

[Chem. Pharm. Bull.]  
11 (8) 1034 ~ 1036

UDC 547.92

**175 : Shigeo Iwasaki und Kyosuke Tsuda : Untersuchungen über Steroide. XLIV.<sup>1)</sup> Über 3 $\beta$ -Acetoxyergosta-5,8-dien-7-on.**

(Institut für angewandte Mikrobiologie, Universität Tokio\*<sup>1)</sup>)

In einer vorangegangenen Mitteilung dieser Reihe<sup>2)</sup> wurden Versuche zur photooxydativen Umwandlung von 3 $\beta$ -Acetoxycholesta-5,7-dien zu 3 $\beta$ -Acetoxycholesta-5,8-dien-7-on beschrieben. Als Fortsetzung dieser Arbeit wird in der vorliegenden Arbeit die photooxydative Darstellung von Ergosta-5,8,22-trien-7-on untersucht.

Bei der Umsetzung von Ergosterin (I) mit Licht, Sauerstoff und Eosinblau in Äthanol und der darauffolgenden Acetylierung des Reaktionsgemisches ergaben sich die folgenden kristallinen Produkte : das Hauptprodukt läßt sich in einer Ausbeute von 60% isolieren; es schmilzt bei 200~202°; und seine physikalischen und chemischen Eigenschaften stimmen mit denen des von Bergmann, *et al.*<sup>3)</sup> beschriebenen Peroxyds, nämlich 3 $\beta$ -Acetoxy-5,8 $\alpha$ -peroxyergosta-6,22-dien (II), überein. Das zweite Produkt läßt sich in einer Ausbeute von 4% erhalten; es schmilzt bei 203~204°, und erweist sich nach Schmp., Misch-Schmp., Ultraviolett-Spektrum und Infrarot-Spektrum als identisch mit 3 $\beta$ -Acetoxyergosta-5,8,22-trien-7-on (III), das sich nach Vorschrift von Bergmann, *et al.*<sup>3)</sup> aus II ableiten läßt.

Daraus folgt, daß die Bildung eines 5,8-Dien-7-ons aus 5,7-Dien durch Photooxydation eine gemeinsame Eigenschaft der Cholesterinreihe bzw. der Ergosterinreihe ist. Vor diesen Beobachtungen hat Bladon<sup>4)</sup> schon im Jahre 1955 auf die Entstehung eines Dienons in kleiner Menge bei der Photooxydation von Lumisterinacetat hingewiesen. Es war also von Interesse, diese Reaktion zur allgemeinen Darstellungsmethode des 5,8-Dien-7-on-steroids durch Verbesserung der Ausbeute nutzbar zu machen; denn die bekannte Umwandlungsroute von 5,7-Dien über 6-En-5,8 $\alpha$ -epidioxyd zu 5,8-Dien-7-on ist immer lang und mühsam.<sup>5-7)</sup> Dazu haben wir die Photooxydation von I unter früher beschriebenen Bedingungen<sup>2)</sup> in verschiedenen Lösungsmitteln sowie verschiedenen Konzentrationen durchgeführt; zur Darstellung von III, wie in Tabelle I gezeigt ist, eignete Benzol-Methanol oder Dimethylformamid vortrefflich. Die Ausbeute betrug dabei 30~35%. Es zeigt sich, daß sich diese Reaktion zur Darstellungsmethode von III verwenden läßt. In einigen Reaktionsbedingungen ließen sich noch zwei Produkte, nämlich 9-Dehydroergosterinacetat vom Schmp. 144~146<sup>03)</sup> und Ergosta-3,5,8,22-tetraen-7-on vom Schmp. 169~171<sup>07)</sup>, isolieren.

Wie in den früheren Arbeiten dieser Reihe<sup>2,8)</sup> festgestellt wurde, ließen sich 3 $\beta$ -Acetoxylanosta-5,8-dien-7-on und 3 $\beta$ -Acetoxycholesta-5,8-dien-7-on durch Einwirkung von Zink unter Abspaltung von Methan in die 19-Nor-5,7,9-trien-steroiden überführen. In analoger Weise reagierte III mit Zink unter Bildung von Ring B-aromatischem Sterin und Methan : wird III mit Zinkstaub und Dimethylformamid erhitzt, so entsteht eine kristalline Verbindung vom Schmp. 215~217° in einer Ausbeute von 70%; Methan läßt

\*1 Yayoi-cho, Bunkyo-ku, Tokio (岩崎成夫, 津田恭介).

1) XLIII Mitt. : Dieses Bulletin, im Drucke (1963).

2) J. Suzuki, K. Tsuda : *Ibid.*, 11, 1028 (1963).

3) W. Bergmann, M. B. Meyers : *Ann.*, 620, 46 (1959). vgl. auch A. Windaus, J. Brunken : *Ibid.*, 460, 225 (1928).

4) P. Bladon : *J. Chem. Soc.*, 1955, 2176.

5) H. H. Inhoffen, W. Mengel : *Chem. Ber.*, 87, 146 (1954).

6) P. Bladon, H. B. Henbest, E. R. H. Jones, W. Wood, D. C. Eaton : *J. Chem. Soc.*, 1953, 2916.

7) J. Elks, R. M. Evans, A. G. Long, G. H. Thomas : *Ibid.*, 1954, 451.

8) K. Tsuda, E. Ohki, J. Suzuki, H. Shimizu : Dieses Bulletin, 9, 131 (1961).

sich gaschromatographisch nachweisen. Im Ultraviolett- und Infrarot-Spektrum zeigt diese kristalline Verbindung die für Phenolgruppierung charakteristische Absorption; im Protonresonanz-Spektrum befindet sich ein für C<sub>6</sub>-Proton entsprechendes Signal bei  $\tau=3.68$ . Daraus folgt, daß das Reaktionsprodukt eine Struktur von 3 $\beta$ -Acetoxy-19-norergosta-5,7,9,22-tetraen-7-ol (IV) besitzt.

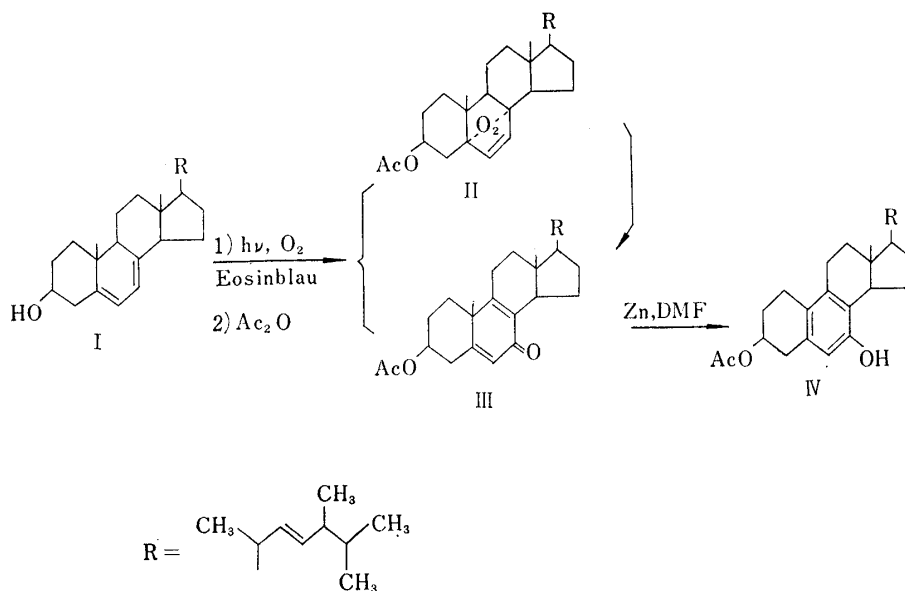
Im Zusammenhang damit ist noch zu erwähnen, daß Bladon<sup>4)</sup> bei der Umsetzung von III mit Zink, Silbernitrat und Eisessig ein phenolisches Produkt erhalten hat, dessen Struktur jedoch noch nicht aufgeklärt worden ist. Da die physikalischen Daten dieses Produktes mit denen des IV sehr ähnlich sind, haben wir III nach Vorschrift von Bladon zur Reaktion gebracht und ein kristallines Produkt vom Schmp. 213~215° erhalten, welches sich nach alle Daten als identisch mit IV erwies.

TABELLE I.

Ergosterin (g)	Lösungsmittel (ml)	kristallines Gesamtprodukt (g)	Ausbeute von 5,8-Dien-7-on (%) <sup>a)</sup>	Bemerkungen
10	EtOH 1800	7.2	3~5	—
2	EtOH 200+Pyridin 1	1.9	0	—
5	Pyridin 100	4.0	13~15	Dehydroergosterinacetat 2~3% <sup>b)</sup>
10	"	4.4	10	—
3	Benzol 150+MeOH 15	3.0	30	Dehydroergosterinacetat 2~3% <sup>b)</sup> + 3,5,8,22-Ergostatetraen-7-on 2%
5	"	5.0	15	
3	Dimethylformamid 150	3.2	30~35	

a) % d. Theorie, bezogen auf Ergosterin; zur Gehaltsbestimmung von 5,8-Dien-7-on im kristallinen Gesamtprodukt läßt sich die Intensität der UV-Absorption bei 246 m $\mu$  verwenden, wobei der molare Extinktionskoeffizient von 12800 dem 100% 5,8-Dien-7-on entspricht.

b) Als Nebenprodukt isoliert



Schema 1.

Experimentelles<sup>\*2</sup>

**Photooxydation des Ergosterins (I)**—I (10 g) wurden in 1800 ml EtOH gelöst und 40 mg Eosinblau zugefügt; durch diese Lösung wurde ein O<sub>2</sub>-Strom unter Bestrahlung mit zwei 500-Watt-Tungstenreflektorlampen<sup>\*3</sup> geleitet. Durch Abkühlen ließ sich die Reaktionstemperatur auf 30° einstellen. Wurde

\*<sup>2</sup> Alle Schmp. sind nicht korrigiert.

\*<sup>3</sup> Iwasaki-Denki AG. (Tokio).

der Reaktionsablauf durch UV-Spektralanalyse verfolgt, so verschwand die für 5,7-Dien charakteristische Absorption erst nach 2.5 Std. Hierauf wurde die Reaktionslösung im Vakuum Eingedampft und der Rückstand in Pyridin mit Ac<sub>2</sub>O umgesetzt. Das erhaltene Acetat wurde an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert; das mit Benzol-Petroleumäther (1:1) erhaltene Eluat gab 3β-Acetoxy-5,8α-peroxyergosta-6,22-dien (II) vom Schmp. 200~201<sup>93</sup>; Ausbeute, 6.8 g. Die mit Benzol-Et<sub>2</sub>O (97:3) eluierte Fraktion ergab nach Umkristallisieren aus MeOH 0.4 g Nadeln vom Schmp. 202~203°. C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>O<sub>3</sub>-Ber.: C, 79.60; H, 9.80. Gef.: C, 79.66; H, 9.86.  $[\alpha]_D^{25} -32.0^\circ$  (c=0.70, CHCl<sub>3</sub>). UV:  $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$  246 m $\mu$  ( $\epsilon$  12800).

Durch direktem Vergleich erwies dieses Produkt sich als identisch mit dem unten erwähnten 3β-Acetoxyergosta-5,8,22-trien-7-on(III).<sup>3</sup> Diese Photoreaktion wurde unter oben angegebenen Bedingungen in verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführt. Zur Gewinnung von III eigneten Benzol-Methanol und Dimethylformamid vortrefflich. Wie in Tabelle I. gezeigt wird, betrug die Ausbeute von III dabei 30~35%: z. B. Eine Lösung von 3 g I und 35 mg Eosinblau in 150 ml Benzol und 15 ml MeOH wurde in gleicher Weise mit O<sub>2</sub> unter Bestrahlung oxydiert. Das Reaktionsprodukt wurde mit Ac<sub>2</sub>O-Pyridin acetyliert und das erhaltene Acetat an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert, wobei sich 1.8 g II, 0.82 g III, 0.38 g 9-Dehydroergosterinacetat<sup>3</sup> und 0.22 g Ergost-3,5,8,22-tetraen-7-on<sup>7</sup> erhalten ließen.

**Thermische Umlagerung von II**—Eine Lösung von 8 g II in 100 ml Kerosin\*<sup>4</sup> wurde 2 Std. gekocht, dann im Vakuum verdampft und der Rückstand an 250 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Folgende Fraktionen wurden dabei erhalten: Erste Fraktion wurde durch Eluieren mit Petroleumäther-Benzol (3:1) erhalten; Nadeln aus MeOH; Schmp. 143~145°. Ausbeute, 0.3 g. C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>O<sub>2</sub>-Ber.: C, 82.51; H, 10.16. Gef.: C, 81.89; H, 10.02.  $[\alpha]_D^{25} +190^\circ$  (c=0.86, in CHCl<sub>3</sub>). UV  $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$  m $\mu$  ( $\epsilon$ ): 300 (Schulter), 324 (12000), 340 (Schulter). Bei diesem Produkt handelte es sich um 9-dehydroergosterinacetat.<sup>3</sup> 2te Fraktion wurde mit Petroleumäther-Benzol (1:3) erhalten; Schmp. 169~170°; Ausbeute, 0.8 g. C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub>-Ber.: C, 76.55; H, 9.85. Gef.: C, 76.39; H, 9.33. Dieses Produkt war mit dem von Bergmann, *et al.* genannten 3β-Acetoxy-5,6α-epoxyergost-22-en-7-on<sup>3</sup> identisch. 3te Fraktion wurde mit Benzol-Et<sub>2</sub>O (9:1) eluiert; Schmp. 142~144°; Ausbeute, 0.5 g. Diese Kristalle sind noch nicht genau charakterisiert worden. 4te Fraktion wurde mit Et<sub>2</sub>O eluiert; Prismen aus MeOH; Schmp. 120.5~122°; Ausbeute, 1.6 g. C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub>-Ber.: C, 76.55; H, 9.85; O, 13.60. Gef.: C, 76.49; H, 9.73; O, 13.80. Bei diesem Produkt handelte es sich um 5,6α-Epoxyergosta-8,22-dien-3β,7α-diol-3-acetat,<sup>3</sup> 5te Fraktion wurde mit Et<sub>2</sub>O-MeOH (9:1) eluiert; Nadeln aus Me<sub>2</sub>CO; Schmp. 179~180°; Ausbeute, 0.4 g. C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>O<sub>3</sub>-Ber.: C, 78.40; H, 10.30. Gef.: C, 77.83; H, 10.19. Dasselbe Produkt ließ sich durch Verseifung von 3β-Acetoxy-7α-hydroxy-5,6α-epoxyergosta-8,22-dien gewinnen; deshalb handelte es sich bei diesem Produkt um Diol, nämlich 5,6α-Epoxyergosta-8,22-dien-3β,7α-diol.<sup>3</sup>

**Überführung von 5,6α-Epoxyergosta-8,22-dien-3β,7α-diol-3-acetat in 3β-Acetoxyergosta-5,8,22-trien-7-on (III)**—Nach Vorschrift von Bergmann, *et al.*<sup>3</sup> wurde III aus 5,6α-Epoxyergosta-8,22-dien-3β,7α-diol-3-acetat abgeleitet. Nadeln aus MeOH; Schmp. 203~204°. C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>O<sub>3</sub>-Ber.: C, 79.60; H, 9.80. Gef.: C, 79.68; H, 9.91.  $[\alpha]_D^{25} -29^\circ$  (c=0.98, in CHCl<sub>3</sub>). UV:  $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$  246 m $\mu$  ( $\epsilon$  12900). IR  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 1736 (AcO); 1689, 1626, 1592 (Dienon).

**19-Norergosta-5,7,9(10),22-tetraen-3β,7-diol-3-acetat (IV)**—Eine Lösung von 400 mg III in 20 ml Dimethylformamid wurde mit 10 g Zinkstaub\*<sup>5</sup> und 0.15 ml H<sub>2</sub>O versetzt und unter Rühren 2 Std. zum Sieden erhitzt. In dem entwickelten Gas ließen sich CH<sub>4</sub> und H<sub>2</sub> gaschromatographisch nachweisen. Aus dem Reaktionsgemisch wurde das Produkt mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wurde im Vakuum verknüpft, der Rückstand mit MeOH versetzt und die abgeschiedenen Kristalle aus Aceton umkristallisiert. Schuppen vom Schmp. 215~217°. Ausbeute, 275 mg. C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>O<sub>3</sub>-Ber.: C, 79.40; H, 9.65. Gef.: C, 79.20; H, 9.61.  $[\alpha]_D^{25} -39.7^\circ$  (c=0.12, in CHCl<sub>3</sub>). UV:  $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$  289 m $\mu$  ( $\epsilon$  2840). IR  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3521 (OH); 1727 (AcO); 1603, 1597, 1490 (Aromatenring). NMR:  $\tau=3.68$  (C<sub>6</sub>-Proton). Nach Vorschrift von Bladon<sup>4</sup> wurde auch dasselbe Produkt erhalten.

Die Elementaranalysen und IR-Spektralaufnahmen wurden von Fräulein H. Yamanouchi, K. Hayashi und K. Arimoto ausgeführt. Dafür möchten wir herzlich danken.

### Zusammenfassung

Es wird die Photooxydation von Ergosterin beschrieben. Dabei läßt sich als Nebenprodukt ein 5,8-Dien-7-on gewinnen. Zur Verbesserung der Ausbeute von 5,8-Dien-7-on werden verschiedene Lösungsmitteln untersucht.

(Eingegangen am 25. Feb. 1963)

\*<sup>4</sup> Käufliches Kerosin wurde mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und dann mit H<sub>2</sub>O gewaschen, und über CaCl<sub>2</sub> getrocknet; hierauf wurde es rektifiziert und eine Fraktion von Kp. 214~230° verwendet.

\*<sup>5</sup> Käuflicher Zinkstaub wurde mit 10% HCl, dann H<sub>2</sub>O und schließlich mit Me<sub>2</sub>CO gewaschen, und getrocknet.