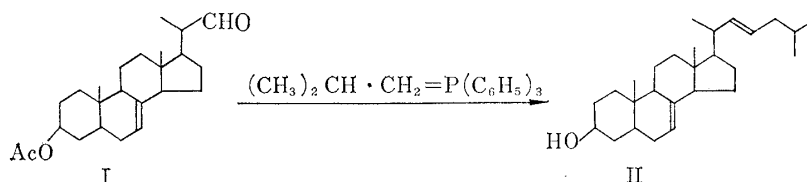


95. Kiyoshi Sakai*¹ und Kyosuke Tsuda*²: Untersuchungen über Steroide. XXIX.¹⁾ Versuche zur Synthese von Cholesta-7,22-dien-3 β -ol.

(Takamine Forschungslaboratorium, Sankyo A.G.,*¹ und Institut für angewandte Mikrobiologie,*² Universität Tokio)

Als natürliche $\Delta^{7,22}$ -Sterine haben sich folgende Stoffe bis jetzt isolieren lassen: α -Spinasterin wurde zuerst aus dem Spinafett,²⁾ später aus Alfa-alfa³⁾ und aus der Senegalwurzel⁴⁾ in einer mit β , γ und δ -Spinasterin gemischten Form dargestellt; Versuche zur Reinigung⁵⁾ sowie zur Strukturaufklärung⁶⁾ wurden hierauf von verschiedenen Autoren eingehend angestellt, und daraus folgte, daß α -Spinasterin eine Strukturformel von Stigmasta-7,22-dien-3 β -ol besitzt. Chondrillasterin wurde zuerst in dem Schwamm *chondrilla nucula*,⁷⁾ später in der Grünalge *Scenedesmus obliquus*⁸⁾ gefunden; aus den chemischen sowie physikalischen Untersuchungen wurde geschlossen, daß Chondrillasterin eine Struktur von 24 β -Stigmasta-7,22-dien-3 β -ol besitzt. Danach ist Chondrillasterin ein Epimeres am C-24 des α -Spinasterins. Außerdem hat sich 5-Dihydroergosterin⁹⁾ aus der Hefe isolieren lassen.*³

In dem vorliegenden Bericht beschreiben wir die synthetischen Versuche von Cholesta-7,22-dien-3 β -ol, das sich in dem Naturreich noch nicht finden ließ. Das Ausgangsmaterial, 3 β -Acetoxy-20 β -methylpregn-7-en-21-carboxaldehyd¹⁰⁾ (I), ließ sich durch Ozonisierung des 5-Dihydroergosteryl-acetats¹¹⁾ erhalten. I lieferte bei der Wittig-Reaktion¹²⁾ mittels Triphenyl-*iso*-pentyldenphosphoran das Cholesta-7,22-dien-3 β -ol (II) in einer Ausbeute von ca. 30 %.



*¹ Nishishinagawa, Shinagawa-ku, Tokio (酒井 淨).

*² Yayoicho, Bunkyo-ku, Tokio (津田恭介).

*³ Aus den Arbeiten von W. Bergmann (J. Org. Chem., **9**, 281 (1944)) läßt sich schließen, daß Stellasterin, eines von Seestern-sterinen, auch zu $\Delta^{7,22}$ -Steringruppe gehört; aber der eindeutige Strukturbeweis ist nicht vollendet.

1) XXVIII Mittel: Dieses Bulletin, **9**, 740 (1961).

2) M. C. Hart, F. W. Heyl: J. Biol. Chem., **95**, 311 (1932).

3) H. Damm, A. Geiger, J. Glavind, P. Karrer, W. Karrer: Helv. Chim. Acta, **22**, 213 (1939); E. Fernholz, M. L. Moore: J. Am. Chem. Soc., **61**, 2467 (1939).

4) J. C. E. Simpson: J. Chem. Soc., **1937**, 730.

5) F. W. Heyl, D. Larsen: J. Am. Chem. Soc., **56**, 942 (1934).

6) L. F. Fieser, M. Fieser, R. N. Chakravarti: J. Am. Chem. Soc., **71**, 2226 (1949); D. H. R. Barton, J. D. Cox: J. Chem. Soc., **1948**, 1354; D. Larsen, F. W. Heyl: J. Am. Chem. Soc., **56**, 2663 (1934); E. Fernholz, W. L. Ruigh: *Ibid.* **62**, 2341 (1940).

7) W. Bergmann; F. H. Mctigue: J. Org. Chem. **13**, 738 (1948).

8) W. Bergmann, R. J. Feeney: *Ibid.*, **15**, 812 (1950).

9) R. K. Callow: Biochem. J. **25**, 87 (1931); H. Wieland, F. Rath, H. Hesse: Ann. **548**, 34 (1941).

10) D. Maclean, W. S. Strachan, F. S. Spring: Chem. & Ind. (London), **1953**, 1259.

11) G. D. Laubach, K. J. Brunings: J. Am. Chem. Soc., **74**, 705 (1952).

12) W. Bergmann, J. P. Dusza: J. Org. Chem., **23**, 1245 (1958); K. Tsuda, K. Sakai: Dieses Bulletin, **9**, 529 (1961).

Den experimentellen Beweis für die Struktur von II, insbesondere die Lage der Doppelbindung in der Molekel erbrachten die folgenden Versuche: Die *trans*-Doppelbindung an C-22 läßt sich durch Infrarot-Absorptionsbande bei 969 cm^{-1} feststellen; die Infrarot-Absorption der C-7 Doppelbindung tritt bei 829 cm^{-1} auf. Bei der katalytischen Hydrierung von II mit Platinoxid ergibt sich Cholest-8(14)-en-3 β -ol,¹³⁾ welches aus 7-Dehydrocholesterin durch katalytische Hydrierung entsteht. Bei dem Seleniumoxid-Test von II entsteht zunächst eine gelbe Färbung, die sich in Braun verwandelt. Diese Farb-reaktion verläuft ganz gleich bei 7-Dehydrocholesterin.

Experimentelles*4

3 β -Acetoxy-20 β -methylpregn-7-en-21-carboxaldehyd (I)—Eine Lösung von 13.2 g 5-Dihydroergosteryl-acetat in 400 cc CH_2Cl_2 wurde mit 2.5 cc Pyridin versetzt und mit einem CO_2 -Bad auf -70° gekühlt; in diese Lösung ließen sich minutlich 0.96 m-Mol O_3 einleiten. Nach 52 Min. und Aufnahme von 1.67 der berechneten Menge O_3 ließ sich die Ozonisation zu Ende bringen. Nach Zugabe von 13 g Zn und 25 cc AcOH wurde das Reaktionsgemisch auf die Zimmertemperatur gebracht und 2 Std. kräftig verrührt. Nach Extrahieren mittels Hexan und nachfolgender Aufarbeitung wurden 9.4 g öligen Produktes erhalten. Sie wurden in 80 cc MeOH gelöst, mit 50 cc 40%-igen NaHSO_3 -Lösung versetzt und 10 Min. umgeschüttelt, wobei sich eine gelatinöse Fällung abscheiden ließ. Dieses Gemisch wurde zweimal mit je 500 cc Et_2O geschüttelt. Nachdem das Gemisch wiederum mit 500 cc Et_2O versetzt wurde, wurde 10 % Na_2CO_3 -Lösung unter Umrühren zugegeben. Aus der Et_2O -Schicht ließ sich 3 β -Acetoxy-20 β -methylpregn-7-en-20-carboxaldehyd (I) gewinnen; Ausbeute 4.6 g. Durch Umkristallisieren in Me_2CO ging I in Kristalle vom Schmp. $139\sim 141^{10)}$ über. $[\alpha]_D^{24} -18.7^\circ$ ($c=1.547$, CHCl_3).

Wittig-Reaktion von I*5—Eine Suspension von 6.18 g Isoamyltriphenylphosphoniumjodid¹²⁾ (Schmp. $172\sim 175^\circ$) in 30 cc Et_2O wurde unter Kühlung mit 15.2 cc 0.86 *N* BuLi Et_2O -Lösung versetzt und 2 Std. bei Zimmertemperatur geschüttelt, wobei sich eine klare rote Lösung ergab. Diese Lösung wurde mit einer Lösung von 1.63 g I in 30 cc Et_2O versetzt, 1 Std. bei Zimmertemperatur geschüttelt und dann noch 12 Std. auf 60° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit wäßrigem Et_2O verrührt und dann von Et_2O -Schicht abgetrennt. Dieser Versuch wurde wiederholt. Aus der Et_2O -Auszüge ließen sich 2.3 g öligen Produktes gewinnen.

Reinigungsversuche von Cholesta-7,22-dien-3 β -ol (II)—2.3 g des obengenannten Produktes wurden zusammen mit 10 cc Pyridin und 5 cc Ac_2O bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach 24 Std. wurde das Reaktionsgemisch in Eis- H_2O eingegossen und das abgeschiedene Acetat mit Et_2O extrahiert. Aus der Et_2O -Auszüge ließen sich 1.98 g rohen Acetates gewinnen. Zur Reinigung wurden sie an 30 fachem Al_2O_3 chromatographiert, wobei sich durch Eluieren mit Hexan-Benzol (2:1) 630 mg Kristalle vom Schmp. $116\sim 127^\circ$ gewinnen ließen. Durch 1.5 stündigem Erhitzen mit 6 % KOH-EtOH gingen sie in das Verseifungsprodukt II vom Schmp. $110\sim 117^\circ$ über. Ausbeute 585 mg. Rohes II ließ sich an 60 g Al_2O_3 chromatographieren, wobei nach Waschen mit 1 L Benzol die Hauptfraktion mit MeOH-Benzol (3:97) eluiert wurde. II ließ sich aus MeOH-Benzol umkristallisieren; Nadeln vom Schmp. $107\sim 119^\circ$ (Ausbeute 480 mg). Nach Trocknen unter Hochvakuum bei 65° schmolzen sie bei $123\sim 124^\circ$. $[\alpha]_D^{25} -13.3^\circ$ ($c=1.085$, CHCl_3). $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}$ —Ber.: C, 84.31; H, 11.53. Gef.: C, 84.38; H, 11.37. Acetat: Schuppen aus MeOH, Schmp. $130\sim 131.5^\circ$. $[\alpha]_D^{25} -14.9^\circ$ ($c=1.051$, CHCl_3). $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_2$ —Ber.: C, 81.63; H, 10.87. Gef.: C, 81.41; H, 11.17. Benzoat: Nadeln aus Benzol-MeOH, Schmp. $149\sim 150^\circ$. $[\alpha]_D^{25} -6.5^\circ$ ($c=1.046$, CHCl_3). $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{O}_2$ —Ber.: C, 83.55; H, 9.90. Gef.: C, 83.41; H, 9.58.

Katalytische Hydrierung von Cholesta-7,22-dien-3 β -ol (II)—100 mg II und 30 cc AcOEt wurden zusammen mit 20 mg PtO_2 2 Std. bei 22° unter H_2 -Atmosphäre geschüttelt. Die übliche Aufarbeitung ergab ein kristallines Produkt, das durch Umkristallisieren in MeOH in Nadeln vom Schmp. $117\sim 118^\circ$ übergang. $[\alpha]_D^{26.5} +21.2^\circ$ ($c=0.955$, CHCl_3). Dieses Produkt erwies sich als identisch mit dem aus 7-Dehydrocholesterin durch katalytische Hydrierung gewonnenen Cholest-8(14)-en-3 β -ol.¹³⁾

Zusammenfassung

Es wird Cholesta-7,22-dien-3 β -ol aus 3 β -Acetoxy-20 β -methylpregn-7-en-21-carboxaldehyd durch Wittig-Reaktion erhalten.

(Eingegangen am 7. August, 1962)

*4 Alle Schmp. sind im Flüssigkeitsbad bestimmt und nicht korrigiert. Elementaranalysen und IR-Spektralaufnahmen wurden in Takamine-laboratorium ausgeführt.

*5 Dieser Versuch wurde in einer Druckflasche ausgeführt.

13) H. E. Stavely, G. N. Bollenback: J. Am. Chem. Soc., **65**, 1600 (1943).