

Phenyl-dimethyl-essigsäure (IV). In einem 2 l-Zweihausschliffkolben werden 160 g AlCl_3 mit 150 cm^3 abs. Benzol übergossen. Unter Einleiten von trockenem HCl und zeitweiligem Umschütteln lässt man bei Zimmertemperatur während 30 Min. eine Lösung von 34 g Methacrylsäure in 100 cm^3 Benzol durch den Kühler zutropfen. Man leitet noch während 10 Min. HCl ein, lässt 2 Std. stehen, erhitzt 4 Std. auf dem Wasserbad und zersetzt mit Eis und 125 cm^3 konz. HCl. Sodann gibt man 150 cm^3 Benzol zu und lässt 4 Std. unter zeitweiligem Schütteln stehen.

Nun wird filtriert, die Benzolschicht des Filtrats wird mit konz. NaOH ausgeschüttelt, der alkalische Auszug mit Tierkohle erwärmt, filtriert und das Filtrat mit konz. HCl angesäuert. Man erhält so 30 g Phenyl-dimethyl-essigsäure. Aus Alkohol-Wasser Smp. 76—78°. Aus dem Rückstand der ersten Filtration erhält man durch Verrühren mit warmer 2-n. NaOH, Abnutschen und Versetzen des farblosen Filtrats mit konz. HCl weitere 3,4 g Phenyl-dimethyl-essigsäure.

4,650 mg Subst. gaben 12,49 mg CO_2 und 3,05 mg H_2O
 $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$ Ber. C 73,14 H 7,37% Gef. C 73,30 H 7,34%

Die Mikroanalysen verdanken wir dem Mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel).

SUMMARY.

1. *Spirocyclo-3-methyl-hydrindenyl-(1)-hydantoin-(5')* has been prepared from 3-methyl-hydrindon-(1), KCN and $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$.

2. The addition of benzene to methacrylic acid in the presence of AlCl_3 yielded phenyl-dimethyl-acetic acid.

Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

99. Mechanismus der Mutarotation von 5,6-Dibromcholestan

von C. A. Grob¹⁾ und S. Winstein.

(27. II. 52.)

Vor vielen Jahren zeigte *Mauthner*²⁾, dass das Dibromid, welches durch Anlagerung von Brom an 5-Cholesten entsteht, sich in Lösung in ein isomeres Dibromid umwandelt. Diese Isomerisierung, welche schon bei Raumtemperatur, rascher bei erhöhter Temperatur stattfand, konnte bequem polarimetrisch verfolgt werden³⁾. Ferner erfolgte diese Isomerisierung rascher in Chloroform als in Benzol.

Später wiesen *Bretschneider* und Mitarbeiter⁴⁾ die Existenz zweier 5,6-Dibromcholestan-3 β -yl-benzoate nach. Beide mutarotierten in Lösung bis zur Erreichung eines Gleichgewichtes, welches in siedendem Benzol 79% und in siedendem Chloroform 83% des höher-schmelzenden Isomeren enthielt. Im Anschluss daran zeigte *Fodor*⁵⁾,

¹⁾ Chemisches Institut, Universität Basel, Rockefeller Foundation Fellow, 1950/51.

²⁾ *J. Mauthner & W. Suida*, M. **15**, 91 (1894). ³⁾ *J. Mauthner*, M. **27**, 421 (1906).

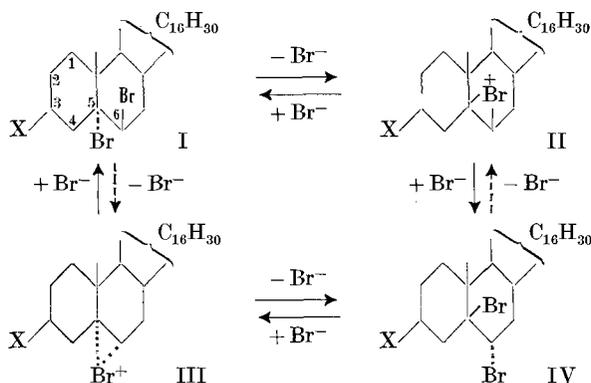
⁴⁾ *H. Bretschneider, Z. Földi, F. Galinowsky & G. Fodor*, B. **74**, 1451 (1941).

⁵⁾ *G. Fodor*, Hung. Acta Chim. **1**, N^o 2, 1 (1947); Chem. Abstr. **44**, 4018 (1950).

dass das tieferschmelzende Dibromid bei 130–135° in der Schmelze rasch mutarotierte.

Kürzlich haben *Barton & Miller*¹⁾ die Konfiguration beider Dibromcholesterine aufgeklärt. Das durch Anlagerung von Brom an Cholesterin erhältliche, tieferschmelzende Isomere hat die 5 α , 6 β -Anordnung (I, X = OH) der Bromatome²⁾. Das durch Mutarotation entstehende, höherschmelzende Isomere besitzt die andere mögliche trans-Konfiguration, nämlich 5 β , 6 α (IV, X = OH). Diese Zuordnungen wurden auf die entsprechenden 3-Benzoate (I resp. IV, X = OBz) ausgedehnt.

*Barton & Miller*¹⁾ nehmen an, dass die Isomerisierung von I zu IV und von IV zu I über die Bromoniumionen II(β) und III(α) führt. Nach diesem Schema liefert Ionisierung des tertiären 5 α -Bromatoms in I das β -Bromoniumion II, welches sich gewöhnlich wieder mit Bromidion zu I, gelegentlich aber „anormal“ zum isomerisierten Dibromid IV vereinigt. Analog soll Ionisierung des tertiären 5 β -Bromatoms in IV zum α -Bromoniumion III führen, welches gewöhnlich mit Bromidion zu IV, gelegentlich aber „anormal“ zu I reagiert. Die Auffassung, wonach die Isomerisierung unter Beteiligung von benachbartem Brom verläuft, ist an und für sich plausibel. So muss bei Reaktionen an asymmetrischen Systemen, welche unter Beteiligung benachbarter Gruppen verlaufen, mit Umlagerungen gerechnet werden³⁾.



Solche Umlagerungen sind bei Anwesenheit von benachbarten Gruppen vom klassischen Typus⁴⁾ wie NR₂ und SR⁴⁾⁵⁾ sowie mit nicht-klassischen funktionellen Gruppen⁴⁾, wie OCH₃⁵⁾, bekannt. Sollten

¹⁾ *D. H. R. Barton & E. Miller*, *Am. Soc.* **72**, 1066 (1950).

²⁾ Über den Mechanismus der Bromanlagerung an Olefine siehe *L. P. Hammett*, *Physical Organic Chemistry*, p. 147, New York 1940.

³⁾ *S. Winstein & R. E. Buckles*, *Am. Soc.* **64**, 2780 (1942).

⁴⁾ *S. Winstein, E. Grunwald, R. E. Buckles & C. Hanson*, *Am. Soc.* **70**, 816 (1948).

⁵⁾ *S. Winstein*, *Abstracts of Eleventh National Organic Symposium of the American Chemical Society*, Madison, Wisconsin, June 21, page 65 (1949); *S. Winstein*, *Bl.* [5], **18**, 55c (1951).

tatsächlich während der Umlagerung freie Äthylenbromoniumionen und Bromidionen auftreten, so sind trotzdem gewisse Modifizierungen obigen Schemas notwendig. So steht die Umwandlung von I in IV über II und von IV in I über III nach Erreichung des Gleichgewichtszustandes im Gegensatz zur Thermodynamik. Es muss nämlich gleichviel I aus IV über II gebildet werden, wie auf diesem Wege IV aus I gebildet wird. Diese Schwierigkeit kann vermieden werden, wenn man die Umlagerung so formuliert, dass Ionisierung von sekundärem Brom neben der Ionisierung des tertiären Broms ($I \rightarrow III$ und $IV \rightarrow II$)¹⁾ einherläuft. Zwar besitzt sekundäres Brom eine viel geringere Ionisierungstendenz als tertiäres Brom²⁾. Im vorliegenden Fall wird aber die Ionisierung von sekundärem Brom mehr zur Geltung kommen, weil sie durch benachbartes tertiäres Brom eine grössere Unterstützung erfährt als tertiäres Brom durch benachbartes sekundäres Brom³⁾.

Obiges modifiziertes Schema berücksichtigt die relativen Geschwindigkeitskonstanten der einzelnen postulierten Stufen nicht, und es ist gut denkbar, dass bei der Einstellung des Gleichgewichts einzig der Weg über das α -Bromoniumion III von Bedeutung ist.



So hat *Fieser*⁴⁾ anhand eines umfangreichen Tatsachenmaterials Aussagen über die relativen Öffnungsgeschwindigkeiten des α -Bromoniumions III nach beiden möglichen Richtungen gemacht. Er schloss, dass der im Widerspruch zur *Markownikoff*-Regel verlaufende Öffnungsmodus der häufigere sei. Kürzlich durch *Barton* und Mitarbeiter⁵⁾ mitgeteilte Beobachtungen am 5 α -Brom-6 β -oxy-cholesterin sind im Einklang mit dieser Auffassung. Danach würde sich das α -Bromoniumion III mit Bromidion gewöhnlich unter Bildung des labilen Isomeren I und weniger häufig zum stabilen Isomeren IV vereinigen.

Die 5,6-Steroiddibromide schienen uns geeignet zum genaueren Studium der Rolle von benachbartem Brom bei Austauschreaktionen. Die wichtigste Frage, deren Beantwortung zunächst angestrebt wurde, war, ob und in welchem Ausmasse es sich hier um eine „interne“ Umlagerung handelt. Es ist in diesem Laboratorium gezeigt worden, dass letztere in gewissen Fällen von Allyl- und *Wagner-Meerwein*-Umlagerungen mit solvolytischen Reaktionen konkurrieren. So begleitet eine intramolekulare Umlagerung erster Ordnung die Solvolyse von α, α -Dimethyl-allylchlorid (V) in Eisessig⁶⁾ unter Bildung von γ, γ -Dimethyl-allylchlorid (VII). In ähnlicher Weise begleitet eine intramolekulare Umlagerung erster Ordnung die Solvolyse von Exo-norbornyl-

¹⁾ Im Schema mit gestrichelten Pfeilen angedeutet.

²⁾ *D. H. R. Barton & E. Miller*, Am. Soc. **72**, 1066 (1950), Fussnote S. 1067.

³⁾ *S. Winstein & E. Grunwald*, Am. Soc. **70**, 828 (1948).

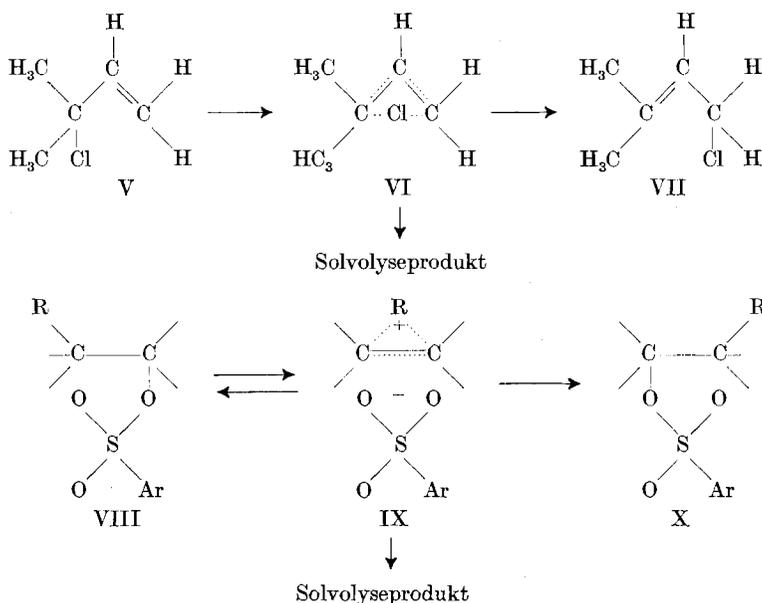
⁴⁾ *L. Fieser*, Exper. **6**, 312 (1950).

⁵⁾ *D. H. Barton, E. Miller & H. T. Young*, Soc. **1951**, 2598.

⁶⁾ *W. C. Young, S. Winstein & H. L. Goering*, Am. Soc. **73**, 1958 (1951).

p-brombenzol-sulfonat¹⁾ oder 3-Phenyl-2-butyl-p-toluolsulfonat¹⁾ (VIII) unter Bildung von enantiomorphen oder strukturell isomeren Produkten X.

Zur Erklärung dieser Fälle wurde angenommen, dass Ionisierung zu einem eng zusammengeschlossenen Ionenpaar VI oder IX stattfindet¹⁾²⁾.



Letzteres liefert entweder nach der Dissoziation Solvolysenprodukte, oder aber es vereinigt sich wieder unter Rückbildung der kovalenten Bindungen³⁾.

Analoge Konkurrenz zwischen interner Umlagerung und Solvolyse dürfte auch bei Reaktionen auftreten, welche unter Beteiligung benachbarter funktioneller Gruppen sowie von benachbartem Kohlenstoff verlaufen. Die vorliegende Untersuchung über benachbartes Brom soll einen Beitrag zur Lösung dieser Fragen liefern.

Zwei Literaturhinweise, welche die Mutarotation von Steroid-5,6-dibromiden betreffen, waren in diesem Zusammenhang besonders auffällig: a) die hohe Geschwindigkeit der Mutarotation in den sogenannten nicht-ionisierenden Lösungsmitteln; b) die Mutarotation in solvolysierenden Medien. So beträgt beispielsweise die Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung der Mutarotation von 5,6-Dibromcholestan (I, X = H) in Chloroform bei Zimmertemperatur, welche aus Angaben

¹⁾ S. Winstein u. Mitarb., Am. Soc., im Druck.

²⁾ W. C. Young, S. Winstein & H. L. Goering, Am. Soc. **73**, 1958 (1951).

³⁾ Für diesen Prozess ist der Ausdruck „internal return“ geprägt worden. Siehe Fussnote 2 sowie S. Winstein, E. Grunwald & H. W. Jones, Am. Soc. **73**, 2700 (1951).

*Mauthner's*¹⁾ berechnet wurde (Tab. I), ca. 10^{-5} sec.⁻¹. Es ist dies ungefähr die Geschwindigkeit, mit der tert. Butylbromid in Äthanol solvolysiert wird²⁾. Ferner beobachtete *Mauthner*³⁾, dass das unstabile 5,6-Dibromcholestan in einem solvolysierenden Lösungsmittel, wie heissem Äthanol, immer noch ins stabile Isomere umgewandelt wird. In ähnlicher Weise erhielt *Bretschneider*⁴⁾ das höherschmelzende, stabile 5,6-Dibromcholesterylbenzoat in 73-proz. Ausbeute nach einstündigem Erhitzen des tieferschmelzenden, labilen Isomeren in Äthanol. Ein einfacher, über Bromonium- und Bromidionen führender Reaktionsweg wäre nur annehmbar unter der Voraussetzung, dass Bromidionen erfolgreich mit Lösungsmittelmolekeln beim Einfangen der Bromoniumionen konkurrieren können. In Anbetracht der jeweils kleinen Konzentration an Bromidionen und deren Verhalten unter ähnlich konkurrierenden Bedingungen⁵⁾ ist diese Annahme unwahrscheinlich.

Resultate und Diskussion.

Wenn die einem Gleichgewicht (z. B. I \rightleftharpoons IV) zustrebenden Hin- und Rückreaktionen mit den Konstanten k_1 , bzw. k_{-1} erster Ordnung sind, muss sich die zeitliche Änderung der Drehung, ausgehend von reinem Dibromid I, durch Gleichung (1) beschreiben lassen⁶⁾.

$$2,303 \log \frac{\alpha_0 - \alpha_\infty}{\alpha - \alpha_\infty} = (k_1 + k_{-1}) t. \quad (1)$$

α_0 , α und α_∞ bezeichnen hier die Anfangsdrehung, Drehung zur Zeit t und Drehung nach Erreichung des Gleichgewichtszustandes. k_1 und k_{-1} sind spezifische Geschwindigkeiten der Reaktion erster Ordnung. Die Anwendung dieser Gleichung auf die Messergebnisse *Bretschneider's*⁴⁾ der Mutarotation von 5,6-Dibromcholesterylbenzoat (I, X = OCOC₆H₅) in siedendem Benzol resp. Chloroform führte zu ziemlich konstanten Werten von $(k_1 + k_{-1})$.

Wir hätten für unsere ausgedehnten Messungen 5,6-Dibromcholesterin (I, X = OH) aus Löslichkeitsgründen vorgezogen. Die Mutarotation dieser Verbindung in Chloroform bei 40° war offensichtlich erster Ordnung. Der entsprechende Wert von $(k_1 + k_{-1})$ ist in Tab. I angegeben. Die Lösungen verfärbten sich jedoch rasch unter HBr-Entwicklung, was die Ablesungen erschwerte. Diese Zersetzung hing offenbar mit der freien Hydroxylgruppe in Stellung 3 zusammen. Um Komplikationen dieser Art auszuschalten, wurden die meisten Messungen am 5,6-Dibromcholestan (I, X = H) durchgeführt.

¹⁾ *J. Mauthner*, M. **27**, 421 (1906).

²⁾ *E. D. Hughes, C. K. Ingold, S. Masterman & B. Mc Nulty*, Soc. **1940**, 899.

³⁾ *J. Mauthner & W. Suida*, M. **15**, 91 (1894).

⁴⁾ *H. Bretschneider, Z. Foldi, F. Galinowsky & G. Fodor*, B. **74**, 1451 (1941).

⁵⁾ *Z. B. L. C. Bateman, M. G. Church, E. D. Hughes, C. K. Ingold & N. A. Taher*, Soc. **1940**, 979; *E. Grunwald & S. Winstein*, Am. Soc. **70**, 841 (1948).

⁶⁾ *L. P. Hammett*, Physical Organic Chemistry, S. 103, New York 1940.

Tabelle I.

Geschw.-Konstanten der Mutarotationsreaktion erster Ordnung bei 5,6-Dibromcholestan.

Substituent an C-3	Lösungsmittel	Konz. g/100 cm ³	Temperatur °C	(k ₁ + k ₋₁) sec ⁻¹	Literatur
H	CHCl ₃	30	Raum	(9,0 ± 0,9) · 10 ⁻⁶	a)
	Heptan	2,000 ^{b)}	75,05	(4,77 ± 0,10) · 10 ⁻⁵	
	CCl ₄	2,041	39,98	(1,99 ± 0,07) · 10 ⁻⁶	
	CCl ₄	2,000	75,05	(1,28 ± 0,04) · 10 ⁻⁴	
	C ₆ H ₆	2,000	40,03	(3,95 ± 0,15) · 10 ⁻⁶	
	C ₆ H ₅ NO ₂	2,000	40,03	(2,09 ± 0,10) · 10 ⁻⁵	
	CHCl ₃	2,069	25,25	(1,11 ± 0,10) · 10 ⁻⁵	
	CHCl ₃	2,116	39,98	(5,6 ± 0,7) · 10 ⁻⁵	
	CHCl ₃	2,500	40,03	(6,5 ± 0,5) · 10 ⁻⁵	
	CHCl ₃	2,500	40,03	(7,0 ± 0,6) · 10 ⁻⁵	
OH	CHCl ₃	2,240	40,03	(1,93 ± 0,09) · 10 ⁻⁵	c)
OCOC ₆ H ₅	sied. C ₆ H ₆	2,6	ca. 80,1	(2,09 ± 0,09) · 10 ⁻⁴	
	sied. CHCl ₃	3	ca. 61,2	(8,1 ± 0,8) · 10 ⁻⁵	

a) J. Mauthner, M. 27, 421 (1906).

b) 0,0377-m.

c) H. Bretschneider und Mitarb., B. 74, 1451 (1941).

Die Isomerisierung von 5,6-Dibromcholestan (I, X=H) verlief in allen untersuchten Lösungsmitteln praktisch vollständig. So führte die Mutarotation des labilen Isomeren, Smp. 109°, [α]_D = -39,5° in Chloroform bei 25,25° resp. 39,98° zu Endwerten der spez. Drehung von 49,5 resp. 49,6°. Diese stimmen gut mit dem für das höherschmelzende Isomere, Smp. 145°, gefundenen Wert überein, nämlich 48,9°. Letztere Verbindung zeigte in Chloroform bei 25° und 40° keine Drehungsänderung (Tab. II). Somit ist innerhalb der Fehlergrenze, ± 1°, die Isomerisierung von 5,6-Dibromcholestan (I, X=H) vollständig und der aus Gleichung (1) abgeleitete Wert für (k₁ + k₋₁) praktisch gleich k₁. Dasselbe trifft zu in Tetrachlorkohlenstoff bei 40° (Tab. I und II).

Tabelle II.

Behandlung von hochschmelzendem 5,6-Dibromcholestan.

Lösungsmittel	Temp.	Konzentr. g/100 cm ³	Zeit Std.	α_D (1 dm)		[α] _D (1 dm)	
				Anfang	Ende	Anfang	Ende
CCl ₄	40,03	2,000	24	1,05	1,05	52,5	52,5
CCl ₄	75,05	2,000	22	1,05	0,99	52,5	49,5
CHCl ₃	Raum	2,011	40	0,975	0,975	48,5	48,5
CHCl ₃	40,03	2,000	137	0,98	0,97	49,0	48,5
CHCl ₃ :C ₂ H ₅ OH ^{a)} , 1:1	40,03	2,464		1,18		48,0	
CHCl ₃ :AcOH ^{b)} , 1:1	40,03	3,000		1,25		41,5	

a) Solvolysesgeschw.-Konstante ca. 4 · 10⁻⁷ sec⁻¹.b) Solvolysesgeschw.-Konstante ca. 1 · 10⁻⁷ sec⁻¹.

Beim 5,6-Dibromcholestan liegt das Gleichgewicht viel mehr zugunsten des stabileren Isomeren IV als beim Dibromcholesterin, resp. dessen Benzoat¹⁾, was den Angaben *Mauthner's*²⁾ widerspricht. Letzterer beobachtete eine Drehungsänderung des labilen Dibromides (I, X = H) von $[\alpha]_D = -39,6^\circ$ bis zu $+39,4^\circ$, was einer Gleichgewichtszusammensetzung mit 89% des höherschmelzenden Isomeren entspricht. Seine Lösungen sollen sich jedoch stark verfärbt haben, was die Ablesungen erschwerte. Da das von ihm verwendete Chloroform zweifellos Alkohol enthielt, muss die eingetretene Solvolyse zu abweichenden Drehwerten geführt haben.

Bei 75° , der höchsten zu Messungen verwendeten Temperatur, waren Anzeichen einer unvollständigen Isomerisierung von 5,6-Dibromcholestan in Heptan und Tetrachlorkohlenstoff vorhanden. Der gegenüber dem Drehwert des reinen, höherschmelzenden Isomeren etwas tiefere Endwert entsprach einem Gehalt desselben von ca. 97%. Ferner nahm die Drehung einer Lösung des reinen höherschmelzenden Isomeren in CCl_4 bei 75° um einen geringen Betrag ab (Tab. II).

Tabelle III.

Gleichgewichte und Geschw.-Konstanten der Hin- und Rückreaktion.

Substituent an C-3	Lösungs- mittel	Temp.	Prozente		K	$k_1 \text{ sec}^{-1}$	$k_{-1} \text{ sec}^{-1}$
			5 β ,6 α	5 α ,6 β			
H	CHCl_3	25,25	>99	< 1	>100	$1,1 \cdot 10^{-5}$	
	CHCl_3	40,03	>99	< 1	>100	$6,4 \cdot 10^{-5}$	
	CCl_4	39,98	>99	< 1	>100	$1,99 \cdot 10^{-6}$	
	CCl_4	75,05	96,5	3,5	27,6	$1,24 \cdot 10^{-4}$	$0,045 \cdot 10^{-4}$
	Heptan	75,05	96,9	3,1	31,3	$4,62 \cdot 10^{-5}$	$0,15 \cdot 10^{-5}$
OH	CHCl_3	40,03	85,5	14,5	5,9	$1,65 \cdot 10^{-5}$	$0,28 \cdot 10^{-5}$
OCOC_6H_5	CHCl_3	ca. 61,2	83,7	16,3	5,13	$6,8 \cdot 10^{-5}$	$1,3 \cdot 10^{-5}$
	C_6H_6	ca. 80,1	79,4	20,6	3,85	$1,66 \cdot 10^{-4}$	$0,43 \cdot 10^{-4}$

Tab. III enthält die durch Mutarotation erreichten Gleichgewichtszusammensetzungen von 5,6-Dibromcholestan sowie von dessen 3 β -Oxy- und 3 β -Benzoyloxy-Derivaten. Diese Werte wurden jeweils aus den Enddrehungen errechnet, woraus sich ohne weiteres die Gleichgewichtskonstante K ergab. Da $K = k_1/k_{-1}$ und der Wert von $k_1 + k_{-1}$ aus Gleichung (1) (Tab. I) erhältlich ist, lassen sich k_1 und k_{-1} selbst leicht errechnen. Diese Werte sind in Tab. III angegeben.

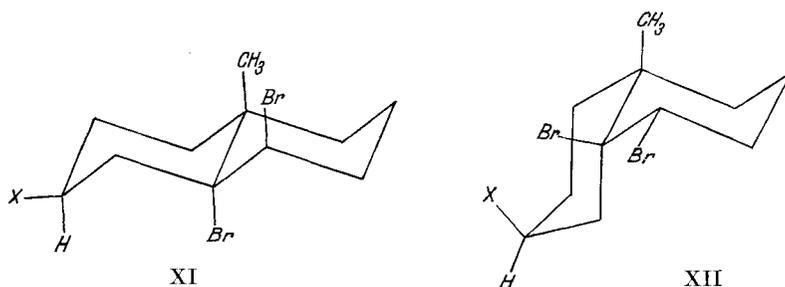
Beim 5,6-Dibromcholestan muss die Gleichgewichtskonstante K in Chloroform oder CCl_4 bei 25° oder 40° die Größenordnung 100 besitzen. In CCl_4 oder Heptan bei 75° muss diese um 30 liegen. Für

¹⁾ H. Bretschneider, Z. Foldi, F. Galinowsky & G. Fodor, B. 74, 1451 (1941).

²⁾ J. Mauthner, M. 27, 421 (1906).

5,6-Dibromcholesterin in CHCl_3 bei 40° beträgt K ca. 6. Aus *Bretschneider's*¹⁾ Angaben berechnen sich K -Werte für Dibromcholesterinbenzoat in siedendem CHCl_3 und Benzol von 5,13 resp. 3,85. Nach *Barton*²⁾ beträgt der Unterschied der freien Energie zwischen labilem und stabilem Dibromcholesterinbenzoat bei Zimmertemperatur ca. 800 cal/Mol. Bei 5,6-Dibromcholestan beträgt dieser Unterschied bei 75° ca. 2400 cal/Mol und dürfte bei Zimmertemperatur 3000 cal/Mol übersteigen. Es sprechen Anzeichen dafür, dass Entropie-Effekte die Gleichgewichtslage stark beeinflussen. Die merkliche Änderung der Gleichgewichtslage mit der Temperatur beim 5,6-Dibromcholestan deutet auf einen ΔH -Wert von 8500 cal/Mol oder mehr hin, dem eine Änderung der freien Energie (ΔF) von 2400 cal/Mol entgegensteht.

Der Einfluss eines 3β -Substituenten auf den Anteil an labilem Dibromid im Gleichgewichtszustand ist verständlich, wenn man die räumliche Wechselwirkung nicht direkt miteinander verbundener Atome in Erwägung zieht. *Barton's* Konformationsanalyse der Steroidmolekel²⁾³⁾ nach den Richtlinien von *Pitzer*⁴⁾ und *Hassel*⁵⁾ führt zu den Konformationen XI und XII für das labile (I) resp. stabile (IV) Dibromid.



Wenn man zunächst vom 3-Substituenten absieht, führt die Isomerisierung des labilen 5,6-Dibromcholestans XI zum stabilen Isomeren XII zu folgenden Änderungen: die 10-ständige Methylgruppe wird von p_{AB} ⁶⁾ in e_{AB} , das 5-ständige Bromatom von p_{AB} in p_{AeB} und das 6-ständige Bromatom von p in e umgewandelt. Weil im allgemeinen eine äquatoriale Anordnung von Substituenten bevorzugt ist⁷⁾, begünstigen obige Übergänge aus polaren in äquatoriale Lagen das stabile Dibromid XII. Im vorliegenden Fall wirkt sich die

¹⁾ *H. Bretschneider* und Mitarb., *B.* **74**, 1451 (1941).

²⁾ *D. H. R. Barton & E. Miller*, *Am. Soc.* **72**, 1066 (1950).

³⁾ *D. H. R. Barton*, *Exper.* **6**, 316 (1950).

⁴⁾ *C. W. Beckett, K. S. Pitzer & R. Spitzer*, *Am. Soc.* **69**, 2488 (1947).

⁵⁾ *O. Hassel & B. Ottar*, *Acta Chim. Scand.* **1**, 929 (1947).

⁶⁾ p = polar; e = äquatorial. Die Subskripte A und B bezeichnen die Ringe des Steroidgerüsts, in bezug auf welche der Substituent polar resp. äquatorial angeordnet ist.

⁷⁾ *C. W. Beckett, K. S. Pitzer & R. Spitzer*, *Am. Soc.* **69**, 2488 (1947).

polare Anordnung von Substituenten am Cyclohexanring besonders nachteilig aus, weil sowohl die 10-ständige Methylgruppe als auch das 6-ständige Bromatom in bezug auf Ring B polar angeordnet sind. Faktoren, welche im Gleichgewicht $XI \rightleftharpoons XII$ zugunsten des labilen Isomeren XI wirken, sind: a) XII besitzt ein Koprostangerüst und somit die instabilere cis-Dekalin-Anordnung der Ringe A/B¹⁾; b) die Wechselwirkung zwischen den Bromatomen 5 und 6, miteingenommen die Dipol-Dipol-Abstossung (welche beispielsweise im trans-1,2-Dibrom-cyclohexan die pp-Konformation mindestens ebenso vorherrschend werden lässt wie die ee-Form²⁾), begünstigt XI gegenüber XII. Die Bilanz aller Faktoren wirkt sich zugunsten von XII aus.

Ist nun ein 3 β -Substituent vorhanden, so geht dieser beim Übergang von XI in XII von der 3 β -e- in die 3 β -p-Konformation über. Dieser Übergang ist energetisch ungewöhnlich kostspielig, weil gleichzeitig das 5-ständige Bromatom die p_A-Lage einnimmt. Man würde demnach bei Anwesenheit eines 3 β -Substituenten eine Verschiebung des Gleichgewichtes $I \rightleftharpoons IV$ zugunsten des labilen Isomeren erwarten. Diese Verschiebung tritt tatsächlich ein (Tab. III) und ist von der erwarteten Grössenordnung.

Die Mutarotation von 5,6-Dibromcholestan in Heptan, CCl₄ und Benzol war mit guter Übereinstimmung erster Ordnung. Die betreffenden Geschw.-Konstanten sind in Tab. I zusammengestellt. Tab. IV gibt einen typischen Versuch wieder. In Chloroform und Nitrobenzol stiegen die Geschw.-Konstanten erster Ordnung im Laufe eines Versuches jeweils leicht an, wobei gleichzeitig etwas Bromwasserstoff entwickelt wurde. Der Anstieg war nicht beträchtlich und betrug nach ca. 75-proz. Umsetzung 25 bis 30%. Zur Festlegung der in Tab. I angeführten Geschw.-Konstanten wurde der Durchschnitt der durch Gleichung 1 ermittelten Werte bis zu 75-proz. Umsetzung genommen.

Tabelle IV.

Mutarotation von 5,6-Dibromcholestan (I, X = H) in Tetrachlorkohlenstoff ($c = 2,000$) bei $75,05^\circ \pm 0,05^\circ$.

Zeit (Std.)	0	1,00	2,00	2,50	3,00	4,00	∞
Polarimeter-Abl.	179,055°	179,70°	180,17°	180,315°	180,435°	180,57°	180,87°
$(k_1 + k_{-1}) \cdot 10^4 (\text{sec}^{-1})$		1,22	1,32	1,31	1,32	1,25	—
						Mittel: 1,28 \pm 0,04	

Da HBr entwickelt wurde und dieser möglicherweise die Isomerisierung katalysierte, wurde in einem Versuch von Anfang an ungefähr die äquimolekulare Menge HBr zugesetzt. Die Geschw.-Konstante wurde aber nur geringfügig verändert, indem der Anfangswert etwas

¹⁾ D. H. R. Barton & E. Miller, Am. Soc. **72**, 1066 (1950); D. H. R. Barton, Exper. **6**, 316 (1950); Soc. **1948**, 340; O. Bastiansen & O. Hassel, Nature **157**, 765 (1946); W. S. Johnson, Exper. **7**, 315 (1951).

²⁾ O. Hassel & B. Ottar, Acta Chim. Scand. **1**, 929 (1947).

höher lag, der Endwert aber nahezu identisch mit jenem ohne HBr-Zusatz war.

Für die Isomerisierung sind Reaktionswege über freie Radikale denkbar. Um diesen Punkt zu prüfen, wurde die Mutarotation unter Zusatz von Stoffen, welche Radikalprozesse entweder beschleunigen oder hemmen, studiert. So hatte der Zusatz von 25 Molprozent (bezogen auf 5,6-Dibromcholestan) Benzoylperoxyd, welches beispielsweise die Addition von Brom an Phenanthren¹⁾ oder die HBr-katalysierte Isomerisierung von Isostilben zu Stilben²⁾ sehr deutlich beschleunigt, keinen Einfluss auf die Mutarotation in CHCl_3 bei 40° (Tab. V). Ferner nahm die Geschwindigkeit der Mutarotation nach Zusatz von 5 Molprozent Brenzcatechin, welches beispielsweise die Stilbenisomerisierung²⁾ hemmt, nicht ab (Tab. V). Die Geschw.-Konstante stieg sogar etwas an. Es liegt möglicherweise ein katalytischer Effekt des Brenzcatechins vor, wie er von Phenolen bei Umsetzungen von Halogeniden ausgeübt wird³⁾. Den Anzeichen nach verläuft somit die Isomerisierung $\text{I} \rightleftharpoons \text{IV}$ nicht über freie Radikale.

Tabelle V.

Einfluss von Zusätzen auf die Mutarotationsgeschwindigkeit von 5,6-Dibromcholestan (0,0377-m.; $c = 2,000$) in Chloroform bei $40,03^\circ \pm 0,05^\circ$.

Zusatz	0,0308-m. HBr	0,00942-m. ^{a)} $(\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2)_2$	0,00188-m. ^{b)} Brenzcatechin
$10^5 \cdot k$ (sec ⁻¹) . .	$6,5 \pm 0,5$	$6,8 \pm 0,2$	$7,0 \pm 0,3$

^{a)} 25 Molprozent. ^{b)} 5 Molprozent.

Aus der Temperaturabhängigkeit der Mutarotation von 5,6-Dibromcholestan (I , $\text{X}=\text{H}$) in CCl_4 (Tab. I und III) lässt sich für den Übergang $\text{I} \rightarrow \text{IV}$ eine Aktivierungsenergie E^\ddagger von 25,5 kcal/Mol errechnen. Die Aktivierungsenthalpie ΔH^\ddagger beträgt 24,9 kcal/Mol, die Aktivierungsentropie $\Delta S^\ddagger = 5,1$ Entropie-Einheiten.

Durch Verwendung von Lösungsmitteln, in denen Solvolyse und Eliminierung mit der Isomerisierung konkurrieren, liess sich entscheiden, ob externes Bromidion bei der Isomerisierung $\text{I} \rightleftharpoons \text{IV}$ eine Rolle spielt oder nicht. Es war zunächst schwierig, ein Solvolyse-Medium aufzufinden, welches genügend 5,6-Dibromcholestan auflöste, um bequeme Polarimeter-Ablesungen zu erlauben, und gleichzeitig Natriumacetat und Lithiumbromid zu lösen vermochte. Schliesslich erwies sich ein Gemisch von Chloroform und Eisessig als geeignet. In diesem Medium konnte die Solvolyse durch Titration des Natriumacetates mit einer Lösung von Perchlorsäure in Eisessig verfolgt werden.

¹⁾ *M. S. Kharasch, P. C. White & F. R. Mayo*, J. Org. Chem. **2**, 574 (1938).

²⁾ *M. S. Kharasch, J. V. Mansfield & F. R. Mayo*, Am. Soc. **59**, 1155 (1937).

³⁾ *P. D. Bartlett & H. J. Dauben*, Am. Soc. **62**, 1339 (1940).

Das höherschmelzende Dibromid (IV, X=H) ist gegen Solvolyse und Eliminierung viel widerstandsfähiger als das tieferschmelzende Isomere (I, X=H). So beträgt die Geschw.-Konstante erster Ordnung der Solvolyse in CHCl_3 -AcOH 1:1 in Gegenwart von 0,0467-m. Natriumacetat bei 40° ca. $1 \cdot 10^{-7} \text{ sec}^{-1}$ (Tab. III) und ist demnach um einen Faktor von über 10^2 kleiner als beim tieferschmelzenden Dibromid. Dies ruft die Beobachtung *Mauthner's*¹⁾ in Erinnerung, wonach das stabile Dibromid gegen alkoholisches KOH inert war, während das labile Isomere anfänglich (bevor die Mutarotation vorgeschritten war) angegriffen wurde. Infolge dieses Unterschiedes der Solvolysengeschwindigkeiten der beiden Dibromide findet Solvolyse nur solange statt, als noch tieferschmelzendes Dibromid isomerisiert, und hört praktisch auf, wenn es aufgebraucht ist. In diesem Zeitpunkt haben sich ca. 0,3 Äquivalente Säure entwickelt.

Tabelle VI.

Mutarotation-Solvolyse von 0,0471-m. $5\alpha,6\beta$ -Dibromcholestan bei $40,03^\circ$ in Chloroform-Eisessig (1:1) mit 0,04675-m. Natriumacetat.

Zeit Std.	α 1 dm- Rohr ^{a)}	cm ³ 0,04503- m. HClO_4 ^{b)}	Äquiva- lente HBr	$\frac{\ddot{\alpha} \text{quiv. HBr}}{\alpha_0 - \alpha / \alpha_0 - \alpha_\infty}$	Geschw.-Konstanten $10^5 \cdot k \text{ (sec}^{-1}\text{)}$	
					Polarimetr.	Solvolyse
0	179,06	5,20	0,0038	—	—	—
0,50	179,30	4,94	0,053	0,33	8,44	2,8
1,00	179,49	4,77	0,085	0,32	8,07	2,6
1,50	179,67	4,65	0,108	0,29	8,28	2,4
2,00	179,80	4,55	0,127	0,28	7,91	2,2
2,50	179,94	4,47	0,143	0,27	8,07	2,2
3,00	180,06	4,33	0,169	0,28	8,18	2,3
5,00	180,39	4,09	0,215	0,27	8,42	2,3
7,00	180,56	3,95	0,241	0,27	8,50	2,3
10,00	180,67	3,80	0,270	0,27	8,02	2,3
∞ (23 Std.)	180,76	3,67	0,295	0,29	—	—
			Mittel	0,29	8,21	2,4
				$\pm 0,017$	$\pm 0,18$	$\pm 0,2$

a) 179,02 vor dem Eintauchen im Thermostat.

b) 5,22 cm³ vor dem Eintauchen im Thermostat, pro 5 cm³ der Reaktionslösung.

In Tab. VI ist ein Beispiel einer solchen Solvolyse mit einer 0,0471-m.-Lösung von labilem $5,6$ -Dibromcholestan in CHCl_3 -AcOH 1:1, welche zudem 0,0467-m. in bezug auf Natriumacetat ist, angegeben. Die mittels Gleichung (2)

$$2,303 \log \frac{\alpha_0 - \alpha_\infty}{\alpha - \alpha_\infty} = k_\alpha t \quad (2)$$

berechnete polarimetrische Geschw.-Konstante ist, wie ersichtlich (Kolonne 6), sehr konstant und beträgt $(8,21 \pm 0,18) \cdot 10^{-5} \text{ sec}^{-1}$.

¹⁾ *J. Mauthner & W. Suida, M. 15, 85 (1894).*

Diese Konstante umfasst die Konstanten aller Prozesse, welche die Drehung ändern, nämlich a) Isomerisierung zum höherschmelzenden Dibromid und b) Übergang zu Solvolyse- und Eliminierungsprodukten. Die ausgezeichnete Konstanz der polarimetrischen Geschw.-Konstante unter diesen Bedingungen weist darauf hin, dass die Prozesse a) und b) erster Ordnung sind und in konstantem Verhältnis zueinander erfolgen.

Das Ausmass, in welchem 5,6-Dibromcholestan (I, X=H) in Solvolyse- oder Eliminierungsprodukte übergeführt wird, wurde durch Titration des verbleibenden Natriumacetates bestimmt und ist aus Tab. VI ersichtlich. Kolonne 5 gibt das Verhältnis der entwickelten Äquivalente HBr zum Wert $(\alpha_0 - \alpha)/(\alpha_0 - \alpha_\infty)$, dem Mass der erfolgten Drehungsänderung an. Wie ersichtlich ist, bleibt dieses Verhältnis im Laufe eines Versuches ziemlich konstant bei $0,29 \pm 0,17$. Multiplikation dieser Zahl mit der polarimetrischen Geschw.-Konstanten in irgendeinem Zeitpunkt ergibt eine Geschw.-Konstante für die Bildung von HBr. Diese ist in der letzten Kolonne von Tab. VI angegeben und beträgt im Durchschnitt $2,4 \cdot 10^{-5} \text{ sec}^{-1}$. Der gleiche Wert lässt sich angenähert aus der anfänglichen Verbrauchsgeschwindigkeit des Natriumacetates errechnen. In Wirklichkeit ist diese Geschw.-Konstante etwas grösser, als dem Prozess oder den Prozessen b) entspricht, weil auf jedes Mol Dibromcholestan, welches nicht zum höherschmelzenden Isomeren isomerisiert wird, etwas mehr als ein Äquivalent Säure gebildet wird. Dies geht aus der Zusammensetzung des Gemisches hervor, welches man bei der Aufarbeitung obigen Solvolyse-Versuches erhält. So wurden daraus 75–76% des höherschmelzenden Dibromides isoliert. Der Rest des Produktes enthielt mindestens 20% eines Diens, Smp. 81–82°, $[\alpha]_D = -60^\circ (\text{CHCl}_3)^1$, neben einem bromhaltigen Öl, welches nicht kristallisierte. Demnach werden auf jedes Mol 5,6-Dibromcholestan, welches der Isomerisierung entgeht, mindestens 1,2 Mol Bromwasserstoff entwickelt. Die Geschw.-Konstante für die unter b) angeführten Prozesse ist somit um einen Faktor von mindestens 1,2 kleiner als $2,4 \cdot 10^{-5} \text{ sec}^{-1}$.

Als das Natriumacetat im CHCl_3 –AcOH-Medium teilweise oder fast vollständig durch Lithiumbromid ersetzt wurde, trat keine Änderung der Mutarotation und Solvolyse des 5,6-Dibromcholestans ein. Die polarimetrische Geschw.-Konstante blieb fast unverändert, als statt 0,0467-m. Natriumacetatlösungen solche mit 0,0234-m. Natriumacetat und 0,0234-m. Lithiumbromid, resp. 0,00934-m. Natriumacetat und 0,0374-m. Lithiumbromid verwendet wurden (Tab. VII). In

¹⁾ Das Dien, dessen Untersuchung noch nicht abgeschlossen ist, könnte ein Gemisch der 3,5- und 4,6-Cholestadiene darstellen. Dies geht aus der spez. Drehung, dem UV.-Spektrum und dem Smp. hervor. Diese Konstanten stimmen weitgehend mit denen eines Diens überein, welches *J. C. Eck & E. W. Hollingsworth* (Am. Soc. **63**, 107 (1941)) durch Einwirkung von Silbernitrat auf hochschmelzendes Dibromid in Pyridin erhielten.

gleicher Weise blieb die Solvolysen-Geschw.-Konstante praktisch unverändert, wenn auch die Titration des Natriumacetates nicht mehr mit derselben Genauigkeit durchgeführt werden konnte. Diese Verhältnisse sind in Fig. 1 graphisch dargestellt, wo das Ausmass der Solvolyse gegen die Zeit aufgetragen ist. Wie ersichtlich ist, liegen in allen vier Fällen die Punkte innerhalb der Fehlergrenze auf einer Kurve.

Tabelle VII.

Solvolyse-Mutarotation von 0,0471-m. Dibromcholestan bei 40,03°.

Lösungsmittel	Zusätze	Geschw.-Konstanten k (sec^{-1})	
		Polarimetr.	Solvolyse
CHCl ₃ -AcOH 1:1	0,0467-m. NaOAc	$(8,21 \pm 0,18) \cdot 10^{-5}$	} $2,4 \cdot 10^{-5}$
CHCl ₃ -AcOH 1:1	0,0234-m. NaOAc 0,0234-m. LiBr	$(8,8 \pm 0,6) \cdot 10^{-5}$	
CHCl ₃ -AcOH 1:1	0,0374-m. LiBr 0,00934-m. NaOAc	$(8,59 \pm 0,08) \cdot 10^{-5}$	
CHCl ₃ -AcOH 1:1	0,0468-m. NaOAc	$(8,00 \pm 0,48) \cdot 10^{-5}$	
CHCl ₃ -C ₂ H ₅ OH 1:1		$(2,10 \pm 0,09) \cdot 10^{-4}$	ca. $5 \cdot 10^{-5}$

Ein Versuch mit 5,6-Dibromcholestan in CHCl₃-C₂H₅OH 1:1 wurde in ähnlicher Weise durchgeführt. Die polarimetrische Geschw.-Konstante bei 40,03° betrug $(2,10 \pm 0,09) \cdot 10^{-4}$, während die der Solvolyse $5 \cdot 10^{-5}$ betrug.

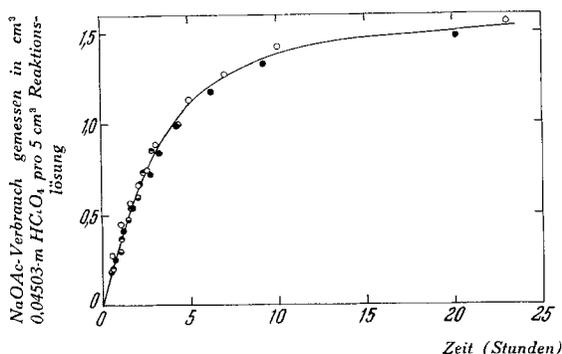


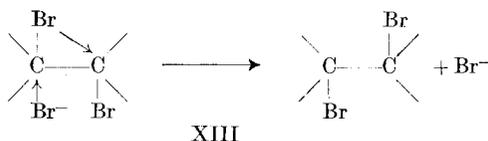
Fig. 1.

Zeitliches Ausmass der Bromwasserstoff-Entwicklung bei der Mutarotation-Solvolyse von 0,0471-m. Dibromcholestan in Chloroform-Eisessig 1:1 bei 40,03°.

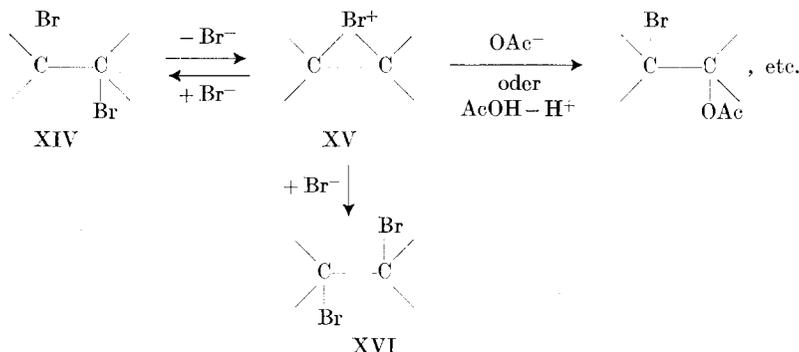
- 0,0467-m. NaOAc
- 0,0468-m. NaOAc
- ◐ 0,0374-m. LiBr; 0,00934-m. NaOAc
- ◑ 0,0234-m. LiBr; 0,0234-m. NaOAc

Da Änderungen der Bromidion-Konzentration keinen Einfluss auf Mutarotation und Solvolyse des 5,6-Dibromcholestans ausüben, können gewisse Mechanismen von vorne herein ausgeschlossen werden.

Zum Beispiel kommt damit ein $S_N 2'$ -Mechanismus¹⁾ XIII für die Isomerisierung nicht in Frage:



Die Tatsachen sprechen auch gegen einen Isomerisierungsmechanismus, bei welchem durch Dissoziation eines Bromidions aus dem Dibromid XIV ein Bromoniumion XV gebildet wird, welches entweder a) mit Bromidion das ursprüngliche Dibromid XIV zurückbildet; b) mit Bromidion das neue Dibromid XVI bildet; c) mit dem Lösungsmittel oder mit Acetation Solvolysen- und/oder Eliminierungsprodukte bildet. Auf dieser Basis würden Acetation und Essigsäure mit externem Bromidion um Einfangen des Bromoniumions XV konkurrieren. Je wirksamer diese Konkurrenz, um so mehr müsste Dibromid vom einfachen Isomerisierungsweg abgelenkt werden. HBr-liefernde Prozesse sollten damit an Bedeutung gewinnen, je höher die Acetation-Konzentration und je tiefer die Bromidion-Konzentration.

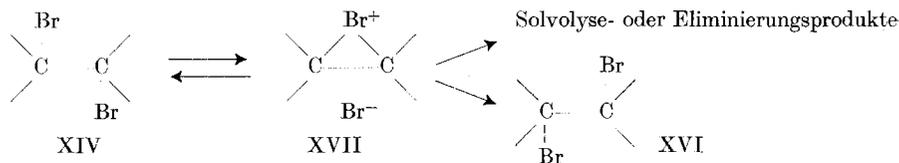


Nachdem nun in Gegenwart von 0,0467-m. Natriumacetat und ohne anfänglich zugesetztem Bromidion 0,29 Äquivalente HBr entwickelt werden, sollte diese HBr-Entwicklung nach Ersatz fast allen Natriumacetates durch Lithiumbromid fast vollständig ausbleiben. Ferner sollte im Laufe eines Versuches, wie er in Tab. VI beschrieben ist, die Solvolyse immer weniger zur Geltung kommen, je mehr Bromidion angehäuft wird. Kein derartiges Verhalten wurde beobachtet (Tab. VI und VII).

Die vorliegenden Resultate ergeben also, dass die Isomerisierung I \rightarrow IV unter den angewandten Bedingungen intern oder intramolekular verläuft, d. h. das Bromidion bleibt während der Isomerisierung mit dem Rest der Molekel im Zusammenhang und unterscheidet sich

¹⁾ Siehe R. Hepner, S. Winstein & W. Young, Am. Soc. 71, 115 (1949).

dadurch von externen Bromidionen des Mediums. Wie in den erwähnten Fällen gleichzeitiger Umlagerung und Solvolyse bei Allyl- und *Wagner-Meerwein*-Umlagerungen, stellt ein undissoziiertes Bromonium-Bromid-Ionenpaar wie XVII ein mögliches Zwischenprodukt dar.



In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass *Meerwein*¹⁾ vor langer Zeit die Vermutung ausgesprochen hat, dass es im allgemeinen bei Umsetzungen in Lösung nicht zur Ausbildung freier Ionen kommt und hat deshalb den Begriff der krypto-ionischen Reaktion eingeführt. Weiter hat *Hammitt*²⁾ auf die Notwendigkeit aufmerksam gemacht, zwischen Ionisation und Dissoziation zu unterscheiden, worauf schon stereochemische Ergebnisse bei Solvolysen und bei *Wagner-Meerwein*-Umlagerungen hinweisen. Die erwähnten Fälle interner Umlagerungen können zur Zeit als die besten experimentellen Nachweise solcher kryptoionischer Vorgänge betrachtet werden.

Obige Erklärung der Isomerisierung von 5,6-Dibromcholestan (I, X=H) scheint uns die einfachste zu sein, wenn auch weitere Untersuchungen abklären müssen, ob die Solvolyse mit der Isomerisierung durch ein gemeinsames Zwischenprodukt wie XVII zusammenhängt. In diesem Falle könnte sich letzteres entweder unter Bildung des ursprünglichen oder des umgelagerten Dibromids zusammenschliessen oder aber in getrennte Ionen dissoziieren, welche schliesslich zu Solvolysen- und Eliminierungsprodukten führen.

Die Abhängigkeit der Isomerisierungsgeschwindigkeit des 5,6-Dibromcholestans (I, X=H) vom Lösungsmittel ist in diesem Zusammenhang von Interesse. Unter Verwendung der in Tab. I und III angeführten Werte von k_1 ergeben sich folgende relative Geschw.-Konstanten k_1 , bei 40°, wobei der Wert für Heptan aus der Änderung der Geschwindigkeit in CCl_4 zwischen 40 und 75° berechnet wurde:

Dielektr. Konst.	1,9	2,200	2,247	32,3	4,47
	Heptan	CCl_4	C_6H_6	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$	CHCl_3
	1	2,7	5,3	28	86

Aus der polarimetrisch gemessenen Geschwindigkeit in CHCl_3 — CH_3COOH 1:1 und CHCl_3 — $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 1:1 ergeben sich gegenüber CHCl_3 folgende Geschwindigkeitszunahmen: CHCl_3 86; CHCl_3 — CH_3COOH 115; CHCl_3 — $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 284. Demnach wird die Geschwindig-

¹⁾ *H. Meerwein*, A. 455, 227 (1927), siehe ferner *B. Eistert*, *Chemismus und Konstitution* I, S. 23, Stuttgart 1948.

²⁾ *L. P. Hammett*, *Physical Organic Chemistry*, S. 171, 292, 319, New York 1940.

keit in CHCl_3 durch Verdünnen mit Äthanol nur verdreifacht. Messungen in den üblicheren, solvolysierenden Lösungsmitteln wären von Interesse, sind aber wegen der zu geringen Löslichkeit des Dibromids undurchführbar. Für Dibromcholesterin (I, $\text{X}=\text{OH}$) ergab eine rohe Messung in 80-proz. Dioxan bei 40° die ca. siebenfache Geschwindigkeit gegenüber CHCl_3 . Wie aus den obigen Aufstellungen, in denen zum Teil auch die Dielektrizitätskonstanten angegeben sind, hervorgeht, folgen die Isomerisierungsgeschwindigkeiten dem Gang der Dielektrizitätskonstanten nur sehr ungenau. So ist beispielsweise die Geschwindigkeit in Nitrobenzol (DK 32,3) ca. dreimal langsamer als in CHCl_3 (DK 4,47). Dielektrizitätskonstanten werden gelegentlich zur Korrelation von Isomerisierungsgeschwindigkeiten mit Lösungsmittleinflüssen herangezogen¹). Infolge spezifischer Lösungsmittelleffekte ist diese Korrelation aber oft mangelhaft.

Die Isomerisierungsgeschwindigkeiten nehmen mit der Abnahme des Ionisierungsvermögens des Lösungsmittels relativ langsam ab, und die merkliche Geschwindigkeit in einem Lösungsmittel von so geringem Ionisierungsvermögen wie Heptan ist eher erstaunlich. Ferner lagen keine Anzeichen vor, dass die Isomerisierung durch Spuren polarer Verunreinigungen katalysiert wird, wenn auch hier weitere Versuche am Platze wären. Im grossen ganzen ist es unwahrscheinlich, dass die Isomerisierung in Heptan über ein Zwischenprodukt mit beträchtlicher Ladungsverschiebung verläuft. Die Tatsachen werden am besten erklärt, wenn angenommen wird, dass sich die Natur des Zwischenproduktes XVII mit fallendem Ionisierungsvermögen des Lösungsmittels allmählich ändert.

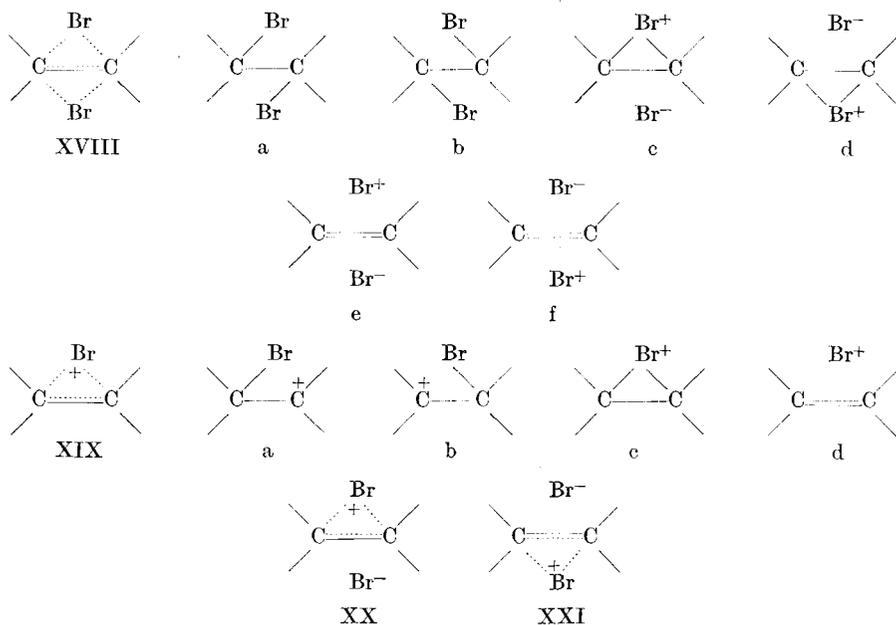
Wie schon im Falle der Ionenpaar-Zwischenprodukte VI und IX hervorgehoben wurde, dürfte der Bindung zwischen Anion und Kation beträchtlicher kovalenter Charakter zukommen. Dieser dürfte in dem Masse zunehmen, wie das Ionisierungsvermögen des Lösungsmittels abnimmt. Beim vorliegenden Bromonium-Bromid-Ionenpaar würden durch fortschreitende Abnahme des ionischen Charakters die beiden Bromatome gleichwertiger werden, bis ein durch XVIII ausgedrückter Zustand erreicht wird. Das Symbol XVIII soll die durch Formelbilder XVIII a–f ausgedrückten Valenzbindungs-Strukturen zusammenfassen. Es basiert auf der Verwendung des Symbols XIX zur Darstellung des Olefin-bromoniumions²), das die Valenzbindungs-Strukturen XIX a–d zusammenfasst. XVIII soll einen Zustand beschreiben, der zwischen den extremen Formen XX und XXI liegt.

Ausgedehntere Untersuchungen über die Änderung der Mutarotationsgeschwindigkeit mit der Struktur liegen noch nicht vor.

¹) Z. B. H. Meerwein & K. von Emster, B. **55**, 2500 (1922).

²) S. Winstein & H. J. Lucas, Am. Soc. **61**, 1576, 2845 (1939); S. Winstein & L. L. Ingraham (im Druck).

Immerhin lassen sich bei verschiedenen substituierten 5,6-Dibromcholestanen die folgenden relativen Geschw.-Konstanten, k_1 , in CHCl_3 bei 40° angeben (diese sind Tab. III entnommen, wobei für die 3β -Benzoyloxy-Verbindung eine Korrektur für 40° vorgenommen wurde): $3\beta\text{-OOCOC}_6\text{H}_5$: 1; $3\beta\text{-OH}$: 3,5; 3-H : 13.

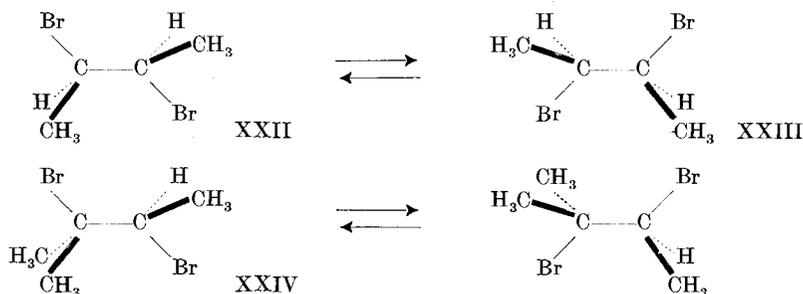


Demnach wird k_1 durch einen β -Substituenten in 3 erniedrigt. Ein solcher Substituent wird die Mutarotationsgeschwindigkeit dadurch beeinflussen, dass er die Bildungsgeschwindigkeit eines Zwischenproduktes, wie XVII, verändert und auch die Art und Weise bestimmt, wie sich dieses weiter umwandelt, sei es unter Rückbildung des Ausgangsbromides XIV oder des isomerisierten Dibromides XVI. Eine detailliertere Analyse in diesem Sinne ist noch nicht möglich.

An welche strukturellen Voraussetzungen eine merkliche Mutarotationsgeschwindigkeit in inerten Lösungsmitteln, wie beim 5,6-Dibromcholestan, geknüpft ist, bleibt noch unklar. Es scheint jedoch, dass die Geschwindigkeit nur dann messbar wird, wenn mindestens eines der Bromatome tertiär ist. Während z. B. 4,5-Dibromcholestan in CHCl_3 mutarotiert, trifft dies für 2,3-Dibromcholestan nicht mehr zu¹⁾. Ferner zeigte eine Probe von optisch aktivem 2,3-Dibrombutan, $[\alpha]_D = -2,43^\circ$ (1 dm), welches in einer verschlossenen Ampulle aufbewahrt worden war, nach neun Jahren ein $[\alpha]_D = -2,17^\circ$ (1 dm), was eine sehr geringe Abnahme bedeutet. Somit ist der der Mutarotation

¹⁾ J. Mauthner, M. 30, 645 (1909); 28, 1119 (1907).

analoge Racemisierungsprozess $\text{XXII} \rightleftharpoons \text{XXIII}$ (wobei die Verbindung selbst als Lösungsmittel mit einer dielektr. Konstante von ca. 6¹⁾ fungiert) um einen Faktor von mindestens 10⁴ oder 10⁵ langsamer.



Ob in einem einfacheren System, wie Trimethyl-äthylendibromid (XXIV), vergleichbare Mutarotationsgeschwindigkeiten auftreten, bleibt noch abzuklären.

Beim Übergang von Dibromid zu Bromochlorid oder Dichlorid würde man eine Geschwindigkeitsabnahme erwarten, weil Chlor im Vergleich zu Bromid schwerer ionisiert und dem Brom auch in seiner Fähigkeit, als Nachbargruppe mitzuwirken, nachsteht. So soll 3- β -Benzoyloxy-5- α -brom-6- β -chlor-cholestan keine Mutarotation aufweisen²⁾, was auch für 3- β -Acetoxy-5- α , 6- β -dichlor-cholestan unter gewöhnlichen Bedingungen gilt. Unter drastischen Bedingungen (in der Schmelze bei 200⁰) soll jedoch Mutarotation beobachtet worden sein³⁾.

Experimenteller Teil.

Schmelzpunkte wurden in Kapillarröhrchen bestimmt und sind korrigiert.

Lösungsmittel: Es wurden reinste Handelsprodukte verwendet. Diese wurden getrocknet und destilliert; davon wurde eine konstant siedende Mittelfraktion verwendet. Chloroform wurde unmittelbar vor einem Versuch durch wiederholte Extraktion mit konz. CaCl_2 -Lösung von Äthanol befreit, über festem CaCl_2 getrocknet und über P_2O_5 destilliert. Handels-abs. Alkohol wurde durch Destillation über Calcium weiter getrocknet. Eisessig wurde während einer Std. über Triacetylborat unter Rückfluss gekocht und dann abdestilliert. Handels-Dioxan wurde nach Hess & Frahm⁴⁾ gereinigt und vor Gebrauch über Natrium destilliert.

Gemischte Lösungsmittel: Eisessig-Chloroform 1:1 wurde bereitet, indem die für den Versuch erforderlichen Salze in 50 cm³ trockenem Eisessig aufgelöst wurden. Dann wurde mit Chloroform, welches die benötigte Menge des Dibromsteroids enthielt, auf 100 cm³ aufgefüllt.

Äthanol-Chloroform 1:1 wurde durch Mischen gleicher Volumina der beiden Lösungsmittel bereitet.

80-proz. Dioxan wurde durch Mischen von 80 Volumenteil Dioxan und 20 Volumenteil Wasser hergestellt.

¹⁾ S. Winstein & R. E. Wood, Am. Soc. **62**, 548 (1940).

²⁾ D. H. R. Barton, E. Miller & H. T. Young, Soc. **1951**, 2598.

³⁾ G. Fodor, Hung. Acta Chim. **1**, No. 2, 1 (1947), Chem. Abstr. **44**, 4018 (1950).

⁴⁾ B. **71**, 2627 (1938).

5 α ,6 β -Dibromcholestan (I, X = H) wurde aus 5-Cholesten¹⁾ hergestellt. Zu einer Lösung von 14,33 g 5-Cholesten in 30 cm³ Chloroform wurde unter Kühlung mit Eiswasser eine Lösung von 6,2 g Brom in 25 cm³ Chloroform innert 3 Min. zugetropft. Die nun etwas gelb gefärbte Lösung wurde mit dem gleichen Volumen Äthanol versetzt, wobei sich 16,3 g des Dibromides, Smp. 105—108° (Zers.), ausschieden. Diese Kristalle wurden in wenig Chloroform gelöst und langsam Essigester zugesetzt bis Kristallisation einsetzte. Smp. 109,5° (Zers.). $[\alpha]_D = -40,3^{\circ}$ (c = 3,03, Chloroform); $-45,5^{\circ}$ (c = 2,00, Nitrobenzol); -45° (c = 2,0412, Tetrachlorkohlenstoff); $-54,0^{\circ}$ (c = 2,00, Benzol); -33° (c = 2,00, Heptan).

Gelegentlich kristallisierte eine dimorphe Form, Smp. 95—96°, mit gleichem Drehvermögen aus. Animpfen einer Lösung dieser Form mit der höherschmelzenden Form lieferte die letztere, Smp. 109,5°.

5 β ,6 α -Dibromcholestan (IV, X = H) wurde nach Barton & Miller²⁾ bereitet. Smp. 144—145° (Zers.). $[\alpha]_D = 48,9^{\circ}$ (c = 3,066, Chloroform); 53,0° (c = 2,00, Tetrachlorkohlenstoff); 56,0° (c = 2,00, Benzol); 47,0° (c = 2,00, Heptan); 55,7° (c = 2,00, Nitrobenzol).

5 α ,6 β -Dibromcholesterin (I, X = OH) wurde durch Bromierung von Cholesterin in Chloroform hergestellt. Die Reinigung erfolgte durch Auflösen in Chloroform bei Zimmertemperatur und Fällen mit Äthanol. Smp. 112—114°, $[\alpha]_D = -46^{\circ}$ (c = 2,2396, Chloroform).

5 β ,6 α -Dibromcholesterin (IV, X = OH) wurde nach Barton & Miller²⁾ bereitet. Zers. oberhalb 140°, $[\alpha]_D = 49,5^{\circ}$ (c = 2,341, Chloroform).

Mutarotations-Messungen. Es wurde eine Lösung des Dibromides im gewünschten Lösungsmittel bereitet und je ca. 4 cm³ in Ampullen aus Pyrexglas eingeschmolzen. Diese wurden in einen Thermostaten eingetaucht und die erste Probe nach einer Anwärzeit von 4 Min. entnommen. Nach dem Abkühlen der Ampullen unter fließendem Leitungswasser wurde damit ein 1 dm-Polarimeterrohr von ca. 3 cm³ Fassungsvermögen gefüllt.

Mutarotation und Solvolyse von 5 α ,6 β -Dibromcholestan in Eisessig-Chloroform 1:1. 2,50 g Dibromid wurden in 50 cm³ Eisessig, 0,0934-m., in bezug auf Natriumacetat, gelöst und die Lösung auf 100 cm³ mit Chloroform aufgefüllt. Die Lösung war dann 0,0471-m. in bezug auf Dibromid und 0,0467-m. in bezug auf Natriumacetat. In Ampullen eingeschmolzene Proben dieser Lösung wurden in einen Thermostaten bei 40,03° \pm 0,05° eingetaucht. Die erste Probe wurde nach 4 Min. entnommen. Neben der Mutarotation wurde die Solvolyse durch Titration von 5 cm³-Aliquoten mit 0,04503-m Perchlorsäure in Eisessig und mit Bromphenolblau als Indikator³⁾ verfolgt.

Isolierung der Solvolysenprodukte aus 5 α ,6 β -Dibromcholestan in Eisessig-Chloroform 1:1. 2,5 g Dibromid wurden in 50 cm³ Eisessig, welcher 0,0934-m. war in bezug auf Natriumacetat, gelöst; die Lösung wurde mit Chloroform auf 100 cm³ aufgefüllt. Das gut verschlossene Gefäß wurde im Thermostaten 8 Std. bei 40,03° \pm 0,05° gehalten. Der Inhalt wurde mit Eiswasser versetzt, die Chlorformschicht abgetrennt, diese dreimal mit Wasser gewaschen und die Wasserextrakte wiederum mit frischem Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden über Natriumsulfat getrocknet und bei 35° unter vermindertem Druck eingedampft.

Der teilweise kristalline Rückstand wurde in wenig Äther gelöst und mit Aceton bis zur beginnenden Trübung versetzt. Beim Stehen kristallisierten 1,43 g 5 β ,6 α -Dibromcholestan, Smp. 144—145°, aus. Nach Einengen der Mutterlauge fielen weitere 0,48 g, Smp. 138—142°, derselben Verbindung aus, total somit 1,91 g (76%). Ein zweiter analoger Versuch lieferte 75% 5 β ,6 α -Dibromcholestan.

¹⁾ J. Mauthner & W. Suida, M. 15, 85 (1894).

²⁾ D. H. R. Barton & E. Miller, Am. Soc. 72, 1066 (1950).

³⁾ S. Winstein, E. Grunwald & L. L. Ingraham, Am. Soc. 70, 821 (1948).

Die Mutterlauge wurde unter vermindertem Druck bei 35° zur Trockne verdampft. Der Rückstand, 0,54 g, wurde in 20 cm³ Petroläther (Sdp. 65°) gelöst und an einer Säule von 16 g alkalifreiem Al₂O₃ (3 Min. bei 195° aktiviert), welche mit demselben Lösungsmittel bereitet worden war, chromatographiert. Es wurde mit je 20 cm³ Petroläther eluiert, wobei die ersten beiden Fraktionen 0,123 g Kristalle lieferten. Weitere Fraktionen mit Petroläther und Benzol lieferten nur öliges, bromhaltiges Material, welches nicht kristallisierte.

Obige 0,123 g wurden aus Aceton kristallisiert. Das in prismatischen Nadeln kristallisierende Dien schmolz bei 81–82°.

C₂₇H₄₄ Ber. C 87,97 H 12,03% Gef. C 87,99 H 11,96%
 $[\alpha]_D = -60^\circ$, $c = 2,02$ in Chloroform

UV.-Spektrum: λ_{\max} } 236,5 m μ , log ϵ 4,33
 } 230,5 m μ , log ϵ 4,30

Die Eigenschaften dieses Diens stimmten überein mit einem nach *J. C. Eck & E. W. Hollingsworth*¹⁾ bereiteten Präparat. Ein Mischschmelzpunkt zeigte keine Depression.

SUMMARY.

The mutarotation of 5 α ,6 β -dibromocholestane in a series of solvents and that of cholesterol dibromide in chloroform has been studied polarimetrically. The rate of mutarotation is quite insensitive to the addition of hydrogen bromide, benzoyl peroxide or catechol, the kinetics being well formulated by reversible first order reactions.

In the isomerisation of 5 α ,6 β -dibromocholestane to the 5 β ,6 α -isomer the equilibrium is very far displaced toward the latter compound. However, the equilibrium constant is very substantially smaller with the 3 β -hydroxy and 3 β -benzoxy derivatives. Conformational analysis discloses that the 3 β -substituent is inhibitory to the conversion of 5 α ,6 β -dibromide to the 5 β ,6 α -isomer because, in the process, the 3 β -substituent changes from the preferred equatorial conformation to the less stable polar one. This change is especially inhibitory because the C-5 bromine atom occupies a polar conformation with respect to the steroid nucleus.

In solvents such as CHCl₃–AcOH, where isomerization of 5 α ,6 β -dibromide competes with solvolysis and elimination reactions, isomerization is still predominant and the extent to which dibromide is consumed by solvolysis and elimination is completely insensitive to the concentration of added acetate ion and bromide ion at constant ionic strength. Therefore, mutarotation does not involve dissociation of the steroid dibromide to bromonium ion and bromide ion, followed by return of external bromide ion. The important mode of isomerization is therefore a so-called internal one.

The relative rates of isomerisation of 5 α ,6 β -dibromocholestane to the 5 β ,6 α -isomer (including solvolysis-elimination in the reactive solvents) in various solvents at 40° are: heptane, 1 < CCl₄, 2,7 < C₆H₆, 5,3 < C₆H₅NO₂, 28 < CHCl₃, 86 < CHCl₃–AcOH(1:1), 115

¹⁾ Am. Soc. **63**, 107 (1941).

< CHCl_3 — $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (1:1), 284. As is typical in such cases, these rates follow the respective dielectric constants only imperfectly. For the best ionizing solvents, the isomerization of $5\alpha, 6\beta$ -dibromide is formulated with the aid of a bromonium bromide ion-pair which returns to the covalent condition ("internal return").

It is considered probable that the nature of the intermediate changes gradually as the ionizing power of the solvent decreases until, in the poorest ionizing solvents, an intermediate or transition state is involved with negligible charge separation, both bromine atoms then being essentially equivalent.

Department of Chemistry,
University of California, Los Angeles.

100. Halbautomatische, mikro-gasvolumetrische Schnellbestimmung des Stickstoffes in organischen Verbindungen

von **Heinrich Gysel**.

(28. II. 52.)

Im Jahre 1939 beschrieben wir eine Modifikation der Stickstoff-Bestimmung¹⁾ die bei Serienanalysen eine bemerkenswerte Kontinuität der Verbrennungs-Tätigkeit ermöglichte und deren Vorteile in der Leistungsfähigkeit und Genauigkeit lagen. Eine der wesentlichsten Neuerungen der elektrisch geheizten Stickstoff-Bestimmungs-Apparatur bildete die Umkehrspül-Vorrichtung, die die grossen Zeitverluste für das Anheizen und Abkühlen der Verbrennungsapparatur für jede einzelne Analyse ausmerzte. Durch das Verbrennen der Analysesubstanzen in Porzellanschiffchen unter Zugabe von Oxydationsmitteln wurde es möglich, auf die bis dahin verwendete *Pregl'sche* „bewegliche Rohrfüllung“ im Verbrennungsrohr zu verzichten und damit auch deren wesentliche Nachteile auszuschalten. Dass nun während des Analysenganges keine Luft mehr in die Verbrennungs-Apparatur gelangen konnte, was früher wegen der „beweglichen“ Rohrfüllung der Fall war, wirkte sich auch günstig auf die Genauigkeit der Resultate aus. Bei den aufeinanderfolgenden Serienanalysen musste das Verbrennungsrohr auch nicht mehr nach der Abkühlung vor jeder neuen Analyse abmontiert werden, um die Substanz mit der beweglichen Füllung ins Rohr bringen zu können. Unsere Erfahrungen während der jahrelangen Benützung dieser Methode waren

¹⁾ *H. Gysel*, *Helv.* **22**, 1088 (1939).