

Umsetzung von Phenyl-jod-acetylen mit Äthylmagnesiumbromid: 10 g Phenyl-jod-acetylen in 30 cm Äther läßt man zu der äquimolaren Menge Äthylmagnesiumbromid in Äther zutropfen. Es trat keine sichtbare Reaktion (Trübung) ein. Nach 5 Stdn. wurde mit Ammoniumchloridlösung hydrolysiert und fraktioniert. Nachdem der Äther abdestilliert war, gingen unter Normaldruck bei 72° Äthyljodid, anschließend bei 140° Phenylacetylen (4.3 g = 96.5% d.Th.) über. Phenyl-jod-acetylen war nicht mehr vorhanden.

185. Hans Herloff Inhoffen, Heinz Jahnke und Peter Nehring: Untersuchungen an Steroiden XLI*): Darstellung der 1-Methyl-3.12-dioxy-*ar*,*AB*-cholansäure aus Desoxycholsäure

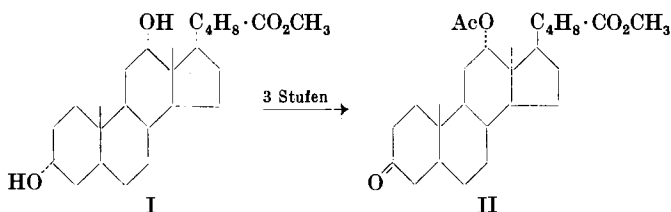
[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig]
(Eingegangen am 8. Juni 1954)

Die Überführung der Desoxycholsäure in die 1-Methyl-3.12-dioxy-*ar*,*AB*-cholansäure wird beschrieben.

Wie schon mehrfach berichtet, interessieren uns partiell aromatisierte Steroide, insbesondere Gallensäurederivate, wegen ihrer möglichen Bedeutung als endogene krebserzeugende Faktoren¹⁾. In der Durchführung dieser Arbeiten sind wir jetzt bis zur Darstellung einer Gallensäure mit aromatischen Ringen A und B vorgedrungen.

Die Benennung dieser und ähnlicher Verbindungen in der gewohnten Weise erscheint uns unzweckmäßig, da die große Zahl von Doppelbindungen die Namen unübersichtlich macht. Wir möchten daher den Vorschlag von A. Dreiding²⁾ aufgreifen und die partiell aromatisierten Verbindungen als Stammkörper wählen. Der Ort der Aromatisierung wird hierbei nach Dreiding durch die Bezeichnung „*ar*“ unter Anfügung des Kennbuchstabens des aromatisierten Ringes gekennzeichnet.

Als Ausgangssubstanz zur Darstellung der *ar*,*AB*-Cholansäure diente der Desoxycholsäure-methylester (I), der nach bekannten Methoden³⁾ in den 3-Keto-12 α -acetoxy-cholansäure-methylester (II) übergeführt wurde.



*) XL. Mittel.: H. H. Inhoffen, F. Blomeyer u. K. Brückner, Chem. Ber. 87, 593 [1954].

¹⁾ H. H. Inhoffen, Angew. Chem. 63, 297 [1951]; Progress in Organic Chemistry, Bd. 2, Butterworth, London, 1953, S. 146.

²⁾ A. Dreiding, Privatmitteilung, 1952.

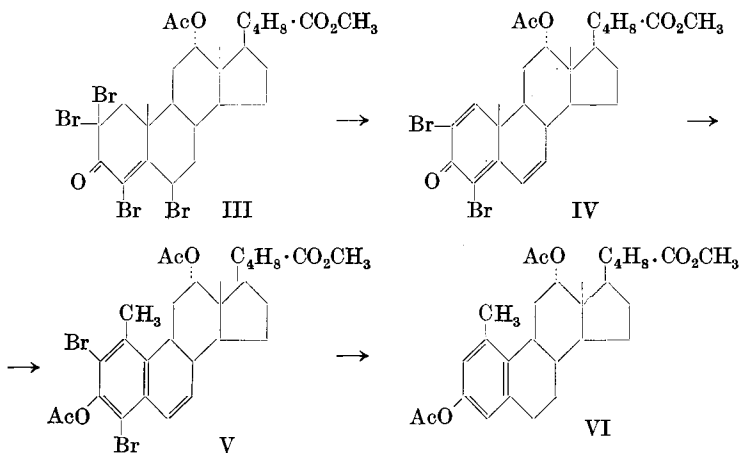
³⁾ T. Reichstein u. M. Sorkin, Helv. chim. Acta 25, 801, 302 [1942]; V. Burekhardt u. T. Reichstein, ebenda 25, 821 [1942].

Wegen der großen Zahl der beabsichtigten Folgereaktionen stellten wir diese Substanz in wesentlich größerem Maßstab als bisher dar. Dies machte einige Abänderungen der ursprünglichen Vorschriften notwendig, die im Versuchsteil genau angegeben sind. Auch die Folgereaktionen konnten in erheblich vergrößerten Ansätzen unter verbesserten Bedingungen mit erhöhter Ausbeute durchgeführt werden (s. exp. Teil**).

Für die weiteren Reaktionen der stufenweisen Dehydrierung und Aromatisierung haben wir an dem von uns entwickelten Verfahren der „Polybromierung“ festgehalten, das sich wegen der hohen Ausbeuten und der einfachen Durchführbarkeit besonders bei größeren Ansätzen bewährt hat⁴).

Durch Einwirkung von 5 Moll. Brom auf den 3-Keto-12-acetoxy-cholensäure-methylester (II) entstand in einer Reaktion mit über 80% Ausbeute der 2.2.4.6-Tetrabrom-3-keto-12-acetoxy- Δ^4 -cholensäure-methylester (III). Diese Art der Darstellung von III erwies sich hinsichtlich der Bequemlichkeit als auch durch bessere Ausbeuten der von uns früher beschriebenen Methode⁴) der stufenweisen Bromierung als überlegen.

Wegen der Schwerlöslichkeit des intermediär entstehenden Dibrom-ketoesters in Eisessig wurde die Reaktion unter Verwendung von Chloroform als Lösungsmittel durchgeführt. Weiterhin erwies es sich mindestens bei größeren Ansätzen als günstig, die letzte Phase der Reaktion im siedenden Lösungsmittel durchzuführen, da sonst trotz Anwendung eines Bromüberschusses leicht Produkte mit einem zu niedrigen Bromgehalt entstanden.



Die Umlagerung des aus III durch Bromwasserstoffabspaltung mittels Collidins entstehenden 2.4-Dibrom-3-keto-12-acetoxy- $\Delta^{1,4,6}$ -cholatriensäure-

***) Ich möchte an dieser Stelle meinen aufrichtigen Dank allen sagen, die uns bei dieser Arbeit behilflich gewesen sind, insbesondere Herrn Prof. Dr. G. Ehrhart, Farbwerke Hoechst, der meinen Mitarbeitern die Ausführung der ersten 5 Reaktionsstufen in halbtechnischem Maßstab ermöglicht hat. Ferner danke ich der Fa. Merck Co., Rahway, insbesondere Herrn Dr. Randolph Major, für die Überlassung von 10 kg Desoxycholsäure-methylester. Und nicht zuletzt möchte ich Herrn Prof. Dr. G. Domagk meinen herzlichen Dank dafür sagen, daß er es übernommen hat, die anfallenden Stoffe auf krebserzeugende Wirksamkeit zu prüfen. Schließlich spreche ich wiederum der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie dem „Fonds der Chemie“ für die gewährte Unterstützung meinen ergebensten Dank aus. H. H. I.

⁴) H. H. Inhoffen u. W. Becker, Chem. Ber. 86, 116 [1953].

methylesters (IV) wurde in der üblichen Weise durch Einwirkung von konz. Schwefelsäure in Acetanhydrid vorgenommen, wobei, wie wir bereits zeigen konnten, die 1-Methyl-Verbindung erhalten wird⁴⁾.

Dagegen führten wir die Aufarbeitung nicht durch Eingießen in Wasser durch, da man bei der Verarbeitung größerer Mengen unhandliche Flüssigkeitsmengen erhält, deren Filtration bei der oft sehr schlechten Filtrierbarkeit der Niederschläge viel Zeit erforderte. Die bei der Aufarbeitung störende Schwefelsäure wurde durch Zugabe von Kaliumacetat abgefangen; danach konnte nach Filtration die Hauptmenge des Acetanhydrids im Vakuum-Umlaufverdampfer abdestilliert werden.

Der erhaltene 1-Methyl-2.4-dibrom-3.12-diacetoxy- Δ^6 -*ar*,A-cholensäure-methylester (V) geht bei der nur unter energischen Bedingungen möglichen Entbromung unter Hydrierung der Δ^6 -Doppelbindung in den 1-Methyl-3.12-diacetoxy-*ar*,A-cholensäure-methylester (VI) über⁴⁾. Der Verlust der Doppelbindung im Ring B bedeutet eine Erschwerung der weiteren partiellen Aromatisierung des Steroidgerüsts. So konnte seinerzeit das gleichartig gebaute Isoequilin A schon durch katalytische Dehydrierung bei 80° in 14-*epi*-Equilenin umgewandelt werden^{5,6)}, während die Dehydrierung des Oestrone eine Temperatur von 260° erforderte⁷⁾. Das 1-Methyl- Δ^6 -dehydro-oestron wurde neuerdings von C. Djerassi durch Einwirkung von Selendioxyd in siedendem Eisessig in 1-Methyl-equilenin verwandelt⁸⁾. Angesichts dieser Verhältnisse schien es uns günstig, erst eine Dehydrierung durchzuführen in der berechtigten Erwartung, daß das dabei entstehende Naphthalinsystem unter den Bedingungen der Entbromung nicht verändert werden würde.

Versuche zur katalytischen Dehydrierung des Dibrom-phenolacetats V lieferten bisher keine befriedigenden Ergebnisse. Jedoch erhielten wir durch Einwirkung der berechneten Menge Selendioxyd in siedendem Eisessig eine neue Substanz, die allerdings nicht kristallin erhalten werden konnte, deren UV-Absorptionsspektrum ein Maximum bei 300 m μ aufwies. Eine partielle Verseifung dieses Öls unter Freilegung der phenolischen Oxygruppe durch 2stdg. Kochen mit methanolisch-wäßriger Salzsäure ergab schließlich eine in farblosen Nadeln kristallisierende Verbindung vom Schmp. 190–191° (VIIb), deren Spektrum eine weitgehende Ähnlichkeit mit dem des Equilenins zeigte (s. Abbild.). Dieser spektroskopische Befund steht in Einklang mit der Beobachtung, daß bei der Veresterung der phenolischen Oxygruppe des Equilenins eine Löschung des langwelligen Maximums stattfindet⁹⁾. Wir glauben daher, diesen Substanzen die Struktur des 1-Methyl-2.4-dibrom-3.12-diacetoxy-*ar*,AB-cholensäure-methylesters (VIIa) bzw. des 1-Methyl-2.4-dibrom-3-oxy-12 α -acetoxy-*ar*,AB-cholensäure-methylesters (VIIb) zuordnen zu können.

⁵⁾ H. Hirschmann u. O. Wintersteiner, J. biol. Chemistry **126**, 737 [1938].

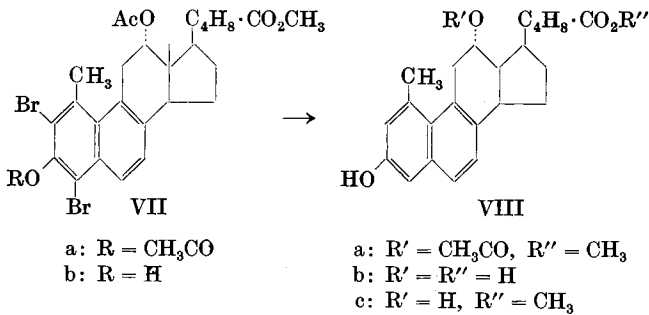
⁶⁾ W. Dirscherl u. F. Hanusch, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **233**, 13 [1935].

⁷⁾ A. Butenandt, A. Wolff u. P. Karlson, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 1308 [1941].

⁸⁾ C. Djerassi, G. Rosenkranz, J. Romo, J. Pataki u. St. Kaufmann, J. Amer. chem. Soc. **72**, 4540 [1950].

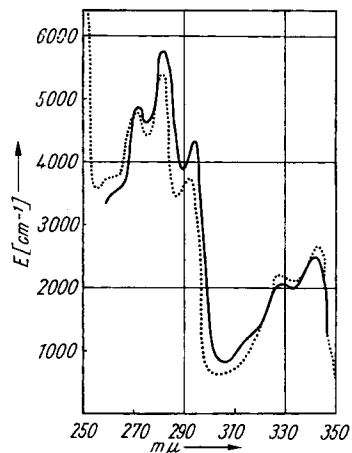
⁹⁾ H. Honigmann, Liebigs Ann. Chem. **511**, 292 [1934].

Zur Entbromung des Dibrom-naphtholesters (VII) verwendeten wir wiederum die Methode der Behandlung mit Hydrazinhydrat und Palladium in Gegenwart von Pyridin nach Busch¹⁰⁾, die in glatter Reaktion mit guter Aus-



beute zu einer schön kristallisierenden Substanz vom Schmp. 218–219° führte; Analyse und Spektrum wiesen sie als 1-Methyl-3-oxy-12 α -acetoxy-*ar*,AB-cholansäure-methylester (VIIIa) aus. Wurde die Reaktion unter Verwendung von Kalilauge an Stelle von Pyridin durchgeführt, erhielten wir unter gleichzeitiger totaler Verseifung die 1-Methyl-3.12-dioxy-*ar*,AB-cholansäure (VIIIb), die in Gestalt ihres besser kristallisierenden Methylesters (VIIIc) charakterisiert werden konnte. Die phenolische Oxygruppe erwies sich gegenüber Diazomethan erwartungsgemäß als reaktionsträge; sie konnte aber durch Behandlung mit Dimethylsulfat in der üblichen Weise veräthert werden.

Die UV-Absorptionsspektren der bromfreien Verbindungen zeigen wesentlich stärker ausgeprägte Nebenmaxima und durchweg eine geringere Extinktion als die der Dibromverbindungen. Der bathochrome Effekt der beiden Bromatome wirkt sich verschieden stark auf die beiden Maxima aus. Das kurzwellige Hauptmaximum erleidet eine Verschiebung um 12 $m\mu$, das langwellige dagegen nur um etwa 6 $m\mu$.



UV-Absorption von 1-Methyl-3-oxy-12-acetoxy-*ar*,AB-cholansäure-methylester (VIIIa) — und von Equilenin

Beschreibung der Versuche¹¹⁾

Halbtechnische Darstellung des 3.12-Diacetoxy-cholansäure-methylesters: In einem 100-l-Vakuunkessel mit Rührer, V2A-Kühler und Heizmantel für Wasser und Dampf wurden 9.9 kg Desoxycholsäure-methylester (Schmp. 92–105°) unter Rühren mit 15 l Acetanhydrid und 7.5 l Pyridin (reinst, über Kaliumhydroxyd

¹⁰⁾ M. Busch, *Angew. Chem.* **38**, 519 [1925]; **47**, 536 [1934].

¹¹⁾ Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

getrocknet) innerhalb von 30 Min. auf 95° erhitzt. Dann wurde weitere 3 Stdn. bei einer Innentemp. von 95° gerührt. Anschließend wurde etwa die Hälfte des Acetylierungsmittels i. Vak. abdestilliert, wobei die Temp. der Lösung von 75 auf 85° anstieg.

Das Reaktionsgemisch wurde dann aus der Blase entfernt und in zwei Portionen unter Rühren in je 60 l auf 50° vorgewärmten Wassers innerhalb 1 Stde. eingetragen. Das Rühren wurde noch 1/2 Stde. fortgesetzt. Dann wurde auf 30° abgekühlt, absitzen gelassen und die überstehende Lösung abgehebert. Das in bräunlichen Körnern ausgefallene Produkt wurde im Kessel mit Wasser gewaschen, nach dem Absaugen des Waschwassers aus der Blase entfernt und zur Entfernung des größten Teiles des überschüssigen Pyridins im Mörser verrieben und mit Wasser angerührt. Nach dem Abnutschen wurde die Substanz bei etwa 100 Torr bei 65–70° im Dampftrockenschrank getrocknet. Die Ausbeute an trockenem Rohprodukt betrug 11.1 kg vom Schmp. 110 bis 114°.

Je 2.5 kg des getrockneten Rohproduktes wurden in einem 20-l-Rundkolben in 10 l heißem Methanol gelöst und nach Zugabe von Kohle 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde durch Faltenfilter filtriert und die gesamte Menge in einen mit Rührer und Kühlmantel versehenen, offenen 100-l-Kessel gefüllt. Beim langsamen Abkühlen unter Rühren fiel das Produkt in feinkristalliner Form an. Es wurde auf –5° abgekühlt und über Nacht bei dieser Temp. gehalten. Das Produkt wurde abgesaugt und i. Vak. bei 65° getrocknet. Es wurden 8.90 kg eines bei 115.5–116.6° schmelzenden Präparates erhalten. Aus den eingeeengten Mutterlaugen schieden sich weitere 1.5 kg Kristalle vom Schmp. 114–115° aus, die nach nochmaligem Umkristallisieren 1.18 kg vom Schmp. 115 bis 116° ergaben.

Die vereinigten Mutterlaugen wurden zunächst in einem 25-l-Kolben, dann in einem 10-l-Kolben eingedampft (zum Schluß i. Vak.). Es hinterblieben etwa 1.5 kg Öl. Dieses wurde in 3.3 kg Acetanhydrid und 1.6 kg Pyridin gelöst und 3 Stdn. mit aufgesetztem Rückflußkühler mit Trockenrohr auf dem Dampfbad erhitzt. Dann wurde i. Vak. die Hälfte der Lösungsmittel abgedampft und in Wasser eingerührt. Das Diacetat schied sich ölig aus, erstarrte aber über Nacht unter der Lösung. Nach dem Abhebern der überstehenden wäßrigen Lösung wurde das feste Reaktionsprodukt aus dem Gefäß entfernt, in 5 l siedendem Methanol gelöst, mit Kohle gekocht und heiß filtriert. Beim Abkühlen schied sich das Produkt ölig aus, kristallisierte aber nach längerem Stehenlassen. Es wurde abgenutscht, mit Methanol gewaschen und getrocknet. Das rohe Diacetat (0.85 kg) wurde nochmals aus Methanol umkristallisiert und lieferte 0.5 kg reines Diacetat vom Schmp. 115.5–116.5°. Gesamtausbe. 10.85 kg.

3-Oxy-12-acetoxy-cholansäure-methylester (halbtechnisch): 10.08 kg 3.12-Diacetoxy-cholansäure-methylester wurden im 100-l-Kessel (wie bei der Darst. des 3.12-Diacetoxy-cholansäure-methylesters beschrieben) mit 40 l 1-proz. methanol. Salzsäure versetzt und unter Rühren durch Erwärmen auf 35° gelöst und 24 Stdn. stehen gelassen. Dann wurde mit etwa 1100 g Natriumhydrogencarbonat gegen Lackmus neutralisiert und das Methanol bei einer Badtemp. von 45° weitgehend abdestilliert. Die Temp. der Lösung betrug 25°. Das entstandene Öl wurde in 25 l Äthylenchlorid (CrO₃-beständig) unter gelindem Erwärmen gelöst und die Lösung 4 mal mit je 25 l Wasser gewaschen. Die Äthylenchloridphase wurde über CaCl₂ getrocknet und über ein Klärfilter gesaugt (Seitz K₃ 0366); ebenso die getrennt aufgefangene Emulsion.

Die so erhaltene, orangefarbene klare Lösung wurde in den 100-l-Kessel gefüllt und i. Vak. bei einer Badtemp. von 55–60° und einer Innentemp. von 30–35° etwa 20 l Äthylenchlorid abdestilliert.

3-Keto-12-acetoxy-cholansäure-methylester (halbtechn.) (II): Zu dem Gemisch des 3-Oxy-12-acetoxy-cholansäure-methylesters mit Äthylenchlorid wurden 25 l Eisessig gegeben und nach dem Abkühlen auf 20° unter Rühren und äußerer Wasserkühlung innerhalb von 2 1/2 Stdn. mit einer Lösung von 2125 g CrO₃ in 2 l Wasser und 12 l Eisessig versetzt. Die Geschwindigkeit der Zugabe wurde so geregelt, daß die Temp. nicht über 20° anstieg. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Kühlung und Rühren sich selbst überlassen.

Am anderen Tage wurden zur Zerstörung etwa überschüssiger Chromsäure 3 l Methanol zugegeben und der Eisessig bei etwa 140 Torr bei einer Badtemp. von 85° und einer Innentemp. von 60–70° abdestilliert.

Nach weitgehendem Abdampfen des Eisessig-Äthylchlorid-Gemisches wurde das entstandene harzig-zähe Reaktionsgemisch mit etwa 10 kg Eis und 25 l Methylchlorid versetzt. Dann wurden unter Rühren 40 l 2n H₂SO₄ zugegeben. Nach etwa 10 Min. wurde das Rühren eingestellt, absitzen gelassen und in einen 100-l-Scheidetrichter gedrückt. Die stark grüne Methylchloridphase wurde in einen Ballon gefüllt, die wäßrige Lösung in den Kessel zurückgegeben und nach Zugabe weiterer 20 l Schwefelsäure noch 3 mal mit je 20 l Methylchlorid ausgerührt. Die vereinigten Methylchloridphasen wurden noch 3 mal mit 10-proz. Schwefelsäure, dann mit Wasser ausgerührt. Die Trennung der Phasen wurde durch Zugabe von Kochsalz erleichtert.

Beim Versuch des Ausschüttelns mit verd. Sodalösung zur Entfernung saurer Oxydationsprodukte wurde eine Emulsion erhalten, die sich weder durch Zugabe von Kochsalz noch durch Zusatz kleiner Mengen Methanol oder Äther trennen ließ. Deshalb wurde mit Essigsäure angesäuert und die nun leicht absitzende Methylchloridphase abgezogen. Das Methylchlorid wurde abdestilliert, zum Schluß i. Vak. Der Rückstand erstarrte zu einer bräunlichen Kristallmasse. Diese wurde nun in 60 l Äther gelöst, dem zur Erhöhung der Löslichkeit einige Liter Methylchlorid zugesetzt wurden. Es wurde 1 mal mit 25 l Wasser, dann 2 mal mit je 20 l Sodalösung, zum Schluß wieder mit Wasser gewaschen. Die Trennung der Phasen bereitete in diesem Fall keine Schwierigkeit.

Die ätherische Lösung wurde dann auf den dritten Teil eingengt und abgekühlt. Das ausgeschiedene Produkt wurde abgesaugt, 2 mal mit Äther gewaschen und i. Vak. bei 60° getrocknet.

Nach Aufarbeitung der Mutterlaugen und Umkristallisieren wurden 6.6 kg 3-Keto-12-acetoxy-cholansäure-methylester (II) vom Schmp. 121–123° erhalten.

2.2.4.6. Tetrabrom-3-keto-12-acetoxy- Δ^4 -cholensäure-methylester (III): Apparatur: 20-l-Dreihals-Rundkolben mit Rührer, Tropftrichter, Thermometer, Rückflußkühler und Gasableitungsrohr. Als Dichtungsmaterial wurden Asbeststopfen verwendet, die mit Talkum-Wasserglas-Kitt gedichtet wurden. Der entwickelte Bromwasserstoff wurde durch fließendes Wasser absorbiert, eine Rückdiffusion von Wasserdampf wurde durch einen zwischen Apparatur und Absorptionsanlage eingeschalteten Trockenturm verhindert.

1 kg 3-Keto-12-acetoxy-cholansäure-methylester wurden in 6 l Chloroform gelöst und mit 1.5 l Eisessig versetzt. Dann wurde innerhalb 1 Stde. eine Lösung von 760 g Brom in 2 l Chloroform tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch nimmt dabei eine grünbraune Farbe an, hellt sich aber gegen Ende der Zugabe zu einer gelben Lösung auf. Die Temp. der Lösung steigt im Verlauf der Bromierung bis auf etwa 30° an. Dann wurde mit einer 500-Watt-Nitraphotlampe mit Reflektor schräg von oben belichtet und im Laufe von 2 Stdn. weitere 1140 g Brom in 1750 ccm Eisessig hinzugefügt. Die Belichtung wurde noch 3 Stdn. fortgesetzt. Die Temp. der Lösung stieg im Verlauf der Reaktion bis auf 45° an. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht sich selbst überlassen, am anderen Morgen in einem 50-l-Porzellantopf 4 mal mit je 25 l Wasser ausgerührt. Die obere Phase wurde jeweils abgehebert und verworfen. Die Chloroformlösung wurde über Calciumchlorid getrocknet und die rubinrote Lösung (überschüssiges Brom) i. Vak. bei einer Badtemp. von etwa 50° bis zur öligen Konsistenz eingengt. Der Tetrabromester wurde durch Zugabe der etwa 4fachen Menge Methanol gefällt. Mehrere Stunden später wurden die Kristalle abgesaugt, zweimal mit Methanol gewaschen und i. Vak. bei 30° über P₂O₅/KOH getrocknet. Ausb. 1290 g vom Rohschmp. 185° (Zers.).

In drei Ansätzen wurden aus 3300 g 3-Keto-12-acetoxy-cholansäure-methylester 4386 g 2.2.4.6-Tetrabrom-3-keto-12-acetoxy- Δ^4 -cholensäure-methylester erhalten.

C₂₇H₃₆O₅Br₄ (759.9) Ber. C 42.63 H 4.77 Br 42.06 Gef. C 44.23 H 5.25 Br 40.52

Nachbromierung der Substanz: Je 1 kg des Rohproduktes wurden in 5 l Chloroform gelöst, dann wurden 1 l Eisessig, 200 g einer gesättigten Bromwasserstoff-Eisessiglösung und 50 ccm Brom zugegeben. Die Lösung wurde in einem 20-l-Rundkolben mit

aufgesetztem Rückflußkühler 5 Stdn. lang mit einer Osram-Photolux-Lampe BR (500 Watt) in einem Abstand von 3 cm von unten beleuchtet. Schon nach kurzer Zeit begann das Reaktionsgemisch zu sieden. Nach 5 Stdn. war eine deutliche Aufhellung festzustellen. Es wurde über Nacht stehengelassen und wie oben aufgearbeitet. Es wurden in 4 Ansätzen 3750 g Tetrabromid umgesetzt. Ausb. 3500 g vom Schmp. 192–194° (Zers.).
 $C_{27}H_{38}O_5Br_4$ (759.9) Ber. C 42.63 H 4.77 Br 42.03 Gef. C 43.53 H 5.22 Br 41.27

2.4-Dibrom-3-keto-12-acetoxy- $\Delta^{1,4,6}$ -cholatriensäure-methylester (IV): In einem 8-l-Rundkolben mit langem Hals wurden 4 l Collidin im Ölbad auf 170° erhitzt. Dann wurde schnell 1 kg 2.2.4.6-Tetrabrom-3-keto-12-acetoxy- Δ^4 -cholensäure-methylester (nachbromiertes Produkt vom Schmp. 192–194°) eingetragen und das Rühren bei 170° 45 Min. lang fortgesetzt. Dann wurde das Ölbad entfernt und der Kolben abkühlen gelassen. Nach dem Erkalten wurde das ausgeschiedene Collidin-hydrobromid abgesaugt und mehrere Male mit Äther gewaschen. Es wog nach dem Trocknen 545 g. Das Filtrat wurde zur Entfernung des größten Teils des Collidins weitgehend i. Vak. eingengt, das erhaltene Öl mit Äther aufgenommen und zur Entfernung des restlichen Teils des Collidins 4 mal mit verd. Schwefelsäure ausgeschüttelt, dann mit Wasser gewaschen. Das nach dem Einengen der äther. Lösung auskristallisierte rohe Dibromtrienon wurde abgesaugt, gut mit Äther gewaschen und im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Es wog etwa 250 g und zeigte einen Rohschmp. von 174–176°.

Die aus allen Ansätzen erhaltenen Mutterlaugen wurden vereinigt, das Lösungsmittel durch Destillation (zum Schluß i. Vak.) entfernt, mit Benzol aufgenommen und erneut eingedampft. Es hinterblieben etwa 1715 g fast lösungsmittelfreies Öl. Dieses wurde in etwa 2 l Benzol gelöst, mit etwa der gleichen Menge Gasolin (bis zur beginnenden Trübung) versetzt und auf eine mit Gasolin-Benzol (1:1) bereitete Säule von 6 kg Aluminiumoxyd (stand. n. Brockmann), das sich in einem Glasrohr von 2 m Länge und 9 cm Durchmesser befand, aufgegeben. Aus dem Gasolin-Benzol-Eluat (1:1) – etwa 50 l – kristallisierten nach dem Einengen weitere 725 g Dibromtrienon IV aus. Durch Elution mit einem Gemisch aus Methanol, Chloroform und Eisessig wurden 720 g Öl als Nachlauf erhalten.

1-Methyl-2.4-dibrom-3.12-diacetoxy- Δ^6 -ar,A-cholensäure-methylester (V): 300 g 2.4-Dibrom-3-keto-12-acetoxy- $\Delta^{1,4,6}$ -cholatriensäure-methylester wurden in 4.8 l Acetanhydrid gelöst, auf 60° erwärmt und mit einer Mischung von 320 ccm konz. Schwefelsäure und 3.2 l Acetanhydrid versetzt. Es wurde 2½ Stdn. bei 60° gehalten, dann wurde auf Zimmertemp. abgekühlt und unter Rühren portionsweise mit einer gesättigten Lösung von 600 g wasserfreiem Kaliumacetat bis zum Verschwinden der kongosäuren Reaktion versetzt. Dann wurde von den ausgeschiedenen Kaliumsalzen abfiltriert und die erhaltene Lösung im Vak.-Umlaufverdampfer auf etwa 1 l eingengt. Der entstandene Kristallbrei wurde in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Calciumchlorid getrocknet und eingengt. Nach Zugabe von Methanol kristallisierten 127 g rohes Dibrom-phenolacetat vom Schmp. 196–198° aus⁴).

Dehydrierung des 1-Methyl-2.4-dibrom-3.12-diacetoxy- Δ^6 -ar,A-cholensäure-methylesters (V) zu VIIa u. b: 4 g 1-Methyl-2.4-dibrom-3.12-diacetoxy- Δ^6 -ar,A-cholensäure-methylester (V) (Schmp. 214–217°) wurden unter Stickstoff in 200 ccm siedendem Eisessig gelöst und mit 380 mg Selendioxyd versetzt. Sofort nach Zugabe des Selendioxyds fiel rotes Selen aus. Nach 20 Min. Kochen wurde vom ausgeschiedenen Selen abfiltriert und das Filtrat i. Vak. auf ein kleines Volumen eingengt. Es wurde in Äther aufgenommen und weiteres Selen abfiltriert. Nach Ausschüteln mit verd. Sodaaflösung und Wasser wurde zur Trockne eingedampft, i. Vak. getrocknet, der Rückstand, 3.52 g, mit Benzol aufgenommen und auf eine mit Petroläther/Benzol (1:1) bereitete Säule von 100 g Aluminiumoxyd (stand. n. Brockmann) aufgegeben. Nach erschöpfender Elution mit Benzol und Äther wurde mit Methanol ausgewaschen. Aus dem Methanoleluat konnten 130 mg einer in dünnen, farblosen Nadeln kristallisierenden Substanz gewonnen werden. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Chloroform/Methanol lag der Schmp. bei 190–191° (Zers.) (VIIb).

$C_{27}H_{32}O_5Br_2$ (596.4) Ber. C 54.37 H 5.41 Br 26.80 OCH₃ 5.20
 Gef. C 54.61 H 5.37 Br 27.09 OCH₃ 5.24

Die vereinigten Benzol- und Äthereluate, aus denen sich keine Kristalle isolieren ließen, ergaben nach dem Eindampfen und Trocknen 2.6 g einer glasigen Masse (VIIa). Diese wurde in 60 ccm Chloroform gelöst, mit 300 ccm Methanol und 36 ccm konz. Salzsäure versetzt und 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht, dann wurde Aktivkohle zugegeben und weitere 10 Min. gekocht. Die Kohle wurde abfiltriert und das Filtrat eingengt. Das hiernach abgeschiedene Öl wurde in Chloroform aufgenommen, dreimal mit Wasser ausgeschüttelt, über Calciumchlorid getrocknet und eingengt. Nach Zugabe von Methanol und Animpfen kristallisierte die Verbindung über Nacht in büschelförmig vereinigten Nadeln aus, die abgesaugt und mehrmals mit Methanol gewaschen wurden; Ausb. 873 mg. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Chloroform/Methanol lag der Schmp. bei 190 bis 191° (Zers.) (VIIb). Der Misch-Schmp. beider Präparate lag gleichfalls bei 190–191°.

$C_{27}H_{32}O_5Br_2$ (596.4) Ber. C 54.37 H 5.41 Br 26.80 OCH_3 5.20

Gef. C 54.23 H 5.53 Br 27.16 OCH_3 5.12

1-Methyl-2.4-dibrom-3.12-dioxy-*ar*, AB-cholansäure (VII-Säure): 4 g 1-Methyl-2.4-dibrom-3.12-diacetoxy- Δ^4 -*ar*, A-cholensäure-methylester (V) wurden unter Stickstoff in 150 ccm siedendem Eisessig gelöst, mit 400 mg subl. Selen-dioxyd versetzt und die Lösung 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde vom ausgeschiedenen Selen abfiltriert und der Eisessig i. Vak. abgedampft. Der Rückstand wurde in 120 ccm Methanol aufgenommen, mit einer Lösung von 20 g Kaliumhydroxyd in 20 ccm Wasser versetzt und 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde mit Wasser stark verdünnt, ausgeäthert (die äther. Phase wurde verworfen), mit verd. Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt und dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Die gelbgefärbte Ätherphase wurde über Calciumchlorid getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Es hinterblieben 2.65 g eines kristallinen, gelbbraun gefärbten Reaktionsproduktes. Nach Kochen mit Kohle und mehrmaligem Umkristallisieren schmolz die in Nadelbüscheln kristallisierende Substanz bei 169–170°.

$C_{24}H_{28}O_4Br_2$ Ber. C 53.34 H 5.22 Br 29.58 Gef. C 52.77 H 5.40 Br 28.95

1-Methyl-3-oxy-12-acetoxy-*ar*, AB-cholansäure-methylester (VIIIa): 0.13 g 1-Methyl-2.4-dibrom-3-oxy-12-acetoxy-*ar*, AB-cholansäure-methylester (VIIb) wurden in 25 ccm Äthanol unter Erwärmen gelöst. Zu dieser Lösung wurde 1 g 4-proz. Palladiumoxyd-Calciumcarbonat-Katalysator und 1 ccm Hydrazinhydrat gegeben. Es trat unter Gasentwicklung sofortige Reduktion des Katalysators ein. Nun wurde 1 Stde. unter Rückfluß gekocht, der Katalysator abfiltriert, mit Chloroform gewaschen und das Filtrat auf ein kleines Volumen eingengt (zum Schluß i. Vak.). Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen, mehrere Male mit verd. Salzsäure, dann mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen über Natriumsulfat (zum Schluß i. Vak.) eingedampft. Es hinterblieben 80 mg Öl, die kristallin erstarrten. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol/Petroläther schmolz die Substanz bei 218–219°. Das UV-Spektrum der Substanz zeigte ein kurzwelliges Maximum bei etwa 240 $m\mu$ mit sehr hoher Extinktion, Größenordnung 50000, das nicht gemessen wurde, ein Hauptmaximum bei 282 $m\mu$ mit zwei Nebenmaxima bei 272 und 294 $m\mu$, daneben ein langwelliges Maximum bei 342 $m\mu$ mit einem Nebenmaximum bei 328 $m\mu$.

λ_{max}	272 $m\mu$	$\epsilon = 5400$	282 $m\mu$	$\epsilon = 6500$	294 $m\mu$	$\epsilon = 4700$
	328 $m\mu$	$\epsilon = 2400$	342 $m\mu$	$\epsilon = 2700$		

$C_{28}H_{34}O_5$ (438.5) Ber. C 73.94 H 7.82 OCH_3 7.97 Gef. C 73.58 H 7.66 OCH_3 7.80

1-Methyl-3.12-dioxy-*ar*, AB-cholansäure-methylester (VIIIc): 1 g 1-Methyl-2.4-dibrom-3.12-dioxy-*ar*, AB-cholansäure (VII-Säure) wurde in 50 ccm Äthanol gelöst und 5 g 4-proz. Palladiumoxyd-Bariumsulfat-Katalysator hinzugefügt. Dann wurden 10 ccm Pyridin und 2 ccm Hydrazinhydrat zugegeben und $1/2$ Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde i. Vak. eingengt, mit Äther aufgenommen, mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen, über Calciumchlorid getrocknet und eingedampft. Da die Säure VIII b nur schwer zur Kristallisation zu bringen war, wurde die methanolische Lösung mit äther. Diazomethanlösung versetzt und nach kurzem Stehenlassen eingengt. Es kristallisierten 484 mg des Methylesters in Nadeln aus. Nach mehrmaligem Umkristallisieren lag der Schmp. bei 183–185° (Zers. unter Rotfärbung).

$C_{25}H_{32}O_4$ (396.5) Ber. C 75.72 H 8.14 OCH_3 7.83 Gef. C 75.48 H 8.22 OCH_3 7.82

1-Methyl-3-methoxy-12-oxy-ar, AB-cholansäure-methylester: 9.7 g 1-Methyl-3,12-dioxy-ar, AB-cholansäure-methylester (VIIIc) wurden in 300 ccm Äthanol auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. In die siedende Lösung ließ man im Laufe 1 Stde. aus 2 Tropftrichtern gleichzeitig je 140 ccm Dimethylsulfat und 50-proz. Kalilauge tropfen. Es wurde noch eine weitere $\frac{1}{2}$ Stde. zur Nachverseifung gekocht, dann ein Teil des Lösungsmittels i. Vak. abdestilliert. Nach Eingießen in Wasser wurde unter Rühren mit verd. Schwefelsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt, und die ausgeschiedene Säure abfiltriert. Sie wurde i. Vak. über Calciumchlorid getrocknet, anschließend mit Diazomethan verestert. Nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Methanol wurden 7.3 g 1-Methyl-3-methoxy-12-oxy-ar, AB-cholansäure-methylester vom Schmp. 147–148° erhalten.

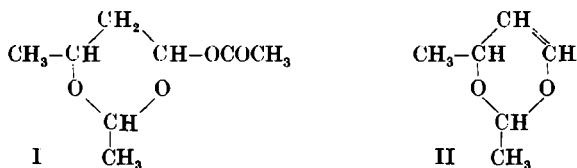
$C_{26}H_{34}O_4$ (410.6) Ber. C 75.90 H 8.34 OCH_3 15.11 Gef. C 76.16 H 8.39 OCH_3 20.82

186. Heinz Uelzmann*): Notiz über die Konstitution des Verseifungsproduktes $C_8H_{14}O_4$ aus Vinylacetat

(Eingegangen am 8. Juni 1954)

Das Produkt der alkalischen Verseifung von Vinylacetat in Wasser unter 15°, $C_8H_{14}O_4$, wird als Acetyl-aldoxan erkannt; bei entsprechender alkalischer Verseifung von Vinylpropionat entsteht Propionyl-aldoxan.

Die Verbindung $C_8H_{14}O_4$, welche von W. O. Herrmann und W. Haehnel bei alkalischer Verseifung von Vinylacetat in wäßriger Dispersion unter 15° analog der nachstehend beschriebenen Verseifung des Vinylpropionats erhalten wurde¹⁾, konnte als Acetyl-aldoxan (I) erkannt werden, das von E. Späth,



R. Lorenz und E. Freud²⁾ sowie von E. Hanschke³⁾ schon auf anderem Wege dargestellt worden war. Die Reaktionen (Hydrolyse zu Acetaldehyd bzw. Crotonaldehyd, Essigsäure und Acetaldehyd und Alkohololyse mit HCl zu den entsprechenden Acetalen und Essigsäureester⁴⁾) sprechen für diese Formel und die Konstanten stimmen mit den Angaben von Späth und Hanschke praktisch völlig überein (Sdp.₂₄ 101–102°, n_D^{20} 1.4322). Doppelbindungen oder acide H-Atome konnten nicht nachgewiesen werden.

Der von Herrmann und Haehnel beobachtete Übergang von I in polymerisationsfähiges Acetaldehyd-divinylacetal ($C_8H_{10}O_2$) bei 170° unter Zusatz hochsiedender Carbonsäuren⁵⁾ wäre so zu verstehen, daß durch Abspaltung von Essigsäure oder der an

* Caracas (Venezuela), La Florida, Calle Negrin 36–1.

¹⁾ R. Decker u. H. Holz (Dr. A. Wacker Ges. f. elektrochem. Ind. GmbH) München, Dtsch. Bundes-Pat.-Anm. P 3869 D 120, 6. 2. 1942/13. 9. 1951.

²⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 76, 57 [1943]. ³⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 76, 180 [1943].

⁴⁾ R. Decker u. H. Holz (Dr. A. Wacker Ges. f. elektrochem. Ind. GmbH) München, Dtsch. Bundes-Pat.-Anm. P 3890 D 120, 12. 6. 1943/13. 9. 1951.

⁵⁾ R. Decker u. H. Holz (Dr. A. Wacker Ges. f. elektrochem. Ind. GmbH) München, Dtsch. Bundes-Pat.-Anm. P 3879 D 120, 18. 12. 1942/31. 10. 1951; Dtsch. Bundes-Pat.-Anm. P 4689 D 120, 25. 10. 1943/31. 10. 1951.