

Über das Cholestenon-pinakon und seine thermische Zersetzung

Von

F. GALINOVSKY und H. BRETSCHNEIDER

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität in Wien und dem wissenschaftlichen Laboratorium der Firma Chinoïn-Budapest

(Eingegangen am 21. 7. 1938. Vorzulegen in der Sitzung am 20. 10. 1938)

Von den dimolekularen Verbindungen der Sterinreihe hat das von WINDAUS¹ entdeckte Ergopinakon, das aus Ergosterin durch Sonnenlichtbestrahlung bei Abwesenheit von Sauerstoff und Anwesenheit von bestimmten organischen Farbstoffen, wie Eosin und Erythrosin, entsteht, besondere Bedeutung erlangt. Es zerfällt nämlich bei der thermischen Zersetzung unter Methanabspaltung und aus den Reaktionsprodukten läßt sich ein Sterin mit einem aromatischen Ring, das Neo-ergosterin² isolieren. Diese Aromatisierung, welche den Kern B betrifft, ist von großem Interesse im Hinblick auf das zahlreiche natürliche Vorkommen von der Sterinreihe angehörenden Sexualhormonen mit einem oder zwei aromatischen Ringen. Aus diesem Grunde wurde auch das Neo-ergosterin als Ausgangspunkt für die Synthese derartiger Stoffe in Betracht gezogen.³

Es schien uns nun von Interesse, zu untersuchen, ob ein anderes, von WINDAUS⁴ dargestelltes Pinakon, das aus Cholestenon durch Reduktion mit Na-amalgam entsteht, beim Erhitzen ebenfalls zerfällt, bzw. in welcher Richtung der Zerfall, falls er eintritt, verläuft. Über dieses Cholestenon-pinakon wurde durch

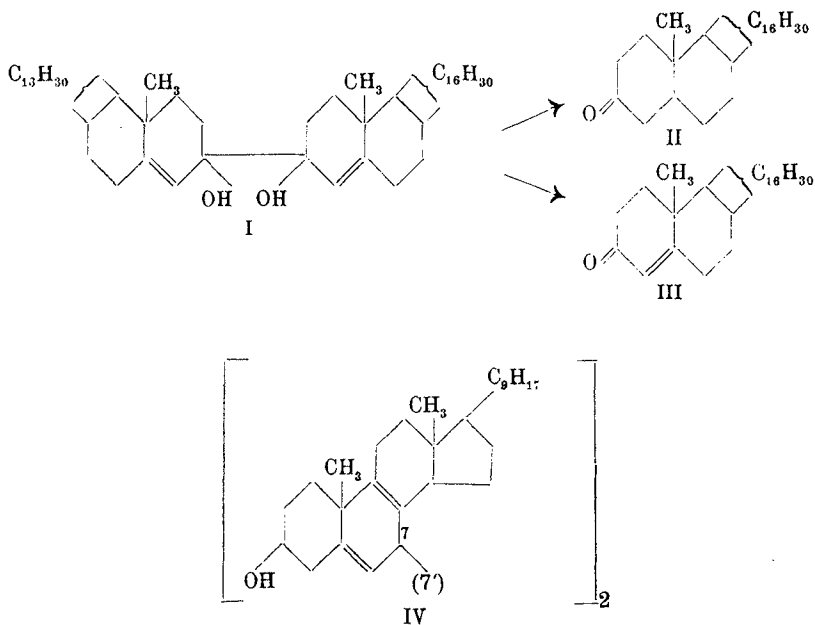
¹ A. WINDAUS und P. BERGEAUD, Liebigs Ann. Chem. **460** (1928) 235.

² H. INHOFFEN, Liebigs Ann. Chem. **497** (1932) 130; K. BONSTEDT, Hoppe-Seylers Z. physiol. Ch. **185** (1929) 165; H. HONIGMANN, Liebigs Ann. Chem. **511** (1934) 292.

³ I. REMESOW, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **55** (1936) 797; **56** (1937) 1093; Chem. Zbl. **1937**, II, 3323; R. E. MARKER, O. KAMM, Th. S. OAKWOOD und I. F. LAUCIUS, J. Amer. chem. Soc. **58** (1936) 1503. Vergleiche dazu A. WINDAUS und M. DEPPE, Ber. dtsh. chem. Ges. **70** (1937) 76, ebenso P. N. CHAKRAVORTY und E. S. WALLIS, J. Amer. chem. Soc. **60** (1938) 1379.

⁴ Ber. dtsh. chem. Ges. **39** (1906) 518.

WINDAUS festgestellt, daß ihm die Formel $C_{54}H_{86}O_2$ oder $C_{54}H_{90}O_2$ zukommt und daß es sich gegen Brom ungesättigt verhält. Bezüglich der beiden Sauerstoffatome war bekannt, daß sie verhältnismäßig leicht unter Wasserabspaltung, so z. B. beim Versuch, ein Acetylprodukt darzustellen, eliminiert werden. Wir können nun den Angaben von WINDAUS noch einige Befunde hinzufügen, welche gestatten, für das Cholestenon-pinakon die Formel I als sichergestellt anzusehen.



Die quantitative katalytische Hydrierung zeigte das Vorhandensein von zwei Doppelbindungen im Molekül an. Das Tetrahydrocholestenon-pinakon ist unbeständig und gibt unter Wasserabspaltung sofort den ungesättigten Kohlenwasserstoff, der sich während der Hydrierung aus dem Lösungsmittel ausscheidet und so der weiteren Hydrierung entzogen wird. Die ZEREWITINOFF-Bestimmung ergab zwei aktive Wasserstoffatome. Ein Acetylprodukt zu erhalten, gelang gleich WINDAUS nicht. Bei milderem Bedingungen, als dieser Forscher⁴ sie anwendete, wurde unverändertes Ausgangsmaterial zurückerhalten. War dadurch schon der tertiäre Charakter der beiden Hydroxylgruppen sehr wahrscheinlich, so gelang es außerdem, für die Stellung der

Hydroxylgruppen, bzw. für die Verknüpfungsstelle der beiden Molekülhälften einen ganz sicheren Beweis zu erbringen. Cholestenon-pinakon lieferte, in Benzollösung mit Bleitetraacetat behandelt, in guter Ausbeute Cholestenon zurück. Durch diese Ergebnisse scheint uns für das Cholestenon-pinakon die Formel I im Sinne eines echten Pinakons bewiesen zu sein, im Gegensatz zu den dimolekularen Dehydrierungsprodukten des Ergosterins oder des 7-Dehydrocholesterins⁵, welchen nach neueren Anschauungen keine echte Pinakonstruktur, sondern wahrscheinlich eine Formel im Sinne von IV (Formel des „Ergopinakons“⁶) zukommt.

Beim Erhitzen des Cholestenon-pinakons im Hochvakuum auf eine Temperatur von 220—230° ging nun in 70 bis 80 % iger Ausbeute ein bald erstarrendes Öl über, während als Destillationsrückstand ein durch Wasserabspaltung entstandener Kohlenwasserstoff, wie ihn WINDAUS⁴ schon beim Erhitzen des Pinakons mit Essigsäureanhydrid erhalten hat, hinterblieb. Die nähere Untersuchung des Destillates zeigte, daß ein Gemisch vorlag, welches sich durch wiederholtes Umlösen in zwei Verbindungen, die sich mit Cholestanon (II) und Cholestenon (III) identisch erwiesen, zerlegen ließ. Dieser Befund erscheint in mehrfacher Hinsicht bemerkenswert. Da Pinakone beim Erhitzen allgemein unter Wasserstoffverschiebung in die Oxy- und Oxo-Verbindung zerfallen (so spaltet sich Benzpinakon bei 180° in Benzhydrol und Benzophenon), wäre zu erwarten, daß bei der thermischen Zersetzung des Cholestenon-pinakons Cholestenon und Allo- bzw. Epi-allocholesterin gebildet werden. Durch Behandeln des Destillates mit GIRARD-Reagens⁷, das in bequemer Weise Ketone von Nichtketon-Anteilen zu trennen gestattet, konnten wir uns überzeugen, daß Allo- oder Epi-allocholesterin nicht gebildet wird. Es erscheint aber durchaus möglich, daß vorübergehend wohl Allo- oder Epi-allocholesterin entsteht und sofort unter Dehydrierung der sekundären Hydroxylgruppe und Hydrierung der Doppelbindung in Cholestanon übergeht. Umwandlungen dieser Art sind bereits bekannt, nur sind dazu Katalysatoren notwendig. So geht z. B. Cholesterin beim Erhitzen am Nickel-

⁵ FR. SCHENCK, K. BUCHHOLZ und O. WIESE, Ber. dtsch. chem. Ges. **69** (1936) 2696; Y. URUSHIBARA und T. ANDO, Bull. chem. Soc. Japan **11** (1936) 802; **12** (1937) 495.

⁶ H. INHOFFEN, Naturwiss. **25** (1937) 125.

⁷ A. GIRARD, Helv. chim. Acta **19** (1936) 1095.

kontakt in Cholestanon und Koprostanon über⁸. Kontaktmittel fehlen aber bei unserem Versuch, es sei denn, daß es sich um nur geringe Spuren eines Katalysators handelt, die auch durch Umlösen nicht zu entfernen sind. Ein Beispiel dieser Art ist in der Literatur beschrieben⁹.

Methanabspaltung und das Auftreten von Verbindungen phenolischer Natur konnten wir bei der Zersetzung des Cholestenon-pinakons in keinem Falle, auch nicht beim Erhitzen mit *Pd*-Mohr, beobachten.

Experimenteller Teil.

Cholestenon-pinakon.

Das Cholestenon wurde mit 4% igem Na-amalgam in alkoholischer, essigsaurer Lösung nach WINDAUS⁴ reduziert. Das Pinakon schmolz nach zweimaligem Umlösen aus Benzol im Vak.-Röhrchen bei 229—230°. Es gibt eine positive Tetranitromethan- und auch die ROSENHEIMSche Reaktion¹⁰ (intensive Rotfärbung mit 90% iger Trichloressigsäure, charakteristisch u. a. für Verbindungen, die eine einer Doppelbindung benachbarte OH-Gruppe enthalten).

Zur ZEREWITINOFF-Bestimmung wurde das Cholestenon-pinakon, das nur schwer die letzten Reste Benzol abgibt, 2 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

8·525 mg Subst. in Pyridin:

Gef. bei 15°: 0·61 cm³ CH₄ (0°, 760 mm), 2·46 akt. H-Atome.

Die Drehung wurde in Chloroform bestimmt.

$c = 4·06$; $[\alpha]_D^{23} = +3·78^\circ$ im 1-dm-Rohr: $[\alpha]_D^{23} = +93·1^\circ$.

Hydrierung des Cholestenon-pinakons.

0·568 g Pinakon wurden in 250 cm³ absolutem Äthylalkohol gelöst und mit *Pd*-Mohr als Katalysator hydriert. Im Verlauf

⁸ A. WINDAUS, Liebigs Ann. Chem. 453 (1927) 101. Auch Ergosterin gibt eine analoge Umwandlung: A. WINDAUS und E. ACHAGEN, Liebigs Ann. Chem. 472 (1929) 185. F. LAUCHT, Hoppe-Seylers Z. physiol. Ch. 246 (1937) 171.

⁹ O. DIELS und K. LINN, Ber. dtsch. chem. Ges. 41 (1908) 260: Umwandlung von Cholesterin in Gegenwart von Spuren von Eisen- und Zinkverbindungen bei 300—320° in Cholestenon und β -Cholesterin.

¹⁰ Biochemical J. 23 (1928) 47. Siehe auch R. SCHÖNHEIMER und E. A. EVANS jr., J. biol. Chemistry 114 (1936) 567; Chem. Zbl. 1936, II, 3117.

von 3 Stdn. wurden 33 cm^3 Wasserstoff aufgenommen (ber. für 2 Doppelbindungen 37 cm^3 bei 21° und 750 mm). Während der Hydrierung fiel bald eine Substanz aus, die in den meisten Lösungsmitteln schwer löslich ist und nach der Analyse keinen Sauerstoff mehr enthält. Sie gibt eine starke Tetranitromethanreaktion.

20'40 mg Sbst. (im Hochvak. bei 50° getrocknet): $65'50 \text{ mg CO}_2$, $21'48 \text{ mg H}_2\text{O}$.
 $\text{C}_{54}\text{H}_{90}$. Ber. C 87'72, H 12'28.
 Gef. „ 87'70, „ 11'78.

Acetylierungsversuch.

0'5 g Pinakon wurden in 1 cm^3 Pyridin und 2 cm^3 Chloroform unter gelindem Erwärmen gelöst und mit $0'5 \text{ cm}^3$ Essigsäureanhydrid und 2 cm^3 Chloroform versetzt. Das Gemisch wurde dann $1\frac{1}{2}$ Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt, erkalten gelassen und in üblicher Weise aufgearbeitet. Dabei wurde neben geringen Mengen einer amorphen, schwer löslichen Substanz (Kohlenwasserstoff) nur Ausgangsmaterial zurückgewonnen.

Oxydation des Pinakons mit Blei-tetraacetat.

0'96 g Bleitetraacetat wurden in 2 cm^3 Eisessig und 30 cm^3 Benzol warm gelöst, $1'54 \text{ g}$ Cholestenon-pinakon dazugegeben und auf dem Wasserbad vorsichtig bis zur Lösung erwärmt (10 Min.); dann wurde 24 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nun wurde filtriert, mit Äther verdünnt, die Lösung mehrmals mit 10%iger NaOH, dann mit 5%iger H_2SO_4 ausgeschüttelt und eingedampft. Der kristallisierte Eindampfrückstand ($1'5 \text{ g}$) wurde zur Reinigung in 10 cm^3 heißem Methylalkohol gelöst, die Lösung filtriert und langsam erkalten gelassen. Das Oxydationsprodukt, das sich dabei in schönen langen Nadeln ausschied, schmolz bei $81\text{--}82^\circ$ und zeigte im Gemisch mit Cholestenon keine Erniedrigung des Schmp. Die Ausbeute an reinem Cholestenon betrug $1'16 \text{ g}$ (75'6% d. Th.).

Thermische Zersetzung des Cholestenon-pinakons.

1 g Cholestenon-pinakon wurde im Vakuum von $0'01 \text{ mm}$ vorsichtig bis zum Schmelzen erhitzt und einige Zeit bei dieser Temperatur belassen, wobei das Zersetzungsprodukt sofort abdestillierte. Steigert man die Temperatur zu rasch, so tritt unter

starkem Aufschäumen hauptsächlich Wasserabspaltung ein und es hinterbleibt viel Destillationsrückstand, der hochschmelzend und in den meisten Lösungsmitteln schwer löslich ist. Bei vorsichtigem Arbeiten wurde aus 1 g Pinakon 0·73—0·8 g Destillat erhalten, das bald kristallisierte und den Schmelzpunkt von 93—98° zeigte. Beim Umlösen aus mit wenig Wasser versetztem Alkohol stieg der Schmp. rasch an und erreichte nach 4-maligem Umlösen den konstanten Wert von 128—129°. Der Mischschmelzpunkt mit Cholestanon lag bei der gleichen Temperatur.

17·64 mg Sbst.: 54·27 mg CO₂, 18·86 mg H₂O.

C₂₇H₄₆O. Ber. C 83·86, H 12·00.

Gef. „ 83·91, „ 11·96.

Beim Aufarbeiten der Mutterlaugen wurde nach Abtrennung weiterer Mengen Cholestanon eine bei 70—78° schmelzende Substanz erhalten, die nach dem Umlösen aus Aceton-Wasser bei 80° schmolz und im Gemisch mit Cholestenon keine Erniedrigung des Schmp. gab.

Drehung in Chloroform: $c = 7·12$; $\alpha_D^{20} = +6·40^\circ$ im 1-dm-Rohr:

$[\alpha]_D^{20} = +89·89^\circ$ (Cholestenon: $[\alpha]_D = +88·8$).

Das Auftreten anderer Verbindungen von Keton-Charakter, wie Koprostanon, konnte nicht beobachtet werden.

Aufarbeitung des Zersetzungsproduktes nach GIRARD.

0·795 g Destillat wurden in 25 cm³ absolutem Äthylalkohol gelöst, 1·3 g GIRARD-Reagens P und 2 cm³ Eisessig zugefügt, die Mischung zuerst 10 Min. am Wasserbad erhitzt und dann noch eine Stde. bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nun wurde in 350 cm³ Eiswasser, das 1·67 g Soda gelöst enthielt, gegossen und nach 5 Min. mit viel Äther ausgezogen. Als Ätherrückstand wurden nur 2 mg einer Substanz erhalten, die keine ROSENHEIM-Reaktion gab. Jetzt wurde mit Salzsäure kongosauer gemacht und nach einer Stde. ausgeäthert. Der Ätherrückstand (0·1 g) stellte nach Destillation im Hochvakuum und Umlösen reines Cholestanon vor. Durch weiteres Stehenlassen, Ausäthern, stärkeres Ansäuern und Ausäthern wurde noch Cholestenon gewonnen, das aber schon mehr und mehr mit Cholestenon verunreinigt war. Als die Lösung an Salzsäure zirka normal war, wurde durch Ausziehen mit Äther schließlich 0·06 g reines Cholestenon erhalten.

Nach Beendigung unserer Arbeit erfuhren wir durch die freundliche Privatmitteilung von Herrn Prof. WINDAUS, dem wir auch an dieser Stelle bestens danken, daß die thermische Zersetzung des Cholestenon-pinakons bereits in Göttingen¹¹ mit dem gleichen Resultat, wie es in unserer Arbeit beschrieben ist, untersucht wurde.

¹¹ H. KREKELER, Dissertation Göttingen 1937.