

Über die Bromwasserstoffabspaltung aus Dibromcyclohexanon mit Pyridin.

Von

F. Galinovsky, Christa Schoen und R. Weiser.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 22. Juni 1948. Vorgelegt in der Sitzung am 24. Juni 1948.)

Zur Einführung von Doppelbindungen in cyclische Ketone, z. B. in Ketone der Sterin- und Androstanreihe, werden häufig an die der Keto-
gruppe benachbarten C-Atome Bromatome eingeführt, worauf dann
Bromwasserstoff abgespalten wird. Vielfach wurde zur HBr-Abspaltung
Pyridin verwendet, wobei öfters aber, z. B. beim 2-Bromcholestanon¹
und 2,4-Dibromcholestanon,² unbefriedigende Ausbeuten an ungesättigter
Verbindung erhalten wurden, da man als Hauptprodukt ein schwer-
lösliches, hochschmelzendes Additionsprodukt des bromierten Ketons an
Pyridin erhielt, das sich unter den Reaktionsbedingungen nicht mehr
zum ungesättigten Produkt und Pyridinhydrobromid umsetzte. Eine
Zersetzung trat erst bei höherer Temperatur ein und war häufig mit
einer Umlagerung des ungesättigten Steroidketons³ verbunden.

Solche Anlagerungsverbindungen aus Pyridin und Bromketonen, wie
sie schon früher dargestellt wurden und deren Umsetzungen z. B.
*F. Kröhnke*⁴ in einigen Arbeiten näher untersucht hat, wurden bisher
allgemein als Pyridiniumverbindungen mit quartärem Stickstoff formu-
liert. Bei den Additionsverbindungen aus bromierten Steroidketonen
und Pyridin sind aber Zweifel an dieser Formulierung aufgekommen.

¹ *A. Butenandt* und *A. Wolff*, Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 2091 (1935). —
L. Ruzicka, *Pl. A. Plattner* und *R. Aeschbacher*, Helv. chim. Acta **21**, 866
(1938).

² *E. Schwenk* und *B. Whitman*, J. Amer. chem. Soc. **59**, 949 (1937). —
H. H. Inhoffen und *Huang-Minlon*, Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 1720 (1938).

³ *L. Ruzicka*, *Pl. A. Plattner* und *R. Aeschbacher*, Helv. chim. Acta **21**,
866 (1938).

⁴ Unter anderem Ber. dtsch. chem. Ges. **66**, 604, 1386 (1933); **70**, 864
(1937).

Versuche von *Butenandt* und Mitarbeitern⁵ zeigten nämlich, daß bei der Verwendung von Kollidin zur HBr-Abspaltung in den Fällen, wo mit Pyridin hauptsächlich Anlagerungsverbindungen entstehen, weitaus bessere Ausbeuten an ungesättigter Verbindung erzielt werden und die Bildung von Anlagerungsverbindungen unterbleibt. *H. H. Inhoffen* erklärte diese Erscheinung auf Grund weiterer Versuche⁶ durch die Annahme, daß die Bindung des Pyridins in den Anlagerungsprodukten nicht am Stickstoffatom, sondern am paraständigen Kohlenstoffatom erfolge. Bei Verwendung von Kollidin wäre dann die Bildung einer derartigen Anlagerungsverbindung infolge Besetzung der Parastellung durch eine Methylgruppe unmöglich. Dieser Vorstellung entspricht auch die Tatsache, daß bei Verwendung von 2,4-Dimethylpyridin zur HBr-Abspaltung gute Ausbeuten an ungesättigter Verbindung erhalten wurden, während 2,6-Dimethylpyridin schlechte ergab, wobei in letzterem Falle dafür wieder die Anlagerungsverbindung erhalten wurde.

In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen fand auch *F. Galinovsky*⁷ bei Versuchen zur HBr-Abspaltung aus 2,6-Dibromcyclohexanon mit Kollidin weitaus bessere Ausbeuten an Phenol als mit Pyridin, wobei bei Verwendung von Pyridin auch die Bildung einer kristallisierten, in Alkohol schwer löslichen Anlagerungsverbindung beobachtet wurde. Es war nun von Interesse, an diesem einfachen Beispiel die HBr-Abspaltung mit Pyridin genau zu untersuchen und die Konstitution des Additionsproduktes festzustellen.

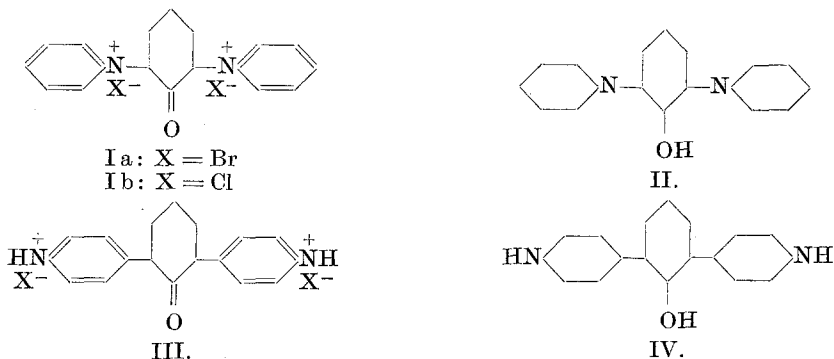
Beim Erhitzen von 2,6-Dibromcyclohexanon mit Pyridin schied sich als hauptsächliches Reaktionsprodukt eine in Alkohol schwer lösliche und dadurch leicht vom alkohollöslichen Pyridinhydrobromid, das entsprechend dem gebildeten Phenol in geringer Menge erhalten wurde, zu trennende hochschmelzende Verbindung ab. Nach der Analyse und den Reaktionen stellte sie größtenteils ein Pyridiniumbromid vor, das durch Anlagerung von 1 Mol Dibromcyclohexanon an 2 Mole Pyridin entstanden war. Um leichter zu analysenreinen Verbindungen zu kommen, wurde das Bromid zum ausgezeichnet kristallisierenden Dipikrat umgesetzt, das durch Umlösen aus Wasser rein erhalten wurde. Das Pikrat wurde nun mit Salzsäure zersetzt und nach Entfernung der Pikrinsäure das Pyridiniumchlorid gewonnen und durch Umlösen aus Alkohol völlig rein erhalten. Es zeigte wie das Bromid salzartigen Charakter und hatte nach der Analyse die Formel $C_{16}H_{18}ON_2Cl_2$, enthielt also zwei Pyridinringe im Molekül. Diese Anlagerungsverbindung konnte nun die Kon-

⁵ *A. Butenandt, L. Mamoli, H. Dannenberg, L. W. Masch und J. Paland*, Ber. dtsh. chem. Ges. **72**, 1617 (1939).

⁶ *H. H. Inhoffen, G. Zühlsdorf und Huang-Minlon*, Ber. dtsh. chem. Ges. **73**, 451 (1940). — *H. H. Inhoffen*, Angew. Chem. A **59**, 207 (1947).

⁷ Ber. dtsh. chem. Ges. **76**, 230 (1943).

stitution eines normalen Additionsproduktes mit quartärem Stickstoff (Ib) besitzen, bzw. war auch eine Formel mit paraständig zu den N-Atomen an den Cyclohexanring gebundenen Pyridinringen (III) gemäß den Vorstellungen *Inhoffens* über die Struktur analoger Verbindungen der Steroidreihe in Betracht zu ziehen.



Beim Versetzen einer wäßrigen Lösung des Pyridiniumchlorids bzw. -bromids mit Lauge trat eine intensive orangegelbe Färbung auf, die beim Ansäuern wieder verschwand. Auch bei längerer Extraktion mit Äther ging aus der alkalischen Lösung nichts in das organische Lösungsmittel. Diese Beobachtung läßt noch keine Entscheidung zwischen den Formeln I und III für die Anlagerungsverbindung zu. Nach Formel I wäre aus der quartären Base, die noch eine enolisierbare Ketogruppe besitzt, unter Wasserabspaltung die Bildung eines gefärbten Enolbetains möglich, wie sie unter anderem *F. Kröhnke*⁸ aus Anlagerungsverbindungen von Pyridin und Bromketonen erhalten hat. Auch nach Formel III wäre die Bildung einer solchen Verbindung nicht auszuschließen.

Eine Entscheidung der Frage der Konstitution war aber durch Hydrierung der Pyridinringe möglich. Bei der Hydrierung des Pyridiniumchlorids mit Platinoxid als Katalysator wurde die für die Hydrierung der beiden Pyridinringe und für die Reduktion der Ketogruppe zum Hydroxyl erforderliche Wasserstoffmenge aufgenommen. Aus der alkalischen Lösung ließ sich jetzt mit Äther eine Base extrahieren, die nach der *Zerewitinoff*-Bestimmung ein aktives H-Atom besitzt. Schon dieses Resultat beweist für die hydrierte Verbindung das Vorliegen der Formel II mit 2 tertiären N-Atomen und damit für das Pyridiniumchlorid Formel Ib. Nach Formel IV müßte das Hydrierungsprodukt 2 sekundäre N-Atome, also insgesamt 3 aktive H-Atome enthalten. Weiters wurde die tertiäre Base mit der berechneten Menge Jodmethyl in das Jod-

⁸ Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 1177 (1935); weitere Literatur dazu: *B. Eistert*, Tautomerie und Mesomerie, S. 141—144. Stuttgart: Verlag Enke. 1938.

methylyat übergeführt. Nach der Analyse lag das Dijodmethylyat der Verbindung II vor, mit methylalkohol. Kalilauge erlitt es keine Veränderung, was beim Vorliegen eines Jodhydrats der Fall wäre. Schließlich wurde noch der thermische Zerfall des Additionsproduktes näher untersucht. Beim Erhitzen des Pyridiniumbromids über 200° trat Zersetzung ein, wobei in sehr guter Ausbeute Phenol sowie die berechnete Menge Pyridinhydrobromid erhalten wurden.

Alle diese Ergebnisse zeigen eindeutig, daß dem Additionsprodukt aus 2,6-Dibromcyclohexanon und Pyridin die Formel Ia zukommt, daß es also die N-Atome der beiden Pyridinringe direkt an den Cyclohexanring gebunden enthält. Um die Verschiedenheit der Reaktion des Dibromcyclohexanons mit Pyridin und Kollidin einer Erklärung näherzubringen, wurden noch einige weitere Versuche durchgeführt. So zeigte ein orientierender Versuch zur HBr-Abspaltung aus Dibromcyclohexanon mit Pyridin in Xylol, daß hier weit mehr Phenol und in weit geringerer Menge das Additionsprodukt gebildet wird als mit Pyridin allein. Daß die Parastellung der Seitenkette im Pyridinderivat für die HBr-Abspaltung nicht ausschlaggebend ist, ließ sich dadurch zeigen, daß wir statt Kollidin 2-Methyl-5-äthylpyridin zur HBr-Abspaltung aus Dibromcyclohexanon verwendeten. Wir erhielten dabei Phenol in ebenso guter Ausbeute wie mit Kollidin,⁷ aber keine Anlagerungsverbindung wie mit Pyridin.

Eine Erklärung für die verschiedene Reaktionsweise von Pyridin einerseits, Kollidin und 2-Methyl-5-äthylpyridin andererseits glauben wir auf Grund unserer Versuche darin zu sehen, daß für die Bevorzugung der HBr-Abspaltung oder der Additionsreaktion das Verhältnis der Geschwindigkeiten dieser Reaktionen bei der Einwirkung der verschiedenen tertiären Basen auf 2,6-Dibromcyclohexanon maßgeblich ist. Die Anlagerungsgeschwindigkeit ein und derselben organischen Halogenverbindung an verschiedene tertiäre Amine ist ja weitgehend abhängig von deren Basizität und Konstitution. Die bevorzugte Bildung des Phenols bei der Einwirkung von Kollidin und 2-Methyl-5-äthylpyridin auf 2,6-Dibromcyclohexanon erklärt sich dann so, daß die Additionsreaktion infolge ihrer geringeren Geschwindigkeit gegenüber der Abspaltungsreaktion, von der man auf Grund der bisherigen Versuche nicht annehmen kann, daß sie über das Additionsprodukt verläuft, in den Hintergrund tritt.

Experimenteller Teil.

Umsetzung von 2,6-Dibromcyclohexanon mit Pyridin.

7,5 g kristallisiertes 2,6-Dibromcyclohexanon⁹ wurden mit 15 ccm reinstem Pyridin am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Schon nach

⁹ O. Wallach, Liebigs Ann. Chem. **414**, 310 (1917); **437**, 173 (1924). — S. auch F. Galinovsky, Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 231 (1943).

kurzer Zeit färbte sich die Lösung dunkel und es trat eine Trennung in zwei Schichten ein. Nach 10 Min. begann die untere, tiefbraun gefärbte Schicht zu kristallisieren. Die Hauptmasse war nach 30 Min. durchkristallisiert, worauf das Erhitzen beendet wurde. Das kristallisierte Reaktionsprodukt wurde zur Entfernung des gebildeten Phenols und des überschüssigen Pyridins mehrmals mit Äther digeriert. Die zurückbleibende, schließlich abgesaugte und mit Äther gewaschene Kristallmasse wog 11,3 g. Der Ätherlösung wurde mit 2 n-HCl das Pyridin entzogen und die salzsaure Lösung wieder mit Äther ausgeschüttelt. Der Rückstand der vereinigten Ätherlösungen wurde bei 10 Torr destilliert, wobei das Phenol bei 100° Luftbadtemp. überging. Die Ausbeute an Phenol betrug ohne weitere Reinigung 0,5 g (18% d. Th.). Das Additionsprodukt aus Dibromcyclohexanon und Pyridin wurde durch Umlösen aus 95%igem Äthylalkohol vom Pyridinhydrobromid befreit. Nach zweimaligem Umlösen wurden 7,5 g der in Alkohol schwer, in Wasser leicht löslichen Verbindung erhalten, die bei 242° u. Zers. schmolz. Durch weiteres Umlösen konnte der Zersp. noch etwas erhöht werden. Da aber die Brombestimmungen wohl auf ein Dipyridiniumdibromid passende, aber etwas zu tiefe Werte ergaben, wurde auf ein weiteres Umkristallisieren verzichtet und die Hauptmenge der quartären Verbindung über das Pikrat gereinigt.

Pikrat des Pyridiniumbromids (Ia). 5 g Bromid wurden in Wasser gelöst und mit einer wäßrigen Pikrinsäurelösung versetzt, bis ein weiterer Zusatz von Pikrinsäure keine Fällung mehr ergab. Das kristallisierte Pikrat wurde zweimal aus viel Wasser umgelöst und schmolz dann bei 229 bis 230° u. Zers. Die Ausbeute betrug 6,8 g. Nach der Analyse war die Verbindung ein Dipikrat.

$C_{23}H_{24}O_{15}N_8$. Ber. N 15,73. Gef. N 15,92.

6,5 g Pikrat wurden fein gepulvert mit 10 ccm 10%iger Salzsäure versetzt und oftmals bis zur Entfernung der Hauptmenge der Pikrinsäure mit Äther durchgeschüttelt, dann noch zur völligen Entfernung der Pikrinsäure im Extraktor mit Äther extrahiert. Die wäßrige salzsaure Lösung wurde im Vak. eingedampft und der zum größten Teil kristallisierte Rückstand aus Äthylalkohol umgelöst. Nach zweimaligem Umlösen lag der Schmp. des reinweißen Pyridiniumchlorids bei 216 bis 217° (u. Zers.). Der Zersetzungspunkt des Chlorids ist ebenso wie der des Bromids stark von der Geschwindigkeit des Erhitzens abhängig.

Zur Analyse wurde die Substanz über P_2O_5 1 Stunde im Vak. getrocknet.

$C_{16}H_{18}ON_2Cl_2$. Ber. C 59,09, H 5,57, Cl 21,80, N 8,68.

Gef. C 59,06, H 5,66, Cl 21,82, N 8,56.

Katalytische Hydrierung des Pyridiniumchlorids (Ib). 2,49 g der Verbindung wurden mit 0,6 g Platinoxid als Katalysator in 40 ccm

n/10-HCl hydriert. In 10 Stunden wurden bei 10° und 750 Torr 1230 ccm Wasserstoff aufgenommen, während sich für die Absättigung von 6 Doppelbindungen und die Reduktion der Ketogruppe zum Alkohol 1252 ccm (7 Mole H₂) berechnen lassen. Nun wurde vom Katalysator abfiltriert und mit KOH stark alkalisch gemacht. Die trübe Lösung wurde mit Äther erschöpfend ausgezogen. Nach dem Abdampfen des Äthers wurde der ölige Rückstand bei 0,1 Torr destilliert, wobei er bei 130 bis 140° Luftbadtemp. als farblose Flüssigkeit übergeng. 1,8 g der hydrierten Verbindung (II) wurden erhalten.

Zur Analyse wurde die Verbindung frisch destilliert.

C₁₆H₃₀ON₂. Ber. C 72,13, H 11,35. Gef. C 72,18, H 11,02.

Zerewitinoff-Bestimmung: 0,2601 g Sbst. in Isoamyläther: Ber. für ein aktives H-Atom: 21,9 ccm. Gef. bei 22°: 15,2 ccm, bei 80°: 21,7 ccm (0°, 760 Torr).

Dipikrat. Das Pikrat wurde in ätherischer Lösung mit Pikrinsäure gefällt, kristallisierte und schmolz nach dem Umlösen aus Methanol bei 228 bis 229° unter Dunkelfärbung.

C₂₈H₃₈O₁₅N₈. Ber. C 46,39, H 5,01, N 15,47.

Gef. C 46,97, H 5,34, N 15,62.

Dijodmethylat. 1 g Base wurde in 4 ccm Methanol mit 1,1 g Methyljodid 4 Stunden am Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten kristallisierte das Dijodmethylat aus der noch etwas eingengten Lösung aus und schmolz nach zweimaligem Umlösen aus Methanol bei 250° unter Zers.

C₁₈H₃₆ON₂J₂. Ber. C 39,26, H 6,60, J 46,13.

Gef. C 39,12, H 6,68, J 46,06.

0,1 g Jodmethylat wurden mit 1 ccm methylalkohol. KOH am Wasserbad kurz erwärmt. Das nach dem Erkalten wieder auskristallisierende Produkt erwies sich als identisch mit dem oben beschriebenen Dijodmethylat.

Thermische Zersetzung des Pyridiniumbromids. 0,43 g der Additionsverbindung wurden im Kugelrohr im Luftbad (220 bis 240°) bis zum Schmelzen erhitzt, wobei unter Braunfärbung Zersetzung eintrat. Es destillierten 0,049 g Phenol über. Der nach dem Erkalten wieder erstarrte Rückstand wurde in Wasser gelöst und mit Äther ausgezogen. Aus der Ätherlösung konnten so weitere 0,025 g Phenol erhalten werden (zusammen 0,074 g = 76% d. Th.). Der Eindampfdruckstand der wäßrigen Lösung (Pyridinhydrobromid) wog nach dem Trocknen 0,33 g (quantit.). Zur Identifizierung wurden 0,04 g Phenol mit 0,098 g Diphenylcarbaminsäurechlorid in 1 ccm Pyridin 1 Stunde erhitzt und sodann in üblicher Weise aufgearbeitet. Das Diphenylurethan schmolz nach dem Umlösen aus Benzin bei 105° und zeigte in Mischung mit reinem Phenyl-diphenylurethan den gleichen Schmp.

HBr-Abspaltung aus 2,6-Dibromcyclohexanon mit Pyridin in Xylollösung. 4,4 g Dibromcyclohexanon wurden in 25 ccm Xylol gelöst, mit 4 ccm Pyridin versetzt und 1 Stunde gekocht. Es schied sich eine dunkel gefärbte Kristallmasse aus. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch mehrmals mit Äther digeriert, der feste Rückstand getrocknet (4,8 g) und in siedendem Äthylalkohol gelöst. Nach 48 Stunden hatten sich erst 0,3 g kristallisiertes Additionsprodukt von Pyridin und Dibromcyclohexanon abgeschieden, das nach nochmaligem Umlösen aus Äthylalkohol bei 245° u. Zers. schmolz. Die zuerst erhaltene Ätherlösung, die das Phenol erhielt, wurde mit 50 ccm 2%iger KOH in Portionen durchgeschüttelt. Die braune Phenolatlösung wurde dann wieder angesäuert und mit Äther extrahiert. Aus dem Äther-

rückstand konnten durch Destillation bei 100° (Luftbad) und 10 Torr 0,67 g reines Phenol gewonnen werden.

Umsetzung von 2,6-Dibromcyclohexanon mit
2-Methyl-5-äthylpyridin.

1,60 g Dibromcyclohexanon wurden mit 5,5 ccm 2-Methyl-5-äthylpyridin (Aldehydcollidin, dargestellt nach *R. Graf*¹⁰ und gereinigt nach *P. Knudsen*¹¹) 45 Min. zum Sieden erhitzt. Die Lösung färbte sich dunkel und es schied sich ein Öl ab, das nach dem Erkalten zum Teil, beim Versetzen mit Äther dann vollständig kristallisierte. Es wurde nun abfiltriert und mit Äther mehrmals nachgewaschen. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, filtriert und zur Trockene eingedampft. Er wog 2,60 g (ber. Menge an Aldehydcollidinhydrobromid 2,52 g) und wurde in siedendem Äthanol gelöst. Auch nach mehrtägigem Stehen im Eisschrank und starkem Einengen wurde keine Abscheidung erhalten. Die ätherische Lösung wurde mit 10%iger HCl ausgeschüttelt und diese wieder mit Äther ausgezogen. Die vereinigten Ätherlösungen gaben nach dem Abdampfen des Äthers bei der Destillation im Wasserstrahlvak. bei 100° 0,48 g rohes Phenol. Das Destillat wurde wieder in Äther gelöst, die ätherische Lösung mit 2%iger KOH ausgeschüttelt, die alkalische Lösung angesäuert und mit Äther extrahiert. Das so erhaltene Phenol erstarrte nach der Destillation im Vak. Es wog 0,44 g (75% d. Th.). Es wurde weiters als Diphenylurethan wie oben identifiziert.

¹⁰ J. prakt. Chem. **133**, 19 (1932).

¹¹ Ber. dtsch. chem. Ges. **28**, 1759 (1895).