

140. Sexualhormone XVII¹⁾.

Über die Bromierung von Sterin- und Androsten-derivaten

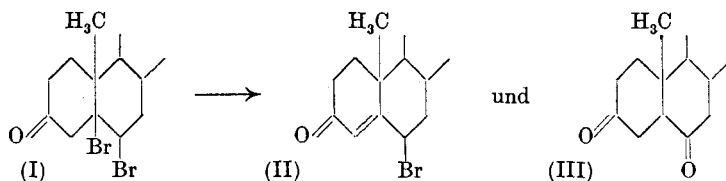
von L. Ruzicka, Werner Bosshard, Werner H. Fischer und Hans Wirz.

(31. VIII. 36.)

Arbeiten auf dem Gebiete der Sexualhormone veranlassten uns zur Herstellung gewisser bromierter Produkte, die in dieser Abhandlung beschrieben sind.

1. Das nach *Windaus*²⁾ durch Oxydation von Cholesterinbromid mit Chromtrioxyd bereitete Δ^5 -Cholestenon-bromid (I) wurde mit Bromwasserstoff-abspaltenden Mitteln behandelt, wobei es sich herausstellte, dass das eine Bromatom beweglicher ist als das andere. Die Abspaltung von 1 Mol Bromwasserstoff konnte durchgeführt werden durch Erwärmen des Bromids in benzolischer Lösung mit Pyridin, ferner durch Kochen mit Kaliumacetat in homogener Eisessig-Dioxanlösung. Am zweckmässigsten war jedoch Kochen der benzolischen Lösung des Bromids mit wässriger Kaliumacetatlösung. Dabei entsteht in schlechter Ausbeute das Δ^4 -6-Bromcholestenon (II)³⁾. Der Beweis, dass wirklich ein α, β -ungesättigtes Keton vorliegt, konnte erbracht werden auf Grund des Absorptionsspektrums, welches das für solche Ketone charakteristische Maximum bei etwa 2450 Å zeigt ($\log \epsilon = 5,1$) (vgl. Fig. 1)⁴⁾. Die katalytische Hydrierung des Bromcholestenons führte zu einem Gemisch von Cholestenon und Koprostanon.

In gewissen Fällen, besonders bei etwas energischeren Versuchsbedingungen erhielt man bei der Bromwasserstoffabspaltung mittels wässrigem Kaliumacetat statt des Bromcholestenons Cholestan-3,6-dion (III), wobei wohl dessen Enolverbindung als Zwischenprodukt auftreten dürfte.



2. In analoger Weise wurde aus *trans*-Dehydro-androsteron nach Anlagerung von 1 Mol Brom und Oxydation des Rohproduktes

¹⁾ XVI. Mitt. Helv. 19, 1141 (1936).

²⁾ B. 39, 518 (1906).

³⁾ Vgl. Anmerkung bei der Korrektur auf S. 1148.

⁴⁾ Herrn Privatdozent Dr. F. Almasy sind wir für die Ausführung der spektrophotometrischen Untersuchung zu grossem Dank verpflichtet.

mit Chromtrioxyd 5,6-Dibrom-androstan-3,17-dion (I) bereitet, woraus mittels Kaliumacetat 1 Mol Bromwasserstoff abgespalten werden konnte, unter Bildung des Δ^4 -6-Brom-androsten-3,17-dion (II).

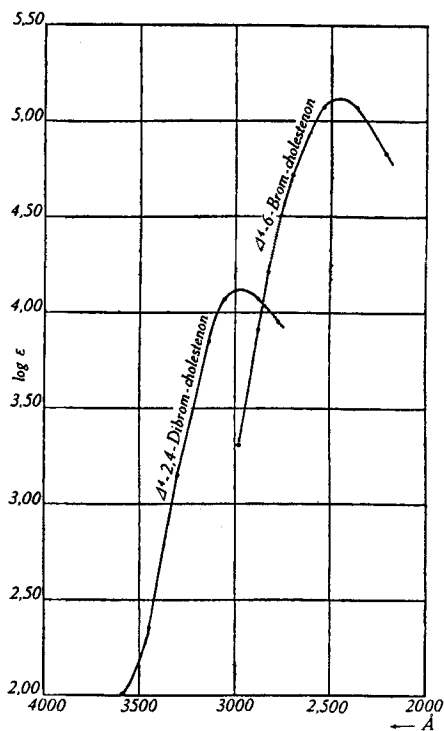
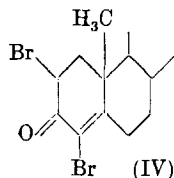


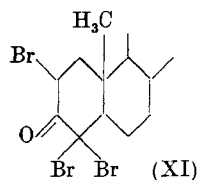
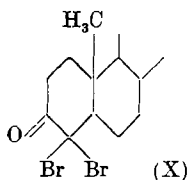
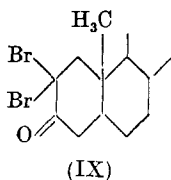
Fig. 1.

3. Einwirkung von 1–2 Mol Brom auf Δ^4 -Cholestenon in Kohlenstofftetrachlorid führt zu keinem einheitlichen Produkt. Erst bei Anwendung eines grösseren Überschusses von Brom (z. B. etwa 4 Mol) konnte ein analysenreines Dibrom-cholestenon isoliert werden, das bei etwa 180° schmilzt. Es liegt hier sehr wahrscheinlich das Δ^4 -2,4-Dibrom-cholestenon (IV) vor. Diese Bromverbindung gibt mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung und bei der Behandlung mit o-Phenylendiamin tritt keine Umsetzung ein, sondern es wird das unveränderte Produkt regeneriert, dessen Schmelzpunkt sogar um einige Grade höher liegt als beim analysenreinen Ausgangspräparat. Das Absorptionsmaximum der Bromverbindung (vgl. Fig. 1) liegt bei etwa 2970 \AA ($\log \epsilon = 4,1$), also etwas verschoben gegenüber dem üblichen Maximum α, β -ungesättigter Ketone, was wohl durch die beiden zur Ketogruppe benachbarten Bromatome bedingt wird¹⁾.

¹⁾ Anmerkung bei der Korrektur: In einer soeben erschienenen Mitteilung, B. 69, 2141 (1936), beschreibt *Inhoffen* die Darstellung des bei 162° schmelzenden



4. Schliesslich wurde die Einwirkung überschüssigen Broms auf Cholestanon und Koprostanon untersucht. Aus beiden Ketonen liess sich leicht eine Dibromverbindung bereiten und Koprostanon lieferte bei weiterer Bromierung auch eine Tribromverbindung. Da die Dibromderivate mit o-Phenylen-diamin eine Chinoxalinverbindung lieferten, müssen die beiden Bromatome an einem Kohlenstoff gebunden sein. Da *Butenandt* und *Wolff*¹⁾ festgestellt haben, dass bei der Einführung eines Bromatoms in Cholestanon Substitution in der Stellung 2 und bei Koprostanon in Stellung 4 stattfindet, kommt dem Dibrom-cholestanon Formel IX, dem Dibrom-koprostanon Formel X und dem Tribrom-koprostanon Formel XI zu.



Die hier beschriebenen Verbindungen werden für weitere Umwandlungen benützt.

Der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil²⁾.

Gewinnung von Δ^4 -6-Brom-cholestenon.

4 g Cholesterin-dibromid werden in 45 cm³ Benzol suspendiert und mit einer Lösung von 1 g Chromtrioxyd in 6 cm³ Wasser und 12 cm³ Eisessig unterschichtet. Es wird 6 Stunden lang bei Zimmertemperatur geschüttelt, dann die benzolische Lösung des

Δ^4 -4,6-Dibrom-cholestenon durch Bromierung von Cholestenon in Äther-Eisessig-Lösung. Es weist das für α , β -ungesättigte Ketone charakteristische Absorptionsmaximum bei 248 μ auf und unterscheidet sich dadurch deutlich vom oben beschriebenen Dibrom-cholestenon.

Das in der gleichen Mitteilung ebenfalls beschriebene Δ^4 -6-Brom-cholestenon (dargestellt durch Bromierung von Cholestenon-enol-acetat) ist mit dem in dieser Abhandlung beschriebenen Δ^4 -6-Brom-cholestenon identisch, wie wir durch direkten Vergleich (Schmelzpunkte und Mischschmelzpunkt) feststellen konnten.

¹⁾ B. 68, 2091 (1935).

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

Δ^5 -Cholestenon-dibromids abgetrennt und gewaschen. Darnach wird sie mit einer Lösung von 2 g Kaliumacetat in 20 cm³ Wasser 6 Stunden am Rückfluss im Ölbad bei einer Badtemperatur von 160° erhitzt. Die nur schwach gefärbte benzolische Lösung wird mit Calciumchlorid getrocknet und eingedampft. Der erhaltene Syrup wird dann in 20 cm³ Aceton aufgenommen und mit so viel Wasser versetzt, dass noch keine bleibende Trübung entsteht. Diese Lösung lässt man bei -10° stehen und saugt den entstandenen Krystallbrei scharf ab. Dieses Rohprodukt wird mit wenig Alkohol in der Hitze in Lösung gebracht. Beim Erkalten scheidet sich am Boden des Gefäßes ein gelbes Öl ab und aus der darüber stehenden alkoholischen Lösung krystallisiert das Monobromid. Durch Dekantieren der warmen alkoholischen Lösung von dem Öl und weiteres Auskochen des Öls mit Alkohol, kann eine weitgehende Trennung herbeigeführt werden. Das Monobromid wird mehrmals aus Alkohol umkrystallisiert; die weissen Nadeln schmelzen bei 130—131°. Die vereinigten Mutterlaugen werden im Vakuum zum Syrup verdampft, wieder in Aceton aufgenommen und die obige Verarbeitung wiederholt. Die Ausbeute beträgt ungefähr 10% der Theorie.

Zur Analyse wird 5 Stunden bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

4,487 mg Subst. gaben 11,46 mg CO₂ und 3,96 mg H₂O

3,174 mg Subst. gaben 1,271 mg AgBr

C₂₇H₄₃OBr Ber. C 69,97 H 9,36 Br 17,26%

Gef. „ 69,65 „ 9,87 „ 17,04%

Katalytische Hydrierung. — 200 mg 6-Brom-cholestenon, aus Feinsprit umkrystallisiert, in 5 cm³ Cyclohexan mit 22 mg Platinoyd als Katalysator hydriert, nahmen innerhalb drei Stunden 14,3 cm³ Wasserstoff auf, also nicht ganz 1 Mol. Das Hydrierungsprodukt wurde aus Methanol umkrystallisiert. Es konnte ein halogenfreies Produkt vom Smp. 56—60° isoliert werden, welches mit Koprostanon im Mischschmelzpunkt keine Depression ergab. Die Ausbeute ist sehr gering. Aus den Mutterlaugen wurde in geringer Menge ein weiteres halogenfreies Krystallinat erhalten vom Smp. 80°. Dieses ergab im Mischschmelzpunkt mit Cholestenon keine Depression.

Gewinnung von Cholestan-3,6-dion aus Δ^5 -Cholestenon-dibromid.

Ändert man die bei der Darstellung von Δ^4 -6-Brom-cholestenon beschriebenen Bedingungen in der Weise ab, dass man 5- bis 10-fache Ansätze macht und diese mehr als 6 Stunden erhitzt, so entsteht anstelle der Monobromverbindung in der gleichen Ausbeute Cholestan-3,6-dion als einziger krystallisierter Körper. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol und Essigester schmilzt die Substanz bei 174—175°.

C₂₇H₄₄O₂ Ber. C 81,01 H 11,08%

Gef. „ 80,97 „ 11,00%

Das Dioxim schmilzt nach 4-maligem Umkrystallisieren aus Methylalkohol bei 208—210°.

$C_{27}H_{46}O_2N_2$	Ber. C 75,28	H 10,78	N 6,51%
	Gef. „ 75,58	„ 11,15	„ 6,43%

Gewinnung von Δ^4 -6-Brom-androsten-3,17-dion.

0,5 g trans-Dehydro-androsteron werden in 24 cm³ Eisessig kalt gelöst und mit 0,28 g Brom versetzt. Dann gibt man eine Lösung von 0,26 g Chromtrioxyd (1,5 Mol) in 1 cm³ Wasser hinzu und lässt einige Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Das Reaktionsgemisch wird in Wasser gegossen, filtriert und der Niederschlag mit Wasser gewaschen. Das gefällte Androstendion-dibromid wird im Vakuum über Calciumchlorid getrocknet, wobei bereits teilweise Bromwasserstoff abgespalten werden kann. Das trockene Produkt wird in 10 cm³ Benzol gelöst und mit einer Lösung von 0,3 g Kaliumacetat in 3 cm³ Wasser 3 Stunden im Ölbade bei einer Badtemperatur von 160° gekocht. Dann trennt man die benzolische Lösung ab, trocknet sie und dampft im Vakuum ein. Der erhaltene Syrup krystallisiert nach Zugabe von Alkohol. Die Krystalle werden abgesaugt, mit Methylalkohol gewaschen und aus Essigester umkrystallisiert. Weisse Prismen vom Smp. 170—171° (Zers.)

Zur Analyse wird 3 Stunden bei 70° und 0,1 mm getrocknet.

3,171 mg Subst. gaben 7,26 mg CO₂ und 2,02 mg H₂O

$C_{19}H_{25}O_2Br$	Ber. C 62,45	H 6,90%
	Gef. „ 62,44	„ 7,13%

Gewinnung von 2,2-Dibrom-cholestanon.

Eine Lösung von 2 g Cholestanon in 200 cm³ Eisessig wurde bei Zimmertemperatur mit 15,75 cm³ einer 10-proz. Lösung von Brom in Eisessig versetzt (entsprechend 2 Mol Brom). Die Lösung war nach 14 Stunden entfärbt. Das 2,2-Dibrom-cholestanon, das sich aus der Lösung in gut ausgebildeten Krystallen ausgeschieden hatte, wurde abgenutzt (2 g). Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Petroläther (Sdp. 40—70°) schmolz die Substanz bei 194°.

4,343 mg Subst. gaben 2,978 mg AgBr

$C_{27}H_{44}OBr_2$	Ber. Br 29,37	Gef. Br 29,18%
---------------------	---------------	----------------

Umsetzung mit o-Phenylendiamin. — 0,5 g 2,2-Dibrom-cholestanon wurden mit 0,2 g o-Phenylendiamin während 8 Stunden in 180 cm³ Alkohol gekocht. Der nach dem Abdestillieren des Alkohols gewonnene Rückstand wurde mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde mit verdünnter Salzsäure gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde zweimal aus Alkohol umkrystallisiert und schmolz dann bei 184°.

2,958 mg Subst. gaben 9,115 mg CO₂ und 2,69 mg H₂O

$C_{33}H_{48}N_2$	Ber. C 83,82	H 10,25%
	Gef. „ 84,04	„ 10,18%

Gewinnung von 4,4-Dibrom-koprostanon.

5 g Koprostanon wurden in 80 cm³ Eisessig aufgelöst und mit einer Lösung von 4 g Brom (entspr. 2 Mol) in 50 cm³ Eisessig versetzt. Die Lösung war nach 5 Minuten vollständig entfärbt. Nach einigen Stunden hatten sich Krystalle ausgeschieden, welche nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 143° schmolzen. Ausbeute 5,2 g.

4,394 mg Subst. gaben 3,110 mg AgBr
 $C_{27}H_{44}OBr_2$ Ber. Br 29,37 Gef. Br 30,12%

Die wie oben durchgeführte Umsetzung mit o-Phenylendiamin führte zu einem Produkt vom Smp. 200°.

3,578 mg Subst. gaben 0,196 cm³ N₂ (19°, 719 mm)
 $C_{33}H_{48}N_2$ Ber. N 5,93 Gef. N 6,05%

Gewinnung von 2,4,4-Tribrom-koprostanon.

5 g Dibrom-koprostanon wurden mit 20 cm³ einer 10-proz. Lösung von Brom in Kohlenstofftetrachlorid versetzt (entspr. 1 Mol Brom) und während 2 Tagen bei 12° mit einer 1000-Watt-Lampe belichtet (Abstand 80 cm). Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels hinterbleibende Rückstand wurde 4mal aus Aceton umkrystallisiert und schmolz bei 180°. Ausbeute 2 g.

4,018 mg Subst. gaben 3,534 mg AgBr
 $C_{27}H_{40}OBr_3$ Ber. Br 38,47 Gef. Br 37,43%

Herstellung des Δ^4 -2,4-Dibrom-cholestenons.

30 g Δ^4 -Cholestenon in 350 cm³ Kohlenstofftetrachlorid wurden bei Raumtemperatur so lange mit Brom versetzt, bis keine Entfärbung mehr zu beobachten war. Die verbrauchte Menge Brom betrug 50 g (entsprechend 4 Mol). Die Bromwasserstoffentwicklung war während 1½ Tagen sehr lebhaft und hörte erst nach 3-tägigem Stehen auf. Die fast farblose Lösung wird im Vakuum bei Raumtemperatur eingedampft. Das zurückbleibende braune Öl konnte durch Verreiben mit Alkohol zum Krystallisieren gebracht werden. Nach dem Abfiltrieren wurde die Reinigung der erhaltenen Krystalle durch Verreiben mit Alkohol wiederholt. Das gelbliche Produkt wird beim Umkrystallisieren aus einem Gemisch von 9 Vol. Alkohol und 1 Vol. Benzin in Form farbloser Nadelchen erhalten. Noch zweimaliges Umkrystallisieren führte zu einem bei 177—178° schmelzenden Produkt. Durch sorgfältige Aufarbeitung der Mutterlaugen erhält man eine über 90-proz. Ausbeute.

3,449 mg Subst. gaben 7,60 mg CO₂ und 2,33 mg H₂O
 4,104 mg Subst. gaben 2,810 mg AgBr
 $C_{27}H_{42}OBr_2$ Ber. C 59,77 H 7,83 Br 29,48%
 Gef. „ 60,10 „ 7,56 „ 29,14%

Mit Semicarbazid konnte nur ein schlecht krystallisierendes bei etwa 210—220° schmelzendes Umsetzungsprodukt erhalten werden, das sich nicht gut reinigen liess. Mit Hydroxylamin erhielt man nur ölige Produkte. Beim Kochen mit Kaliumacetat in absolutem Alkohol und etwas Benzin am Rückfluss entstand ein bei 182—183° schmelzendes Produkt von gleichem Bromgehalt (Gef. Br 29,29%). Beim Kochen mit o-Phenylen-diamin in einer Lösung von Alkohol-Benzin wird eine sogar bei 184—185° schmelzende Dibromverbindung regeneriert, deren Analysenwerte zeigen, dass diese Behandlung nur in einer noch weitergehenden Reinigung bestand.

Gef. C 60,00 H 7,66 Br 29,35%

Die Mikroanalysen sind in unserer Mikrochemischen Abteilung (Leitung Dr. M. Furter) ausgeführt worden.

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule Zürich.

141. Photochemische Peroxybildung.

VI. Mitteilung: Oxydation der Ameisensäure mittels molekularen Sauerstoffs durch ultraviolettes Licht.

Photochemische Bildung von Perameisensäure

von Remy Cantieni.

(8. VII. 36.)

Versuchsordnung.

Die Versuche werden mit Ameisensäure „Kahlbaum“ in einem Reagenzglas aus Quarz von 20 mm lichter Weite ausgeführt. Für die Versuche mit langwelligem UV wird ein gewöhnliches Reagenzglas gleicher Grösse (Wandstärke 0,7 mm) verwendet. Als Lichtquelle dient eine horizontale Quarzquecksilberlampe mit 3,6 A Strombelastung, 63 V Lampenspannung bei 120 V Aussenspannung. Die Lampe befindet sich in nächster Nähe des Reaktionsgefässes. Alle Versuche werden bei gewöhnlicher Temperatur durchgeführt (Wasserberieselung des Reagenzglases). Zu den Reaktionen wird Luftsauerstoff verwendet. Zwecks guter Durchmischung wird die Luft durch die Ameisensäure in lebhaftem Strome gesaugt. Da, wo die Versuche bei Abwesenheit von Sauerstoff durchgeführt werden, wird Kohlendioxyd aus einem Kipp'schen Apparat mit ausgekochtem Marmor durch die Ameisensäure geleitet.

Zum Nachweis des Peroxyds dient eine Titansulfatlösung von der Konzentration 4 g TiO₂ in 100 cm³ Lösung.

1. Verhalten der Ameisensäure in Bezug auf Peroxybildung im unfiltrierten und glasfiltrierten Quarzlicht.

Versuch 1: a) Je 5 cm³ 1-, 10- und 100-proz. Ameisensäure werden im Quarzreagenzglas 5 Min. belichtet, mit Wasser auf 10 cm³ verdünnt und Titansulfat hinzugefügt.