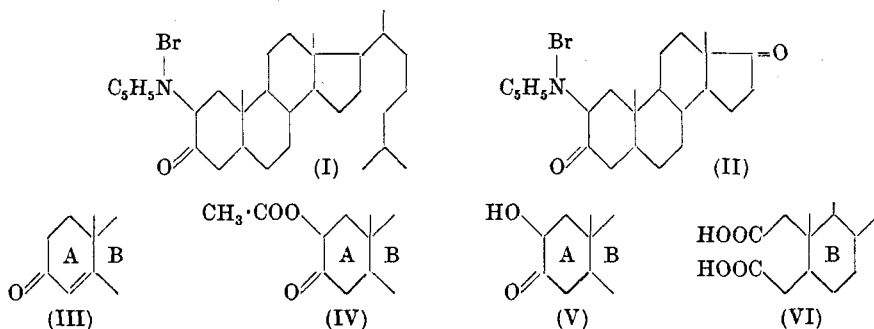




Kocht man 2-Brom-cholestanon mit Pyridin, so entsteht, wie bereits *Butenandt* und *Wolff*<sup>1)</sup> gefunden haben, sehr rasch ein hochschmelzendes, stickstoffhaltiges Produkt, das sich infolge seiner Schwerlöslichkeit ausscheidet und das von diesen Autoren nicht näher untersucht wurde<sup>2)</sup>. Unsere Analyse des Produkts zeigt, dass sich dabei 1 Mol Pyridin an 1 Mol Brom-cholestanon angelagert hat. Reaktionsprodukte von Pyridin mit bromierten Ketonen sind bereits öfters beschrieben worden und wurden in letzter Zeit besonders von *Kröhnke*<sup>3)</sup> genauer untersucht und als Pyridiniumverbindungen formuliert. Das Produkt aus Brom-cholestanon entspricht durchaus diesem Typus und muss demnach nach I formuliert werden<sup>2)</sup>. Mit Silbernitrat in alkoholischer Lösung erhält man momentan einen Silberbromid-Niederschlag, und auch der hohe Schmelzpunkt (310° unter Zers.) deutet auf den salzartigen Charakter der Verbindung hin. Noch deutlicher treten die salzartigen Eigenschaften beim später zu erwähnenden Derivat des Brom-androstandions hervor.



Die destruktive Destillation des Cholestanonyl-pyridiniumbromids (I) verläuft überraschend glatt beim Erhitzen mit freier Flamme auf 250—300° im Vakuum (10 mm). Das Zersetzungsprodukt verflüchtigt sich ohne zu schmelzen und praktisch ohne Rückstand zu hinterlassen. Nach Abtrennen des in quantitativer Ausbeute entstandenen Pyridin-hydrobromides besteht das Destillat zu 50% aus  $\Delta^4$ -Cholestenon (III). Dieses unerwartete Ergebnis wurde durch Absorptionsspektrum, spez. Drehung ( $[\alpha]_D = +87^\circ$  in Alkohol), Schmelzpunkt (80—80,5°) und Mischschmelzpunkt kontrolliert. Der Rest des Destillates besteht aus teilweise höher schmelzenden Produkten, die nicht näher untersucht wurden, da das ursprüngliche Ziel,  $\Delta^1$ -Cholestenon in guter Ausbeute darzustellen, auf diesem Wege offenbar nicht erreicht werden konnte.

Es wurde nun versucht, diese Beobachtung an einem zweiten Beispiele zu erhärten. Zu diesem Zwecke wurde 2-Brom-androstan-

<sup>1)</sup> B. 68, 2091 (1935).

<sup>2)</sup> Vgl. auch *Schwenk* und *Whitman*, Am. Soc. 59, 949 (1937).

<sup>3)</sup> B. 66, 604 (1933); 70, 864 (1937).

dion<sup>1)</sup> mit Pyridin umgesetzt. Die entstandene Pyridinium-Verbindung (II) (Smp. 315° unter Zers.) äussert ihren Salzcharakter darin, dass sie am besten aus heissem Wasser umkrystallisiert werden kann. Die wässrige Lösung gibt mit Silbernitrat reichlich Silberbromid, und mit verdünnter Kalilauge fällt die schwerlösliche freie Base in gelben Nadelchen aus.

Destruktive Destillation der Verbindung II gibt, in Analogie zum entsprechenden Cholestan-derivat,  $\Delta^4$ -Androstendion (III);  $[\alpha]_D = +193^\circ$  (in Chloroform); Smp. und Mischsmp. 172—173°.

Es wird also wohl ganz allgemein möglich sein, die in 2-Stellung bromierten Ketone der Cholestanreihe in  $\Delta^4$ -ungesättigte Ketone überzuführen. Diese Umwandlung verläuft, wie das genauer untersuchte Beispiel des Cholestanons zeigt, mit relativ guten Ausbeuten, welche vermutlich die bei der Abwandlung in  $\Delta^1$ -Verbindungen erzielten<sup>2)</sup> bedeutend übertreffen.

Nach *Butenandt* geht das Brom bei der Bromierung von 3-Ketoverbindungen der Cholestanreihe in 2-Stellung. Diese Zuordnung stützt sich besonders auf die Entstehung der  $\Delta^1$ -Verbindungen bei der Bromwasserstoff-Abspaltung durch Erhitzen auf 200° im Bombenrohr mit Kaliumacetat in Eisessig, und wurde somit durch unsere Befunde in Frage gestellt.

Wir haben deshalb die Ortsbestimmung des Broms auf anderem Wege versucht. 2-Brom-cholestanon wurde mit Natrium-acetat-Eisessig bei Siedetemperatur in das noch unbekannte 2-Acetoxycholestanon-(3) (IV) (Smp. 146°) übergeführt. Durch milde Verseifung entstand aus diesem das 2-Oxy-cholestanon-(3) (V) vom Smp. 126°, dessen Oxydation mit Chromsäure in der Kälte zur gleichen Dicarbonsäure  $C_{27}H_{46}O_4$ , Smp. 196°, führt, die nach *Windaus* und *Uibrig*<sup>3)</sup> direkt aus Cholestanol erhalten wird und deren Konstitution nach VI feststeht.

Damit ist sichergestellt worden, dass Cholestanon tatsächlich in 2-Stellung bromiert wird und dass die  $\Delta^4$ -Verbindungen ihre Entstehung einer überraschend glatt verlaufenden Umlagerung verdanken. Wir sehen davon ab, Zwischenprodukte zu formulieren.

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

#### Experimenteller Teil<sup>4)</sup>.

##### 3-Oxo-cholestan-1-(2)-pyridinium-bromid (I).

1 g 2-Brom-cholestanon<sup>2)</sup> und 5 cm<sup>3</sup> Pyridin werden am Rückfluss gekocht. Die anfänglich klare Lösung beginnt nach ca. 15 Minu-

<sup>1)</sup> *Butenandt* und *Dannenbaum*, B. **69**, 1158 (1936).

<sup>2)</sup> *Butenandt* und *Wolff*, B. **68**, 2091 (1935).

<sup>3)</sup> B. **47**, 2387 (1914).

<sup>4)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

ten Krystalle abzuschneiden. Man unterbricht das Erhitzen nach 2 Stunden und saugt nach dem Erkalten den entstandenen Krystallbrei ab. Nach dem Waschen mit 10 cm<sup>3</sup> Petroläther erhält man 0,75 g fast reine, weisse Pyridiniumverbindung. Aus den Mutterlaugen können durch Verdampfen des Pyridins noch kleine Mengen der gleichen Verbindung erhalten werden. Die Pyridiniumverbindung ist unlöslich in Wasser und Petroläther, schwer löslich in Alkohol und kaltem Eisessig, leicht löslich in Chloroform.

Am besten kann sie durch Umkrystallisieren aus Eisessig gereinigt werden. Zur Analyse wurde aus viel Alkohol umkrystallisiert und 8 Stunden bei 95° im Hochvakuum getrocknet.

4,361 mg Subst. gaben 11,33 mg CO<sub>2</sub> und 3,6 mg H<sub>2</sub>O

5,644 mg Subst. gaben 0,125 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°, 727 mm)

C <sub>32</sub> H <sub>50</sub> ONBr	Ber. C 70,6	H 9,3	N 2,57%
	Gef. „ 70,85	„ 9,24	„ 2,43%

Die Substanz, in den vorgeheizten Apparat gebracht, schmilzt bei 310° unter Zersetzung.

Mit Natriumhydroxyd angetupft, färben sich die Krystalle gelb.

Die alkoholische Lösung gibt mit Silbernitrat in der Kälte momentan eine reichliche Fällung von Silberbromid.

#### Δ<sup>4</sup>-Cholestenon aus 3-Oxo-cholestanyl-(2)-pyridiniumbromid.

10 g der Pyridinium-Verbindung wurden in einem gebogenen Einschmelzrohr im Vakuum von 10 mm mit freier Flamme erhitzt. Ohne zu schmelzen, verflüchtigt sich das Produkt unter Zurücklassung eines sehr geringen verkohlten Rückstandes. Die im kälteren Teile des Rohres kondensierten Anteile wurden mit wenig warmem Alkohol herausgelöst, in 100 cm<sup>3</sup> Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers wurde das Produkt bei ca. 250° im Hochvakuum in einem Wurstkolben destilliert. Man erhält 7,5 g eines schwach gelben Öles, das langsam krystallisiert. Beim Umkrystallisieren aus Alkohol erhält man ein Produkt vom Smp. ca. 82—84°, welches mit Δ<sup>4</sup>-Cholestenon keine Schmelzpunkts-Erniedrigung ergibt. Da sich beim weiteren Umkrystallisieren in erster Linie eine schwer lösliche und höher schmelzende Verunreinigung anreicherte, wobei die Schmelzpunkte der Kopffractionen sehr langsam bis gegen 90° anstiegen, wurde zur weiteren Reinigung die chromatographische Analyse herangezogen.

5,18 g des Rohproduktes wurden aus Petroläther an 150 cm<sup>3</sup> Aluminiumoxyd (*Brockmann*) adsorbiert. Man wusch mit Petroläther, Benzol, Äther, Alkohol und geeigneten Mischungen dieser Lösungsmittel nacheinander aus und erhielt so 25 getrennt aufge-

fangene Anteile. Nach Vereinigung gleichartiger Fraktionen ergab sich folgendes Bild:

- a) 0,69 g, aus Alkohol, Nadeln vom Smp. 95—96°
- b) 1,26 g, Gemisch, Schmelzpunkt unscharf, 100—115°
- c) 0,64 g, unreines  $\Delta^4$ -Cholestenon
- d) 2,36 g, fast reines  $\Delta^4$ -Cholestenon
- e) 1,27 g,  $\Delta^4$ -Cholestenon, gelb, unrein

Fraktion d) wurde aus Alkohol umkrystallisiert, wobei man reines  $\Delta^4$ -Cholestenon vom Smp. 80—80,5° erhielt. Im Gemisch mit einem Vergleichspräparat trat keine Erniedrigung des Schmelzpunktes ein. Auch das Absorptionsspektrum stimmte mit demjenigen des Vergleichspräparates überein.

$[\alpha]_D = +87^\circ$  (1-proz. Lösung in Alkohol)

3,261; 4,545 mg Subst. gaben 10,07; 14,05 mg CO<sub>2</sub> und 3,33; 4,65 mg H<sub>2</sub>O

$C_{27}H_{44}O$	Ber. C 84,29	H 11,54%
Gef. „	84,21; 84,30	„ 11,43; 11,44%

### 3, 17-Dioxo-androstan-yl-(2)-pyridinium-bromid (II).

1,0 g 2-Brom-androstandion-(3,17)<sup>1)</sup> wurde in 5 cm<sup>3</sup> Pyridin am Rückfluss gekocht. Nach 1 Stunde wurden die ausgeschiedenen Krystalle kalt abgesaugt und mit Petroläther gewaschen (0,85 g). Das Produkt ist sehr leicht löslich in Eisessig und ziemlich leicht löslich in Alkohol; am besten wird es aus heissem Wasser umkrystallisiert, aus dem es in schönen, farblosen Nadelchen anfällt, die bei etwa 315° unter Zersetzung schmelzen. Zur Analyse wurde 11 Stunden bei 105° im Hochvakuum getrocknet. Das Präparat enthält dann noch 1 Mol Krystallwasser.

3,672 mg Subst. gaben 8,36 mg CO<sub>2</sub> und 2,51 mg H<sub>2</sub>O

7,138 mg Subst. gaben 0,205 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (18°, 718 mm)

9,563 mg Subst. gaben 3,983 mg AgBr

$C_{24}H_{32}O_2NBr \cdot H_2O$	Ber. C 62,04	H 7,38	N 3,01	Br 17,22
Gef. „	62,09	„ 7,65	„ 3,18	„ 17,72

Die wässrige Lösung des Pyridinium-bromides gibt mit Silbernitrat augenblicklich eine starke Fällung von Silberbromid, wie es die ionogene Bindung des Broms erwarten lässt.

Wird die obige Pyridiniumverbindung in Wasser gelöst und mit der berechneten Menge Lauge versetzt, so fällt sofort die freie Pyridiniumbase in Form goldgelber Nadelchen aus. Beim Erwärmen färbt sich das Produkt bei etwa 90° ziegelrot und schmilzt unter Zersetzung bei etwa 120°. Mit Salzsäure erhält man daraus das farblose Salz vom Zersetzungspunkt bei 315° zurück.

### $\Delta^4$ -Androstendion-(3, 17) aus 3, 17-Dioxo-androstan-yl-(2)-pyridinium-bromid.

449 mg der Pyridiniumverbindung wurden wie das entsprechende Produkt aus Cholestanon zersetzt. Das Destillat wurde in Alkohol

<sup>1)</sup> B. 69, 1158 (1936).

aufgenommen und mit Wasser wieder gefällt. Das erhaltene Öl erstarrte vollständig beim Impfen mit  $\Delta^4$ -Androstendion. Es wurde in wenig Petroläther an Aluminiumoxyd (*Brockmann*) adsorbiert und mit Petroläther, Benzol und Alkohol eluiert. Die reinste Fraktion wurde aus Methanol umkrystallisiert. Smp. 170—171°. Sublimation im Hochvakuum (140°, 0,01 mm) steigerte den Schmelzpunkt auf 172—173°. Die Mischung mit  $\Delta^4$ -Androstendion zeigte keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

$[\alpha]_D = +193^\circ$  (ca. 0,8-proz. Lösung in Chloroform).

Im Gegensatz zum Bromid gibt die freie Base nur unwesentliche Mengen destillierbarer Zersetzungsprodukte. Das Hauptprodukt ist auch bei vorsichtiger Zersetzung ein braunes Harz.

#### 2-Acetoxy-cholestanon-(3) (IV).

5 g 2-Brom-cholestanon-(3), nach den Angaben von *Butenandt* und *Wolff*<sup>1)</sup> hergestellt, wurden in 250 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, mit 25 g Natriumacetat (wasserfrei) versetzt und 16 Stunden zum Sieden erhitzt. Die kalte Lösung wurde mit 500 cm<sup>3</sup> Wasser verdünnt und mit 250 cm<sup>3</sup> Äther ausgeschüttelt. Nach dem Verdampfen des Äthers erhält man 4,5 g eines langsam krystallisierenden Öls. Das Produkt wurde zweimal aus Eisessig und zweimal aus Methanol umkrystallisiert und zeigte dann den Smp. 146° (3,5 g). Zur Analyse wurde bei 80° im Hochvakuum 8 Stunden getrocknet.

3,683 mg Subst. gaben 10,60 mg CO<sub>2</sub> und 3,61 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{29}H_{48}O_3$  Ber. C 78,32 H 10,88%  
 Gef. „ 78,49 „ 10,97%

#### 2-Oxy-cholestanon-(3) (V).

1,5 g des obigen Produktes wurden in 60 cm<sup>3</sup> Äthylalkohol gelöst und bei Zimmertemperatur mit 36,0 cm<sup>3</sup> methylalkoholischer Kalilauge (ber. 33,8 cm<sup>3</sup>) versetzt. Nach Stehen über Nacht wurde der Alkohol im Vakuum bis auf einen kleinen Rest abgedampft. Dann wurde mit Wasser verdünnt und genau neutralisiert (Phenolphthalein). Das Oxyketon wurde nun in Äther aufgenommen und viermal aus Methanol umkrystallisiert. Smp. 126° (1,1 g). Zur Analyse wurde bei 80° 10 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

3,678 mg Subst. gaben 10,85 mg CO<sub>2</sub> und 3,74 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{27}H_{46}O_2$  Ber. C 80,54 H 11,52%  
 Gef. „ 80,45 „ 11,37%

#### Dicarbonensäure $C_{27}H_{46}O_4^2$ (VI).

1,5 g Acetoxy-cholestanon wurden wie beschrieben verseift, das erhaltene Oxy-cholestanon (1,36 g) in 15 cm<sup>3</sup> Eisessig (über Chromtrioxyd destilliert) warm gelöst und in der Kälte mit 0,67 g Chromtrioxyd versetzt. Darauf wurde die rote Lösung 3 Stunden auf

<sup>1)</sup> B. 68, 2091 (1935).

<sup>2)</sup> B. 47, 2387 (1914).

dem Wasserbad erwärmt; man fügte dann zur grün gewordenen Lösung noch 0,23 g Chromtrioxyd hinzu und erwärmte noch 1 Stunde, bis die Chromsäure erneut verbraucht war.

Dann verdampfte man den grössten Teil des Eisessigs im Vakuum, fügte zu der Lösung 25 cm<sup>3</sup> 50-proz. Kalilauge hinzu und erhitzte auf dem Wasserbad während einer Stunde. Die alkalische Lösung wurde mit 50 cm<sup>3</sup> Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Es wurden jedoch dabei keine neutralen Produkte erhalten. Die alkoholische Lösung wurde mit 50 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure kongosauer gemacht und mit 100 cm<sup>3</sup> Äther ausgeschüttelt. Man erhielt so 1,2 g Rohprodukt, das, dreimal aus Eisessig umkrystallisiert, 0,9 g der Dicarbonsäure C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub> vom Smp. 195—196° ergab.

3,858 mg Subst. gaben 10,54 mg CO<sub>2</sub> und 3,74 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>27</sub> H <sub>46</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C 74,61	H 10,67%
Gef. „	74,50	„ 10,85%

Dimethylester. 200 mg der Dicarbonsäure wurden in 5 cm<sup>3</sup> Äther gelöst, mit einem Überschuss von Diazomethan versetzt und der erhaltene Ester aus Äther-Petroläther umkrystallisiert. Erhalten wurden 170 mg Dimethylester C<sub>29</sub>H<sub>50</sub>O<sub>4</sub> vom Smp. 60°.

Zum Vergleich wurde Cholestanol nach den Angaben von *Windaus* und *Ubrig*<sup>1)</sup> oxydiert. Die erhaltene Säure vom Smp. 196° und deren Dimethylester vom Smp. 61°<sup>2)</sup> gaben mit den obigen Derivaten keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

Die Mikroanalysen wurden in unserer mikrochem. Abteilung (Leitung Privatdoz. Dr. M. Furter) ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der  
Eidg. Techn. Hochschule.

### 103. Qualitative Mikromethode zur Identifizierung von Alkylgruppen, die an Sauerstoff oder Stickstoff gebunden sind.

#### Beiträge zur Mikro-*Zeisel*-Methodik I

von M. Furter.

(3. VI. 38.)

Durch die von *Zeisel* vor etwa 50 Jahren gefundene Reaktion, Alkylgruppen, die an Sauerstoff oder Stickstoff gebunden sind, durch Jodwasserstoffsäure abzuspalten und das gebildete Alkyljodid in der Form der Silberjodidverbindung zu fassen, sind wir in der Lage, solche Gruppen quantitativ zu bestimmen. Zu diesem Zwecke muss uns aber die Art der Alkylgruppe bekannt sein,

<sup>1)</sup> B. 47, 2387 (1914).

<sup>2)</sup> Zum Schmelzpunkt des Dimethylesters vgl. *Windaus* und *Kuhr*, A. 532, 66 (1937).