicht fassen. Dagegen ergab die Collidin-Behandlung des rohen Monobromids ein trennbares Gemisch aus  $\Delta^4$ -Cholestenon (XI S) und einem bei  $104^{\circ}$  schmelzenden Keton, das durch seine Hydrierbarkeit zu Koprostanon (I S) und durch sein UV-Absorptions-Spektrum als  $\Delta^1$ -Koprostenon (XIII S) identifiziert werden konnte<sup>9)</sup>. Ein zweifelsfreier Beweis für das Vorhandensein eines 2-Brom-koprostanons (XII S) in dem Rohbromid-Gemisch ist dies jedoch nicht, da z. B. auch aus 2-Brom-cholestanon mit Collidin ein Gemisch aus  $\Delta^1$ -Cholestenon und  $\Delta^4$ -Cholestenon entsteht<sup>9)</sup>. Im Gegensatz hierzu führt die Monobromierung des 3-Keto-12 $\alpha$ -acetoxy-choleensäure-methylesters (I G)<sup>10)</sup> in guter Ausbeute zum sogleich reinen 4-Bromid (X G).



Bei der Bromierung des Koprostanons mit der 2 Mol. entsprechenden Menge Brom entsteht in guter Ausbeute ein sogleich ziemlich rein und einheitlich scheinendes Dibromid vom Rohschmp.  $133^{\circ}$ , das durch Umkristallisieren leicht bis auf den von Butenandt u. Mitarbb.<sup>11)</sup> angegebenen Schmp. von  $138^{\circ}$  gebracht werden kann. Unter der Annahme, daß das Roh-Monobromid aus einem Gemisch von 4-Brom-(X S) und 2-Brom-koprostanon (XII S) besteht, dürfte die Weiterbromierung nicht zu einem 4.4-Dibrom-koprostanon<sup>11, 12, 13)</sup>, sondern sollte zum 2.4-Dibromid (XIV S) führen. Diese Auffassung wurde durch die Ergebnisse der Ultrarotspektroskopie erhärtet: Die Absorption auf

<sup>8)</sup> B. 68, 2091 [1935].

<sup>9)</sup> C. Djerassi u. C. R. Scholz, Journ. Amer. chem. Soc. 69, 2404 [1947].

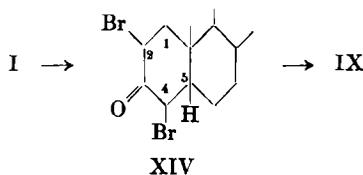
<sup>10)</sup> V. Burckhardt u. T. Reichstein, Helv. chim. Acta 25, 821 [1942].

<sup>11)</sup> A. Butenandt, G. Schramm, A. Wolff u. H. Kudzus, B. 69, 2779 [1936].

<sup>12)</sup> L. Ruzicka, W. Bosshard, W. H. Fischer u. H. Wirz, Helv. chim. Acta 19, 1147 [1936]. <sup>13)</sup> H. H. Inhoffen, u. G. Stoeck mit I. U. Nebel, A. 563, 135 [1949].

Grund der C=O-Valenzschwingung wird nämlich von  $\alpha$ -ständigen Halogenatomen stark beeinflußt<sup>14</sup>). So liegt die entsprechende Bande beim 2.4-Dibrom-cholestanon in Schwefelkohlenstoff-Lösung bei 1750  $\text{cm}^{-1}$ , während sie sich bei einseitig dibromierten Ketonen (wir wählen als Beispiel 2.2-Dibrom-cholestanon) nach 1737  $\text{cm}^{-1}$  verschiebt. Die C=O-Absorptionsbande des Dibrom-koprostanons stimmt nun nach Lage des Maximums mit der des 2.4-Dibrom-cholestanons überein<sup>15</sup>).

Auf Grund dieser Vorstellungen mußte die HBr-Abspaltung aus dem Dibromid des Koprostanons zum bekannten  $\Delta^{1,4}$ -Dien-keton führen. In der Tat erhielten wir mittels Collidins aus XIV S in 20–25-proz. Ausbeute  $\Delta^{1,4}$ -Cholestadienon (IX S). Ebenso gelang es, den 3-Keto-12 $\alpha$ -acetoxy-cholansäuremethylester (I G) in ein Dibromid überzuführen (XIV G) und hieraus durch Bromwasserstoffabspaltung in gleicher Ausbeute den oben beschriebenen 3-Keto-12 $\alpha$ -acetoxy- $\Delta^{1,4}$ -choladiensäure-methylester (IX G) zu gewinnen. Durch diese Ergebnisse und insbesondere durch die Ultrarot-Messungen scheint uns der nachstehend formulierte Reaktionsmechanismus experimentell hinreichend bewiesen:



Der für beabsichtigte weitere Reaktionen wichtige 3-Keto-12 $\alpha$ -acetoxy- $\Delta^{1,4}$ -choladiensäure-methylester (IX G) ist damit aus dem *cis*-Keton (I G) gegenüber dem eingangs beschriebenen Verfahren von 7 Stufen mit insgesamt 2% Ausbeute nunmehr in 2 Stufen mit 20% zugänglich. Mit diesen Ergebnissen war das angestrebte Ziel einer einfachen Darstellung der im Ring A zweifach ungesättigten Ketone aus Steroiden der Normalreihe erreicht.

Was nun die theoretische Deutung sowohl der Konstitution der Bromide als auch der Vorgänge bei den einzelnen Reaktionen anbetraf, so erfuhren unsere diesbezüglichen Vorstellungen durch ein unerwartetes Nebenprodukt eine überraschende Erweiterung.

Bei der Collidinbehandlung der Dibromide XIV S u. G erhielten wir nämlich neben den Dien-onen (IX) in etwa 10-proz. Ausbeute noch ungesättigte Monobromketone.

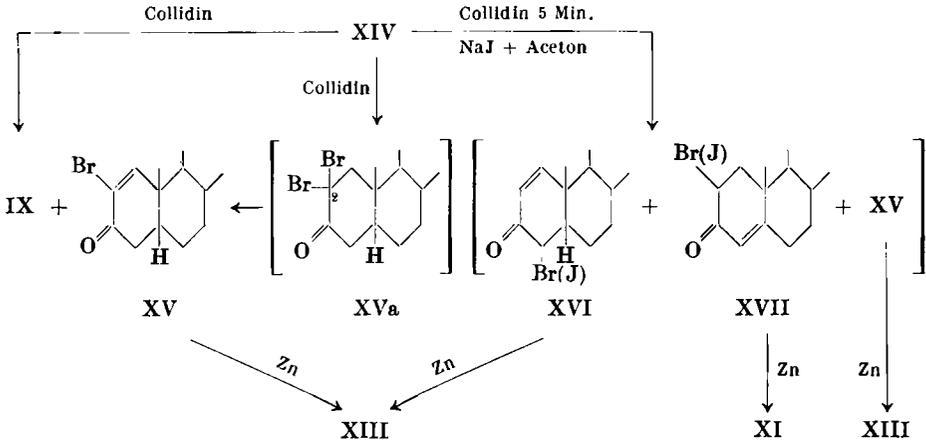
Die Konstitution dieser neuen Monobromketone XV S u. G ergab sich zunächst aus ihren UV-Spektren, die ein ins Langwellige verschobenes Maximum aufwiesen, wie dies bei  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen mit an der Doppelbindung haftendem Brom der Fall ist<sup>16</sup>).

<sup>14</sup>) R. N. Jones, P. Humphries u. K. Dobriner, Journ. Amer. chem. Soc. **72**, 956 [1950].

<sup>15</sup>) Die Ultrarot-Absorptionsmessungen wurden von Hrn. Doz. Dr. H. Luther, Chem. Techn. Institut der T.H. Braunschweig durchgeführt, wofür wir ihm unseren Dank sagen.

<sup>16</sup>) H. H. Inhoffen u. G. Zühlsdorff, B. **76**, 233 [1943].

Und schließlich ließen sich diese Bromide durch reduktive Herausnahme des Halogens eindeutig in die  $\Delta^1$ -ungesättigten Ketone der Normalreihe, d. h.  $\Delta^1$ -Koprostenon (XIII S) und 3-Keto-12 $\alpha$ -acetoxy- $\Delta^1$ -cholsäureester (XIII G) überführen, XIV  $\rightarrow$  (XV a)  $\rightarrow$  XV  $\rightarrow$  XIII.



Dieser überraschende Nebenbefund stand zunächst in direktem Widerspruch zu unserer soeben gewonnenen Vorstellung, daß dem Dibromid des Koprostanons die Konstitution eines 2.4-Dibromids zuzusprechen sei. Weiterhin erschien es unverständlich, wieso sich in diesem Fall ein nicht unerheblicher Teil des Broms der Abspaltung entziehen konnte. War doch bei der analogen HBr-Abspaltung aus 2.4-Dibrom-cholestanon nicht nur die Ausbeute an  $\Delta^1$ -Dien deutlich besser, sondern auch die Bildung eines derartigen Nebenproduktes bisher niemals in Erscheinung getreten.

Eine Beantwortung dieser Fragen scheint uns durch folgende Vorstellungen erbracht: Im 2.4-Dibromid des Cholestanons (VIII S) stehen der tertiäre C<sub>5</sub>-Wasserstoff und das C<sub>4</sub>-Brom in *trans*-Stellung zueinander, wodurch deren leichte Abspaltung als HBr unter überwiegender Bildung der 4.5-Doppelbindung ermöglicht wird. Diese Reaktion ist so bevorzugt, daß sich in wenigen Minuten eine partielle Abspaltung vorzugsweise des C<sub>4</sub>-Broms durchführen läßt, wie dies schon vor längerer Zeit von uns gezeigt werden konnte<sup>17)</sup>.

Beim Dibromid des Koprostanons (XIV S) stehen der C<sub>5</sub>-Wasserstoff und das C<sub>4</sub>-Brom zueinander in *cis*-Stellung. Die hiermit einhergehende Erschwerung einer HBr-Abspaltung an dieser Stelle läßt die entsprechende Reaktion an den C-Atomen 1 und 2 nunmehr deutlich in Konkurrenz treten. Den experimentellen Nachweis für diese Annahme erblicken wir in dem Befund, daß die partielle Bromwasserstoffabspaltung sowohl mit Collidin als auch mit Natriumjodid in Aceton<sup>17)</sup> in der Hauptsache zu einem Gemisch von ungesättigten Halogen-ketonen XVI S u. XVII S führt, die sich durch Behandlung mit Zink in das gut trennbare Gemisch aus  $\Delta^1$ -Koprostenon XIII S und  $\Delta^4$ -Chole-

<sup>17)</sup> G. Rosenkranz, O. Mancera, J. Gatica u. C. Djerassi, Journ. Amer. chem. Soc. 72, 4077 [1950].

stenon XI S ( $\infty 1 : 1$ ) umwandeln ließen (XIV  $\rightarrow$  (XVI + XVII)  $\rightarrow$  XIII + XI)<sup>18</sup>). Brom scheint sich also mit tertiärem *cis*-Wasserstoff gleich leicht bzw. gleich schwer wie mit sekundärem *trans*-Wasserstoff abzuspalten, während dies mit tertiärem *trans*-Wasserstoff am leichtesten vor sich geht.

Bevor nun die so erschwerte Bromwasserstoff-Abspaltung  $\beta$ -C<sub>4</sub>-Brom,  $\beta$ -C<sub>5</sub>-H vor sich geht, kann eine Wanderung von Brom stattfinden, und zwar in diesem erstmalig dargelegten Fall von der 4- in die 2-Stellung. Das intermediär angenommene 2.2-Dibrom-koprostanon (XV a) geht anschließend unter einfacher Eliminierung von HBr in das zu 10% isolierte 2-Brom- $\Delta^1$ -koprostanon (XV S) über. Während ein 4.4-Dibromid eines Steroid-ketons bisher noch nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte, sind 2.2-Dibromide schon länger bekannt<sup>16</sup>). Es besteht daher v. E. keine grundsätzliche Veranlassung, die Umkehrung der bereits zweifelsfrei erwiesenen Bromwanderung von 2 nach 4<sup>16</sup>) auszuschließen, und wir möchten hiermit auf Grund unserer Ergebnisse auch eine solche von 4 nach 2 generell als möglich ansehen.

Die 2-Bromierung von Steroid-3-ketonen der Normalreihe, die hiermit erstmalig nachgewiesen werden konnte, findet ihre Parallele in der 2-Bromierung von  $\Delta^{4,5}$ -ungesättigten Steroid-3-ketonen, die mit den interessanten Untersuchungen von C. Djerassi, G. Rosenkranz, J. Romo, St. Kaufmann und J. Pataki<sup>19</sup>) soeben bekanntgegeben wurde.

Der eine von uns (Georg Kölling) dankt der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft für ein Stipendium.

### Beschreibung der Versuche<sup>20</sup>)

Enoläthyläther des 3-Keto-12 $\alpha$ -acetoxy-cholansäure-methylesters (VI G): 3 g 3-Keto-12 $\alpha$ -acetoxy-cholansäure-methylester (I G) wurden in 12 ccm Benzol gelöst und mit 1.2 g *o*-Ameisensäureäthylester, 1.2 g absol. Alkohol und 8 Tropfen 20-proz. Chlorwasserstoffsäure in Alkohol 2 Stdn. auf 75–80° erwärmt. Nach Abkühlen, Zusatz alkohol. Natronlauge und Verdünnen mit Äther wurde neutral gewaschen, mit einem Tropfen Pyridin stabilisiert und mit Natriumsulfat getrocknet. Das aus dieser Lösung durch Einengen i. Vak. als Öl gewonnene rohe Diäthylacetal wurde durch 3stdg. Erwärmen i. Vak. auf 140–160° zum Enoläther gespalten. Das nunmehr zurückbleibende Öl kristallisierte durch Anreiben mit Alkohol in Nadeln. Der Schmelzpunkt ließ sich durch Umkristallisieren aus Äther-Alkohol auf 120–121° steigern. Der Misch-Schmelzpunkt mit dem Ausgangsmaterial lag bei 100–105°.

C<sub>29</sub>H<sub>46</sub>O<sub>5</sub> (474.7) Ber. C 73.37 H 9.77 Gef. C 73.47 H 9.41

Ber. Alkoxy 2 Mol. Gef. Alkoxy 1.95 Mol.

Identifizierung der Nebenprodukte aus der Hydrierung des Enoläthyläthers des 3-Keto-12 $\alpha$ -acetoxy- $\Delta^4$ -cholansäure-methylesters (III G): Die Hydrierung erfolgte in der von uns kürzlich beschriebenen Weise<sup>1</sup>), doch wurde bei der Wiederholung des Versuchs z. Tl. etwas mehr als 1 Mol. Wasserstoff aufgenommen. Die hierbei neben dem Enoläthyläther des *trans*-Ketons (IV G) (Rohschmp. 130–134°) gewonnene Kristallfraktion vom Rohschmp. 102–110° wurde aus Äther-Alkohol umkristallisiert bis zum Schmp. 120°. Der Misch-Schmelzpunkt mit VI G ergab keine Depres-

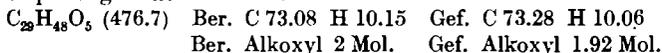
<sup>18</sup>) Das jodhaltige, nicht chromatographierte Öl zeigte wenig Neigung zur Kristallisation und mußte bereits XV als Nebenprodukt enthalten.

<sup>19</sup>) Journ. Amer. chem. Soc. 72, 4534 [1950].

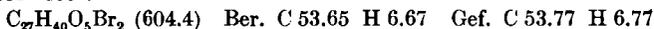
<sup>20</sup>) Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die Elementar-Analysen (C, H) wurden von Hrn. Dr. Ing. A. Schoeller, Kronach, ausgeführt.

sion. Die Enoläther-Spaltung durch 1-proz. Salzsäure in Äther-Methanol-Wasser führte zu einem Produkt vom Schmp. 132°, das mit authentischem 3-Keto-12 $\alpha$ -acetoxy- $\Delta^4$ -cholensäure-methylester (II G) keine Schmelzpunktserniedrigung ergab.

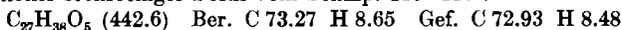
Aus den zunächst öligen Rückständen kristallisierten nach Anreiben mit Methanol schließlich noch kompakte Kristalle, die nach Umkristallisieren bei 114–116° schmolzen. Ihre Lösung nahm kein Brom auf. Das Produkt wurde unter den obigen Bedingungen der Enolätherspaltung nicht verändert.



2.4-Dibrom-3-keto-12 $\alpha$ -acetoxy-*allo*-cholensäure-methylester (VIII G): 3 g 3-Keto-12 $\alpha$ -acetoxy-*allo*-cholensäure-methylester (V G)<sup>1</sup> wurden in 14 ccm Eisessig gelöst und nach Zugabe von einigen Tropfen Bromwasserstoffsäure in Eisessig langsam mit 2.30 g Brom in weiteren 6 ccm Eisessig versetzt. Die Bromaufnahme erfolgte ziemlich schnell. Aber erst nach Anreiben und eintägigem Stehen konnten 2.72 g Kristalle vom Schmp. 182–184° abfiltriert werden. Die Mutterlauge wurde i. Vak. eingengt; so wurden weitere 0.78 g Kristalle vom Schmp. 184–185° gewonnen, das sind insgesamt 86% Ausbeute. Nach Umkristallisieren aus Aceton-Methanol lag der Schmelzpunkt bei 188–189°.



3-Keto-12 $\alpha$ -acetoxy- $\Delta^{1,4}$ -choladiensäure-methylester (IX G): 2 g VIII G wurden mit 12 ccm Collidin 50 Min. auf 170–180° erhitzt. Nach Abkühlen und Verdünnen mit Äther konnten 1.23 g Collidin-hydrobromid (d. s. 92% der theoret. ber. Menge) abfiltriert werden. Das Collidin wurde mit Salzsäure entfernt und die äther. Lösung neutral gewaschen. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und ein Öl erhalten, welches erst nach Filtrieren aus Benzol und Chloroform über Aluminiumoxyd kristallisierte. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol-Wasser fielen 0.681 g vom Schmp. 110–112° (d. s. 49%) an. Aus Methanol kristallisierte das Produkt mit geringer Keimbildungstendenz in schöner sechseckiger Form vom Schmp. 115–116°.



UV-Absorpt.: Max. 243 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 14000 in Methanol.

Monobromierung des Koprostanons (I S): 2.75 g Koprostanon (Schmp. 61°) (I S) wurden in 20 ccm Chloroform und 3 ccm Eisessig gelöst. Die Bromierung erfolgte glatt mit 1.05 Mol. Brom in weiteren 7 ccm Eisessig bei Zimmertemperatur. Nach Stehenlassen über Nacht wurden die Säuren mit Natriumcarbonatlösung und Wasser herausgewaschen und die Chloroformlösung über Natriumsulfat getrocknet. Es blieb nach Abdunsten i. Vak. ein braunes Öl zurück, das mit Methanol zum größten Teil als Rohprodukt vom Schmp. 80–85° erstarrte. Wiederholtes Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol ergab eine geringe Menge 4-Brom-koprostanon (X S) vom Schmp. 111°<sup>9</sup>).

$\Delta^1$ -Koprostenon (XIII S): 3.3 g öliges Roh-Monobrom-koprostanon wurden mit 15 ccm Collidin 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach Zusatz von Äther wurde vom Collidin-hydrobromid abfiltriert und wie oben aufgearbeitet. Es blieben 2.6 g eines braunen Öls zurück, das chromatographisch aufgetrennt wurde. Dies gelingt am besten, wenn man das rohe, ölige Abspaltungsprodukt in Petroläther löst und an der etwa 30fachen Menge Aluminiumoxyds (Akt. II) in Säulen, deren Höhe dem 20fachen Durchmesser entspricht, adsorbiert. Die Eluierung erfolgt mit Petroläther-Benzol-Gemischen zunehmenden Benzolgehalt und schließlich mit reinem Benzol. Hierbei fällt in den ersten Petroläther-Benzol-Fractionen ein Produkt vom Rohschmelzpunkt 92–95° an, das durch Umkristallisieren aus Methanol bis zum Schmp. 104° gereinigt werden kann. Die Benzol-Fractionen lieferten danach  $\Delta^4$ -Cholestenon (XI S) vom Rohschmp. 73–78°, das ebenfalls durch Umkristallisieren aus Methanol gereinigt (Schmp. 81°) und durch die Mischprobe identifiziert wurde.

Das in 10-proz. Ausbeute erhaltene Produkt vom Schmp. 104° ergab mit  $\Delta^4$ -Cholestenon (XI S) eine Erniedrigung des Schmelzpunktes auf 63–67° und mit  $\Delta^1$ -Cholestenon auf 65–70°. Es ließ sich in Dioxan katalytisch mit Palladiummohr und 1 Mol. Wasser-

stoff glatt zu Koprostanon (I S) vom Schmp. 61° hydrieren, das mit authent. Koprostanon keine Erniedrigung des Schmelzpunktes ergab.

UV-Absorpt.: Max. 232 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 7500 in Methanol.

$C_{27}H_{44}O$  (384.6) Ber. C 84.30 H 11.52 Gef. C 84.33 H 11.77

Semicarbazon: Nadeln vom Schmp. 219–220°.

$C_{28}H_{47}ON_3$  (441.7) Ber. C 76.12 H 10.71 N 9.52 Gef. C 76.36 H 10.68 N 9.11

2.4-Dibrom-koprostanon (XIV G): 10 g Koprostanon (I S) wurden in 20 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst und dann mit 70 ccm Eisessig versetzt. Nach Zugabe von wenigen Tropfen Bromwasserstoffsäure wurden 8.5 g Brom in etwa 100 ccm Eisessig langsam zugefügt. Nach Verschwinden der Bromfarbe begann fast umgehend die Abscheidung des kristallinen Dibromids; Ausb. 12 g, Schmp. 133°. Durch Umkristallisieren aus Aceton-Alkohol stieg der Schmp. auf 137–138°<sup>11,12</sup>).

$\Delta^{1,4}$ -Cholestadienon-(3) (IX S) aus Dibromkoprostanon (XIV S): 3 g 2.4-Dibrom-koprostanon wurden in 15 ccm Collidin 90 Min. zu schwachem Sieden erhitzt. Nach Abtrennung von 1.9 g Collidin-hydrobromid (85% d.Th.) wurde wie üblich aufgearbeitet. Es hinterblieb ein dunkles Öl, das mit Benzol und Chloroform an Aluminiumoxyd chromatographisch getrennt wurde. In den ersten Fraktionen wurden 617 mg einer nur zum Teil festen bromhaltigen Substanz eluiert. Dann fielen 625 mg Öl an, das das UV-Absorptionsspektrum unreinen  $\Delta^{1,4}$ -Cholestadienons zeigte (Max. 245 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 10000 in Methanol). Die weiteren Fraktionen ergaben 650 mg Roh-Cholestadienon (= 30% d.Th.). Nach Umkristallisieren stieg der Schmelzpunkt dieses Anteils auf 110°. Auch der Misch-Schmelzpunkt mit  $\Delta^{1,4}$ -Cholestadienon lag bei 110°, ebenso stimmten die UV-Absorptionsspektren überein (Max. 245 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 14500 in Methanol).

2-Brom- $\Delta^1$ -koprostenon (XV G): Das bromhaltige Nebenprodukt aus obigem Ansatz konnte aus Äther-Methanol zunächst nur amorph erhalten werden (217 mg = 10%). Nach mehrmaligem Umlösen aus Äther-Methanol lag der Schmp. bei 128°; er stieg durch nochmaliges Chromatographieren an Aluminiumoxyd aus Petroläther-Benzol auf 135°.

$C_{27}H_{43}OBr$  (463.5) Ber. C 69.96 H 9.35 Gef. C 70.30 H 9.18

UV-Absorpt.: Max. 256 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 8500 in Methanol.

$\Delta^1$ -Koprostenon (XIII S) aus 2-Brom- $\Delta^1$ -koprostenon (XV S): 31 mg 2-Brom- $\Delta^1$ -koprostenon wurden in 20 ccm Äthanol mit 1 g Zink 3½ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die filtrierte alkohol. Lösung wurde mit Äther verdünnt, mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Abdunsten des Lösungsmittels blieben 25 mg zurück, die bald kristallisierten. Der Rohschmp. von 98° wurde durch Umkristallisieren aus Methanol auf 103° gesteigert. Das Produkt ergab mit dem oben dargestellten  $\Delta^1$ -Koprostenon (XIII S) weder eine Schmelzpunktserniedrigung noch einen Unterschied in den UV-Absorpt.-Spektren.

2.4-Dibrom-3-keto-12 $\alpha$ -acetoxy-cholansäure-methylester (XIV G): 5 g 3-Keto-12 $\alpha$ -acetoxy-cholansäuremethylester (I G) wurden in 30 ccm Eisessig gelöst, mit etwas Bromwasserstoffsäure versetzt und mit 3.8 g Brom in weiteren 10 ccm Eisessig langsam bromiert. Nach eintägigem Stehenlassen wurden 3.47 g Kristalle vom Schmp. 173–175° abfiltriert. Aus den Mutterlaugen konnten durch Einengen i. Vak. weitere 1.70 g vom Schmp. 165–175° gewonnen werden (Gesamtausb. 76%). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton-Methanol lag der Schmelzpunkt bei 184–185°.

$C_{27}H_{40}O_5Br_2$  (604.4) Ber. C 53.65 H 6.67 Gef. C 53.72 H 6.64

Der Misch-Schmelzpunkt von XIV G mit VIII G ergab eine Depression auf 173–175°.

3-Keto-12 $\alpha$ -acetoxy- $\Delta^{1,4}$ -choladiensäure-methylester (IX G) aus XIV G: 1 g 2.4-Dibrom-3-keto-12 $\alpha$ -acetoxy-cholansäure-methylester (XIV G) wurde mit 8 ccm Collidin 70 Min. auf 170–180° erhitzt und wie üblich aufgearbeitet; 0.583 g Collidin-hydrobromid (= 86%) wurden abfiltriert. Die chromatographische Aufarbeitung ergab 0.085 g bromhaltige Kristalle als erste Fraktionen, dann 0.198 g Öl und später 0.253 g bromfreie kristalline Substanz. Letztere wurde umkristallisiert zu 0.196 g vom Schmp. 112–113° (27%). Der Misch-Schmelzpunkt mit 3-Keto-12 $\alpha$ -acetoxy- $\Delta^{1,4}$ -choladiensäure-methylester (IX G) (wie oben dargest. aus VIII G) ergab keine Depression.

Auch die UV-Absorpt.-Spektren stimmten überein. Das in den mittleren Fraktionen anfallende Öl bestand zum großen Teil aus dem gesuchten Dienon (IX G), wie das UV-Absorpt.-Spektrum zeigte (Max. 241  $m\mu$ ,  $\epsilon = 10000$  in Methanol).

2-Brom-3-keto-12 $\alpha$ -acetoxy- $\Delta^1$ -cholensäure-methylester (XV G)<sup>21</sup>): Die bromhaltigen Kristalle aus obigem Ansatz ließen sich leicht aus Aceton-Methanol bis zum konstanten Schmp. 145° umkristallisieren (prismatische Stäbchen).

$C_{27}H_{39}O_5Br$  (523.5) Ber. C 61.94 H 7.51 Br 15.27 Gef. C 62.00 H 7.55 Br 14.9

UV-Absorpt.: Max. 256  $m\mu$ ,  $\epsilon = 8800$  in Methanol.

3-Keto-12 $\alpha$ -acetoxy- $\Delta^1$ -cholensäure-methylester (XIII G)<sup>21</sup>): 1 g XV G wurde in 15 ccm Äthylalkohol mit 10 g Zink 4 Stdn. gekocht. Nach Dekantieren von den festen Substanzen wurde in Äther aufgenommen und mehrmals mit Wasser gewaschen. Aus dem Äther wurden 0.87 g Öl gewonnen, das das Spektrum eines  $\Delta^1$ -ungesätt. 3-Ketons aufwies (Max. 230  $m\mu$ ,  $\epsilon = 6600$  in Methanol). Erst nach Filtration der Lösung in Chloroform über Aluminiumoxyd wurde der Stoff kristallin und schmolz nach Umkristallisieren aus Methanol bei 97–98°.

$C_{27}H_{40}O_5$  (444.6) Ber. C 72.94 H 9.07 Gef. C 72.92 H 8.94

UV-Absorpt.: Max. 231  $m\mu$ ,  $\epsilon = 7200$  in Äthanol.

Partielle Bromwasserstoff-Abspaltung aus Dibromkoprostanon (XIV S) mit Collidin: 4 g 2.4-Dibrom-koprostanon wurden mit 40 ccm Collidin 4½ Min. gekocht und wie oben aufgearbeitet, wobei die Collidin-hydrobromid-Menge auf eine Abspaltung von 60% des Broms schließen ließ.

Es blieben 2.5 g braunes Öl zurück, das in 200 ccm Alkohol 4 Stdn. mit 40 g Zinkstaub gekocht wurde. Nach Filtrieren wurde mit Äther verdünnt und mehrfach mit Wasser gewaschen.

Aus der äther. Lösung ließ sich das Gemisch der bromfreien ungesätt. Ketone als Öl gewinnen (1.9 g). Die chromatographische Trennung dieses Öls (s. Koprostenon) lieferte 0.673 g Kristalle vom Schmp. 92–95° und später 0.684 g Kristalle vom Schmp. 73–78°. Die ersteren ließen sich zu einem reinen Stoff vom Schmp. 103° umkristallisieren und erwiesen sich als  $\Delta^1$ -Koprostenon (XIII S) sowohl nach Schmp. als auch Misch-Schmp. und UV-Absorpt.-Spektrum. Die letzteren wurden nach Umkristallisieren in gleicher Weise als  $\Delta^4$ -Cholestenon (XI S) identifiziert.

Partielle Bromwasserstoff-Abspaltung aus Dibromkoprostanon (XIV S) mit Natriumjodid: 1 g 2.4-Dibrom-koprostanon (XIV S) wurde in 25 ccm Aceton mit 1.2 g Natriumjodid 20 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung färbte sich bald dunkelrot, und es schied sich Natriumbromid ab. Zur Aufarbeitung wurde vom ausgeschiedenen Salz abfiltriert, das Jod mit wäfr. Natriumthiosulfatlösung gebunden und durch weitere Zugabe von Wasser das Steroidgemisch als Öl abgeschieden.

Nach Abtrennung der wäfr. Phase wurde das Öl (0.76 g) in 6 ccm Dioxan gelöst, mit 30 ccm Äthanol versetzt und mit 6 g Zink 7 Stdn. unter Rückfluß gekocht.

Die weitere Aufarbeitung erfolgte entsprechend dem vorigen Ansatz. Aus 0.70 g Ö wurden chromatographisch 237 mg  $\Delta^1$ -Koprostenon (XIII S) und 235 mg  $\Delta^4$ -Cholestenon (XI S) gewonnen.

<sup>21</sup>) Experimentell mitbearbeitet von E. Prinz.