

H. Möhrle und D. Schittenhelm

Zur Kenntnis der TTC-Reaktion von α -Ketolsteroiden

3. Mitt.: Modellversuche an aromatischen und alicyclischen α -Ketolen

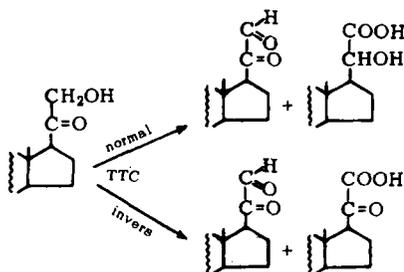
Aus dem Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 22. April 1971)

Die TTC-Dehydrierung einiger einfacher α -Ketole als Modelle für 17α -Ketolsteroiden wird beschrieben. Dabei entsteht jeweils das entsprechende Glyoxal und zusätzlich bei den aromatischen Ketolen evtl. die α -Hydroxycarbonsäure, bei den aliphatischen dagegen die Ketocarbonsäure.

The TTC-Reaction of α -Ketolic Steroids

As models for 17α -ketolic steroids the dehydrogenation of some simple α -ketols with triphenyl-tetrazolium chloride is described. In every case the corresponding glyoxal results and additionally with the aromatic ketols eventually the α -hydroxycarboxylic acid, but with the aliphatic ketols the keto carboxylic acid.

Bei der Dehydrierung von Desoxycorticosteron mit Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC) in alkalischer Lösung werden je nach Reihenfolge der Zugabe der Reagenzien¹⁾ verschiedene Reaktionsprodukte erhalten.

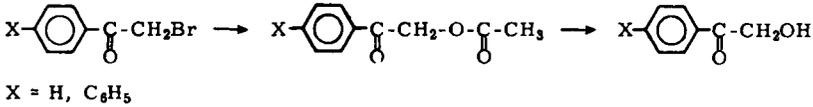


Dabei war die Ketocarbonsäure nicht etwa durch weitere Dehydrierung aus der Hydroxycarbonsäure entstanden, sondern vermutlich in einer parallel verlaufenden Reaktion. Zur Untersuchung des Mechanismus der Umsetzung wurden daher Modellversuche an einfachen α -Ketolen vorgenommen.

Modellsubstanzen

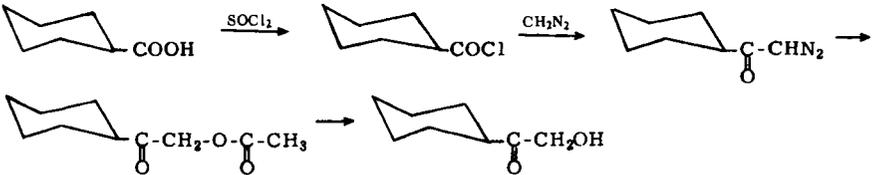
Zunächst erschien die Darstellung aromatischer α -Ketole günstig, da bei der geplanten Dehydrierung als Umsetzungsprodukte kristalline Substanzen erwartet werden konnten.

1 H. Möhrle und D. Schittenhelm, Pharmaz. Ztg. 112, 1400 (1967).



Zur Darstellung von Benzoylcarbinol (1) und p-Phenyl-phenyl-hydroxymethylketon (2) wurden die entsprechenden Phenacylbromide mit Kaliumacetat in die Phenacyl-ester überführt. Beim Essigsäure-phenacyl-ester gelang die Verseifung zu 1 mit methanolischer Kaliumcarbonatlösung, wogegen bei Essigsäure-p-phenylphenacyl-ester nur Zersetzungsprodukte auftraten. Mit verdünnter Schwefelsäure konnte auch 2 rein dargestellt werden.

Aufgrund der Dehydrierungsergebnisse (s. u.) wurden für weitere Aussagen zusätzlich noch aliphatische α -Ketole benötigt. Die Darstellung des Cyclohexyl-hydroxymethylketons erfolgte in einer Arndt-Eistert-Synthese.

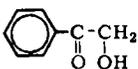
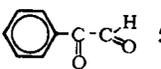
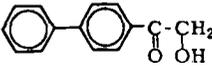
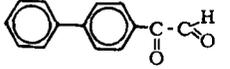
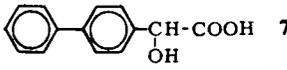
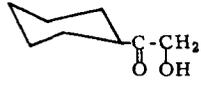
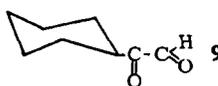
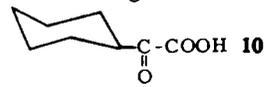


Dazu wurde Cyclohexancarbonsäure mit Thionylchlorid in das Säurechlorid übergeführt, mit Diazomethan das Diazoketon und daraus der Essigsäureester hergestellt, der mit wäßrig-methanolischer Kaliumcarbonatlösung unter Stickstoffbegasung zum α -Ketol verseift werden konnte.

TTC-Dehydrierungen

Bei der Umsetzung von Benzoylcarbinol mit TTC entstand sowohl bei normaler als auch bei inverser Zugabe ausschließlich Phenylglyoxal. Die Reaktionsbedingungen reichten offensichtlich nicht aus, um Umlagerung in die Mandelsäure herbeizuführen.

Aus p-Phenyl-phenyl-hydroxymethylketon wurde unter Standardbedingungen in 25proz. Ausbeute p-Phenyl-phenylglykolsäure erhalten. In der organischen Formazanphase konnte zusätzlich noch das entsprechende Glyoxal nachgewiesen werden. Bei inverser Reagenzienzugabe des TTC-Ansatzes wurde ebenfalls die Glykolsäure neben geringen Mengen Phenylbenzoesäure gefunden. Die Dehydrierung von Cyclohexylhydroxymethylketon mit TTC lieferte als Säurefraktion in 45proz. Ausbeute ausschließlich Cyclohexylglyoxylsäure, die als p-Nitrophenylhydrazon charakterisiert werden konnte. In der Formazanphase gelang nur noch der Nachweis von geringen Mengen Glyoxal. Ansätze im Molverhältnis Ketol : TTC = 1 : 2 erhöhten nur die Ausbeute an Glyoxylsäure auf 55 Proz., und auch inverse Ansätze ergaben keine Veränderung der gefundenen Ergebnisse. Bei der Reaktion von Hydroxyaceton

α -Ketol	Methode	Reaktionsprodukte
1 	normal invers	 5
2 	normal invers	 6
		 7
3 	normal invers	 9
		 10
4 $\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2$ OH	normal invers	$\left[\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{COOH} \right]$

(Acetol) konnte die entsprechende Glyoxylsäure nicht nachgewiesen werden, da die zu erwartende Brenztraubensäure – im Gegensatz zur Milchsäure – schon selbst mit TTC reagiert. Die Säurefraktion des TTC-Ansatzes wurde mit Diazomethan verestert und gaschromatographisch untersucht. Dadurch kann mit Sicherheit die Entstehung von Milchsäure ausgeschlossen werden, so daß primär mit der Bildung von Brenztraubensäure gerechnet werden darf, die unter den Reaktionsbedingungen weiter abgebaut wird.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß alle α -Ketole durch TTC zu den entsprechenden Glyoxalen dehydriert werden. Diese können, je nach den Bedingungen, vollständig erhalten bleiben oder eine teilweise Umlagerung zur Hydroxysäure erfahren (Weg a).

Bei den aliphatischen α -Ketolen, die in α -Stellung noch ein Wasserstoffatom tragen, scheint der Reaktionsweg a nur in untergeordnetem Maße beschränkt zu werden, dagegen entsteht hier vorzugsweise die Ketocarbonsäure (Weg b). Dabei handelt es sich mit Sicherheit um einen anderen Mechanismus und nicht um eine unspezifische Oxidation der Hydroxysäure. Dies ergibt sich aus stöchiometrischen Überlegungen und aus der Tatsache, daß ein großer Überschuß an Dehydrierungsreagens keine höhere Ausbeute liefert.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds Chemie danken wir für die Unterstützung der Arbeit.

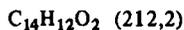
Beschreibung der Versuche

Essigsäure-p-phenylphenacyl-ester

5,5 g p-Phenylphenacylbromid wurden in 200 ml Methanol gelöst und tropfenweise unter Rühren mit einer Lösung von 8 g Kaliumacetat in 50 ml Methanol versetzt. 2 Std. wurde kalt digeriert und anschließend auf dem Wasserbad 15 Min. am Rückfluß erhitzt. Zu der heißen Lösung wurde genügend Eis gegeben, der Ester abfiltriert und aus Äther/Pentan umkristallisiert. Schmp. 109 bis 110°²⁾.

(p-Phenyl-phenyl)-hydroxymethylketon (2)

2,3 g Essigsäure-p-phenyl-phenacyl-ester wurden in 150 ml Methanol gelöst und mit 30 ml 40proz. Schwefelsäure 12 Std. in Stickstoffatmosphäre gerührt. Anschließend wurde 10 Min. am Rückfluß erhitzt und dann mit Eiswasser verdünnt, wobei das Ketol 2 schon z. T. auskristallisierte. Mit einem Gemisch von Äther und Benzol wurde extrahiert, mit Wasser gegengewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und die Lösung soweit eingengt, bis Kristallisation erfolgte. Feine Plättchen aus Methanol, Nadeln aus Benzol. Ausbeute 1,8 g (85 % d. Th.). Schmp. (ab 100° Sublimation) 130° (Klarschmp.).

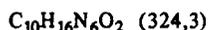


Ber.: C 79,22 H 5,70

Gef.: C 79,06 H 5,81

p-Phenyl-phenylglyoxal (6)

Darstellung siehe⁵⁾. Disemicarbazon: Schmp. 272–274° (Dimethylformamid/Wasser).

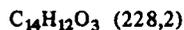


Ber.: C 59,25 H 4,97

Gef.: C 59,05 H 5,23

Umsetzung (p-Phenyl-phenyl)-hydroxymethylketon mit Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC)

2,1 g Ketol 2 wurden unter Eiskühlung und Stickstoffbegasung mit 6,65 g TTC in 120 ml Methylenchlorid gelöst und unter Lichtschutz magnetisch gerührt. Nach Zugabe von 10 ml 40proz. methanol. Benzyltrimethylammoniumhydroxidlösung in 40 ml Methylenchlorid trat die Formazanbildung augenblicklich ein. Anschließend wurde 2 1/2 Std. gerührt und die organische Phase mehrmals mit 5proz. Hydrogencarbonatlösung extrahiert. Mit 2 n HCl wurde angesäuert und die Säuren mit Äther extrahiert. Ausbeute an Hydroxysäure 7: 25 % d. Th. Schmp. 196 bis 198° (Essigester).



Ber.: C 73,67 H 5,30

Gef.: C 73,47 H 5,30

In der organischen Formazanphase konnte mittels Rf-Vergleichs als Hauptprodukt p-Phenyl-phenylglyoxal erkannt werden. Zur Identifizierung wurde vom Lösungsmittel i. Vak. befreit und unter gelindem Erwärmen mit methanol. Kalilauge zur Hydroxysäure umgelagert. Mischschmp. mit der Hydroxysäure aus dem alkalischen Auszug ergab keine Depression.

2 N. L. Drake u. J. Bronitsky, J. Amer. chem. Soc. 52, 3715 (1930).

Essigsäure-phenacylester

Darstellung wie bei Essigsäure-p-phenylphenacylester. Schmp. 40°³⁾.

Benzoylcarbinol (1)

5 g Essigsäure-phenacylester wurden in 50 ml Methanol gelöst und unter Stickstoff mit 8 g Kaliumcarbonat in 50 ml Wasser 18 Std. stengelassen. Der größte T. des Methanols wurde i. Vak. bei 30° entfernt, mit verd. Schwefelsäure angesäuert und mehrmals mit Äther extrahiert. Der getrocknete Äther wurde eingeengt und das Rohprodukt aus Äther/Pentan umkristallisiert. Ausbeute 2,5 g. Schmp. 85–86°⁴⁾.

Cyclohexylglyoxal (9)

Darstellung nach ⁵⁾ Sdp.₃ 120°. 1,3-Diphenyl-2-cyclohexoyl-tetrahydroimidazol: Schmp. 146 bis 148° (Methanol). Subl. 160°/1 Torr.

$C_{22}H_{26}N_2O$ (334,4)

Ber.: C 79,00 H 7,84

Gef.: C 79,14 H 7,95

Umsetzung Benzoylcarbinol mit TTC

1,42 g Benzoylcarbinol wurden in 100 ml Methylenchlorid mit 4 g TTC gelöst. Nach Zugabe von 20 ml 40proz. Benzyltrimethylammoniumhydroxidlösung wurde nach 2 1/2 Std. magnet. Rühren wie zuvor aufgearbeitet. Nach Extraktion mit Hydrogencarbonatlösung wurden keine Säuren gefunden. Das allein entstandene Phenylglyoxal wurde durch Umlagerung mit Kalilauge als Mandelsäure identifiziert.

Cyclohexancarbonsäurechlorid

50 g Cyclohexancarbonsäure wurden mit 75 g frisch destilliertem Thionylchlorid 20 Std. unter Feuchtigkeitsausschluß stengelassen. Es kam sofort zu einer Gasentwicklung, die über ein Blaugerohr abgeleitet wurde. Anschließend wurde 1 Std. bei 50° erhitzt und dann das überschüssige Thionylchlorid abdestilliert. Das an der Luft rauchende Säurechlorid wurde bei Sdp.₁₃ 70° fraktioniert. Ausbeute 45 g (78,6 % d. Th.).

Diazoketon aus Cyclohexancarbonsäurechlorid

18 g Cyclohexancarbonsäurechlorid wurden in 100 ml abs. Äther gelöst und zu einer überschüssigen Diazomethanlösung, die aus 50 g Nitrosomethylharnstoff in 500 ml Äther bereitet worden war, unter Eiskühlung zugetropft. Eine schwache Gasentwicklung zeigte den langsamen Verlauf der Umsetzung an. Nach 20 Std. Stehen bei Raumtemperatur wurde der Äther vorsichtig bei 20° i. Vak. abdestilliert. Gelbes Öl. Ausbeute 15,5 g (93,3 % d. Th.).

Essigsäureester des Cyclohexyl-hydroxymethylketons

15 g Diazoketon wurden langsam zu 250 ml Eisessig, der auf 50° erwärmt worden war, getropft. Es trat eine schwache N_2 -Entwicklung auf. Dann wurde auf 90° erwärmt und 1 Std. bei Raumtemperatur stengelassen. Hierbei verstärkte sich die Gasentwicklung, die nach 30 Min. beendet war. Anschließend wurde der Eisessig i. Vak. abdestilliert und das Rohprodukt im Vakuumexsiccator über festem KOH getrocknet. Eine Probe wurde aus Äther/Pentan umkristallisiert. Schmp. 38–39,5°. Ausbeute 15 g (71,4 % d. Th.).

3 H. Hunnius, Ber. dtsch. chem. Ges. 10, 2010 (1877).

4 P. Hunaeus u. Th. Zincke, dto 10, 1487 (1877).

Cyclohexyl-hydroxymethylketon (3)

7,7 g Ester wurden mit Kaliumcarbonat in Methanol verseift. (s. Benzoylcarbinol). Das gelbrote Öl, das als Rohprodukt gewonnen wurde, konnte durch wiederholte Kugelrohrdestillation gereinigt werden. Klares, farbloses Öl. Sdp._{1,5} 100–103°. Schmp. 27–28°. Ausbeute 5,1 g (78,8 % d. Th.).

$C_8H_{14}O_2$ (142,1)	Ber.: C 67,57	H 9,93
	Gef.: C 67,56	H 9,87

Semicarbazon: Schmp. 156–157° (Wasser)

$C_9H_{17}N_3O_2$ (199,2)	Ber.: N 21,09	Gef.: N 21,09
---------------------------	---------------	---------------

Umsetzung Cyclohexyl-hydroxymethylketon mit TTC

a) 0,70 g Ketol und 1,7 g TTC (Molverhältnis 1 : 1) wurden in 80 ml Methylenchlorid gelöst und mit 5 ml Benzyltrimethylammoniumhydroxidlösung umgesetzt. Nach 4 Std. magnet. Rühren war der Ansatz noch deutlich alkalisch. Durch übliche Aufarbeitung wurden 380 mg Säurefraktion gewonnen. Ber. als Cyclohexyl-glyoxylsäure: 44,8 %. Das schwach gelbe Öl kristallisierte nach 16 Std. im Vak.-Exsiccator. Die Kristalle waren jedoch stark hygroskopisch, so daß sie an der Luft sofort zerflossen. Schmp. in der zugeschmolzenen Kapillare: 50–52°. Reinigung durch Vak.-Sublimation (60–70°/1,5 Torr).

$C_8H_{12}O_3$ (156,2)	Ber.: C 61,52	H 7,75
	Gef.: C 61,57	H 7,91

In der Formazanphase verblieb ein mit Dinitrophenylhydrazin orange detektierbarer Fleck (Rf 0,51 in Chloroform/Ameisensäure = 85 + 15), der mit authentischem Material als Cyclohexylglyoxal⁵⁾ erkannt wurde.

b) Ein Ansatz im Molverhältnis Ketol : TTC = 1 : 2 lieferte 435 mg Cyclohexyl-glyoxylsäure (55,3 % d. Th.).

Cyclohexylglyoxylsäure-4-nitrophenylhydrazon

Kristallisation aus Äthanol ergab feine, wollige Nadeln, die keinen scharfen Schmp. lieferten. Plättchen aus Toluol: Schmp. 194–198° (Zers.)

$C_{14}H_{17}N_3O_4$ (291,3)	Ber.: C 57,72	H 5,88	N 14,43
	Gef.: C 57,60	H 5,83	N 14,35

Umsetzung Acetol (Hydroxyaceton) mit TTC

3,1 g einer 50proz. Acetollösung wurden mit einer äquimol. Menge TTC und 8 ml Benzyltrimethylammoniumhydroxidlösung in 80 ml Methylenchlorid unter den zuvor beschriebenen Bedingungen umgesetzt. Nach 2 1/2 Std. wurde der Ansatz mit 4 mal 25 ml 5proz. Hydrogencarbonatlösung extrahiert, mit 2n H_2SO_4 angesäuert und über 5 Std. mit insgesamt 200 ml Äther im Perforator extrahiert. Die getrocknete Ätherschicht wurde stark konzentriert und mit einer überschüssigen Diazomethanlösung versetzt. Die Lösung wurde am Rotationsverdampfer eingengt und sofort gc untersucht. 4m K-Säule, Ofentemperatur: 175°; F: 1,7 atü; Empf.: $10^3 \times 8$. – Retentionszeiten: Brenztraubensäuremethylester: 3 Min. 27 Sek.; Milchsäuremethylester: 5 Min. 32 Sek.; Acetol: 6 Min. – Im Gaschromatogramm war keine veresterte Milchsäure vorhanden. Nach einem Zusatz von 150 mg Milchsäure zu einem TTC-Ansatz ließ sich nach analoger Aufarbeitung der Nachweis dieser Säure erbringen.

5 H. Möhrle u. D. Schittenhelm, Chem. Ber. 104, 2475 (1971).

Anschrift: Prof. Dr. H. Möhrle, 1 Berlin 33, Königin-Luise-Str. 2/4

[Ph 48]