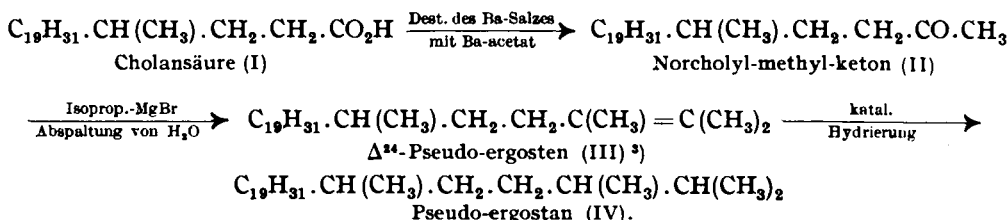


## 320. E. Fernholz: Versuche zur Partialsynthese von Ergostan.

[Aus d. Allgem. Chem. Universitäts-Laborat. Göttingen<sup>1)</sup>.]

(Eingegangen am 22. Juni 1936.)

Kürzlich haben F. Reindel und K. Niederländer<sup>2)</sup> Versuche veröffentlicht, in denen die Synthese von Sterinen aus Gallensäuren angestrebt wird. Anfang 1930 habe ich auf Anregung von Hrn. Professor A. Windaus ähnliche Versuche zur Darstellung von Sterin-Kohlenwasserstoffen ausgeführt, die ich nun mitteilen möchte, da sie im Zusammenhang mit Reindels Versuchen vielleicht Interesse haben. Es handelt sich um die Überführung von Cholansäure in ein Pseudo-ergostan und von Allo-cholansäure in Ergostan. Die Reaktionsfolge ist aus dem folgenden Schema ersichtlich:



Norcholy-methyl-ke-ton ist bereits von Wieland<sup>4)</sup> gelegentlich gewonnen worden, jedoch nicht nach einer präparativ ergiebigen Methode. Durch Destillation des Bariumsalses mit Bariumacetat läßt es sich in einer Ausbeute von etwa 40% gewinnen. Ebenso verhält sich die Allo-cholansäure. Ersetzt man dagegen das Acetat durch Propionat, so erhält man das entsprechende Äthyl-ke-ton nur in verschwindender Ausbeute.

Durch Umsetzung der Methyl-ke-tone mit Isopropyl-magnesiumbromid und Abspaltung von Wasser aus den Carbinolen entstanden in beiden Fällen ungesättigte Kohlenwasserstoffe (III o. ä.). Die Ausbeute war zwar nur mäßig, jedoch blieb die Bildung nicht vollständig aus, wie es Reindel in analogen Fällen feststellte. Norcholy-methyl-ke-ton lieferte nur einen ungesättigten Kohlenwasserstoff, der bei Hydrierung ein Pseudo-ergostan vom Schmp. 64° und  $[\alpha]_D + 25.3^0$  gab. Nor-allocholy-methyl-ke-ton gab dagegen 2 ungesättigte Kohlenwasserstoff vom Schmp. 128° und 56°. Beide ergaben bei Hydrierung Ergostan von denselben Konstanten. Schmp. 81—82° und  $[\alpha]_D + 22.9^0$ . Für natürliches Ergostan wurden ermittelt; Schmp. 83—84° und  $[\alpha]_D + 18.2^0$ . Diese von mir gefundenen Daten decken sich praktisch mit denen von Reindel<sup>5)</sup>.

Das synthetische Produkt zeigt zwar im Gemisch mit Ergostan keine Depression des Schmelzpunktes, doch weichen die Konstanten etwas ab. Das synthetische Ergostan wird wohl eine gewisse Menge des am Kohlenstoffatom 24 eine andere Anordnung besitzenden Isomeren beigemischt enthalten.

1) Gegenwärtig Department of Chemistry, Princeton University, Princeton, N. J.

2) A. 522, 218 [1936].

3) Die Lage der Doppelbindung ist ganz willkürlich angenommen.

4) Wieland, Schlichting u. Jacobi, Ztschr. physiol. Chem. 161, 108 [1926].

5) F. Reindel u. E. Walter, A. 460, 223 [1928].

### Beschreibung der Versuche.

#### Norcholyl-methyl-ke-ton.

Eine etwa 2-proz. alkohol. Lösung von Cholansäure wurde mit konz. Barytlauge sorgfältig gegen Phenolphthalein neutralisiert, das ausfallende Bariumsalz abfiltriert und getrocknet. 2.5 g Bariumcholanat und dieselbe Menge Bariumacetat wurden gemischt und in einer Retorte im Wasserstrahlvakuum destilliert. Das Erhitzen wurde in einem Nitrat-Bade vorgenommen, das langsam auf 400° erhitzt und 3 Stdn. bei dieser Temperatur gehalten wurde. Das übergehende Keton krystallisierte im Halse der Retorte aus.

Zur Überführung ins Semicarbazon, das sich zur Darstellung eines reinen Präparates besonders eignet, wurde die Substanz herausgenommen, in 50 ccm Alkohol gelöst und mit 1 g Semicarbazid-Hydrochlorid und 1 g Kaliumacetat 2 Stdn. gekocht. Das Semicarbazon schied sich dabei krystallin aus. Es wurde nach Erkalten der Lösung abfiltriert und mit Wasser und Äther gewaschen. Ausbeute 1.1 g; Schmp. 231° (unt. Zers.). Zur Analyse wurde es aus Alkohol-Benzol umkrystallisiert. Schmp. 235° (unt. Zers.).

4.273 mg Sbst.: 11.740 mg CO<sub>2</sub>, 4.060 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>27</sub>H<sub>47</sub>ON<sub>3</sub>. Ber. C 75.18, H 10.84. Gef. C 74.94, H 10.63.

Die Spaltung des Semicarbazons nach Wieland<sup>4)</sup> ergab das freie Keton; Schmp. 112°.

4.318 mg Sbst.: 13.195 mg CO<sub>2</sub>, 4.600 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>O. Ber. C 83.56, H 11.89. Gef. C 83.33, H 11.92.

#### Umsetzung von Norcholyl-methyl-ke-ton mit Isopropyl-magne-sium-bromid. Pseudo-ergosten-(24).

3.5 g Norcholyl-methyl-ke-ton wurden in 50 ccm absol. Äther gelöst und eine Grignard-Lösung aus 2.5 g Isopropylbromid und 0.5 g Magnesium hinzugesetzt. Das Gemisch wurde 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht und das Erhitzen auf dem Wasserbade nach Verdampfen des Äthers noch weitere 2 Stdn. fortgesetzt. Nach Erkalten wurde das Reaktionsprodukt mit verd. Salzsäure zersetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther-Rückstand stellte ein gelbliches Harz dar. Zur Abspaltung von Wasser wurde dieses rohe Carbinol 2 Stdn. mit Eisessig gekocht, der Eisessig dann abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum bei 200° destilliert. Es hinterblieb ein beträchtlicher Rückstand, der auch bei viel höherer Temperatur nicht destillierte. Das Destillat war von vaseline-artiger Beschaffenheit. Beim Behandeln mit kaltem Äeton ließ es sich teilweise krystallisieren. Die rohen Krystalle wurden durch Umlösen aus Äeton-Methanol gereinigt. Lange Nadeln, Schmp. 103°, schwer löslich in Methanol, leichter in Alkohol und Äeton, sehr leicht in Äther und Chloroform. Ausbeute 0.5 g. Die Analyse paßte auf den erwarteten Kohlenwasserstoff.

14.8 mg Sbst. in 2 ccm Chloroform,  $l = 1$  dm,  $\alpha_D = +0.15^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{25} = +20.3^\circ$ .

4.193 mg Sbst.: 13.46 mg CO<sub>2</sub>, 4.76 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>. Ber. C 87.39, H 12.61. Gef. C 87.48, H 12.68.

Die Farbreaktion nach Liebermann gibt eine wenig charakteristisch gelb-grüne Färbung, die in Braun übergeht.

## Pseudo-ergostan.

0.4 g des soeben beschriebenen Kohlenwasserstoffs wurden in Äther-Lösung mit Platin-Mohr bei gewöhnlichem Druck hydriert. Nach 20 Min. war die Reaktion beendet. Der gesättigte Kohlenwasserstoff konnte durch starkes Kühlen der Lösung in Aceton krystallisiert erhalten werden. Er bildet derbe Nadeln vom Schmp. 64°.

15.8 mg Sbst. in 2 ccm Chloroform,  $l = 1 \text{ dm}$ ,  $\alpha_D = +0.20^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{25} = +25.3^\circ$ .

4.249 mg Sbst.: 13.57 mg  $\text{CO}_2$ , 5.00 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{28}\text{H}_{40}$ . Ber. C 86.93, H 13.07. Gef. C 87.10, H 13.17.

## Norcholyl-äthyl-ke-ton-semicarbazon.

1 g Barium-cholanat und 1 g Bariumpropionat wurden gemischt bei 370° im Vakuum destilliert. Bei höherer Temperatur war die Zersetzung zu stürmisch. Die Destillation wurde nach 8 Stdn. abgebrochen und das Destillat in der beim Norcholyl-methyl-ke-ton geschilderten Weise mit Semicarbazid behandelt. Es schied sich jedoch kein Semicarbazon aus. Die alkohol. Lösung wurde deshalb mit Wasser versetzt, die ausgefallene Substanz filtriert und nach dem Trocknen mit Äther behandelt. Die geringe Menge in Äther unlöslichen Materials wurde aus Alkohol-Benzol umkrystallisiert. Ausbeute an reinem, in feinen Nadeln krystallisiertem Semicarbazon nur 34 mg, Schmp. 215° (unt. Zers.). Die Analyse der Substanz zeigte die erwartete Zusammensetzung.

4.149 mg Sbst.: 11.50 mg  $\text{CO}_2$ , 4.07 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 5.335 mg Sbst.: 0.448 ccm  $\text{N}_2$  (22°, 750 mm).

$\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{ON}_3$ . Ber. C 75.50, H 11.05, N 9.79.

Gef. „ 75.60, „ 10.97, „ 9.62.

## Nor-allocholyl-methyl-ke-ton.

Die Destillation des Bariumsalzes der Allo-cholansäure und die weitere Aufarbeitung wurden genau so vorgenommen, wie für die Cholansäure beschrieben. Die Ausbeute war etwa dieselbe. Aus 15 g Barium-allocholanat wurden 6 g Semicarbazon erhalten. Es bildet, aus Alkohol-Benzol umkrystallisiert, Nadeln vom Schmp. 218° (unt. Zers.).

4.236 mg Sbst.: 11.69 mg  $\text{CO}_2$ , 4.21 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 5.725 mg Sbst.: 0.490 ccm  $\text{N}_2$  (22°, 767 mm).

$\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{ON}_3$ . Ber. C 75.18, H 10.84, N 10.12.

Gef. „ 75.28, „ 11.13, „ 10.00.

5.3 g Semicarbazon wurden mit 100 ccm konz. Salzsäure übergossen und 2 Stdn. auf dem Wasserbade erwärmt. Das auskrystallisierte Keton wurde nach Erkalten abfiltriert, getrocknet und aus Alkohol und Aceton umkrystallisiert. Blättchen vom Schmp. 113°.

4.263 mg Sbst.: 13.09 mg  $\text{CO}_2$ , 4.59 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{O}$ . Ber. C 83.56, H 11.89. Gef. C 83.71, H 12.05.

Umsetzung von Nor-allocholyl-methyl-ke-ton mit Isopropyl-magnesiumbromid.

3.3 g Keton wurden in Äther gelöst und langsam mit der Grignard-Lösung aus 2.5 g Isopropylbromid und 0.5 g Magnesium versetzt. Nach 2-stdg. Kochen unter Rückfluß wurde der Äther abdestilliert und der

Rückstand weitere 2 Stdn. im Wasserbade erhitzt. Die Zersetzung wurde unter Äther mit verd. Salzsäure vorgenommen. Das rohe Carbinol wurde zur Abspaltung von Wasser zunächst 2 Stdn. mit 100 ccm Eisessig gekocht und dann in einem Vakuum von etwa 0.01 mm bei 200° destilliert. Etwa die Hälfte ging dabei über. Das Destillat krystallisierte sehr leicht aus Aceton. Durch Umkrystallisieren aus Essigester-Alkohol konnte zunächst ein Kohlenwasserstoff vom Schmp. 128° isoliert werden und zwar in einer Ausbeute von 0.25 g. Er bildete kleine Blättchen, die bei der Reaktion nach Liebermann eine tiefrote Färbung gaben.

21.7 mg Sbst. in 2 ccm Chloroform,  $l = 1$  dm,  $\alpha_D = +0.21^\circ$ ,  $[\alpha]_D: +19.4^\circ$ .

4.198 mg Sbst.: 13.495 mg CO<sub>2</sub>, 4.670 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>28</sub>H<sub>48</sub>. Ber. C 87.39, H 12.61. Gef. C 87.66, H 12.45.

In den Mutterlaugen dieses Kohlenwasserstoffs fand sich noch ein anderer in größerer Menge, der viel niedriger schmolz. Durch Krystallisation aus Aceton-Methanol wurde eine Reinigung erzielt, die zu einem Produkt von der richtigen analytischen Zusammensetzung führte, doch wird eine völlige Reinigung damit kaum erreicht worden sein. Der Schmp. lag bei 54—56°.

14.8 mg Sbst. in 2 ccm Chloroform,  $l = 1$  dm,  $\alpha_D = +0.16^\circ$ ,  $[\alpha]_D: +21.6^\circ$ .

4.169 mg Sbst.: 13.36 mg CO<sub>2</sub>, 4.61 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>28</sub>H<sub>48</sub>. Ber. C 87.39, H 12.61. Gef. C 87.40, H 12.37.

Hydrierung der ungesättigten Kohlenwasserstoffe. Ergostan.

0.23 g des Kohlenwasserstoffs vom Schmp. 128° wurden in Äther mit Platin-Katalysator hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war in wenigen Min. beendet und die Ausbeute an gesättigtem Kohlenwasserstoff fast quantitativ. Durch Krystallisation aus Essigester-Methanol wurde ein Ergostan vom Schmp. 78—79° und einer Drehung  $[\alpha]_D: +23$  bis  $24^\circ$  erhalten. Die unter denselben Bedingungen vorgenommene Hydrierung des niedriger schmelzenden Isomeren lieferte ein Material von genau denselben Konstanten. Da durch Krystallisation nichts mehr zu erreichen war, wurde das vereinigte Material noch einer Behandlung mit konz. Schwefelsäure unterworfen, wobei noch eine geringe Menge von Verunreinigungen entfernt werden konnte. Aus Aceton umkrystallisiert, Blättchen vom Schmp. 81—82°.

14.0 mg Sbst. in 2 ccm Chloroform,  $l = 1$  dm,  $\alpha_D = +0.16^\circ$ ,  $[\alpha]_D^B: +22.9^\circ$ .

Da diese Konstanten von denen des aus Ergosterin dargestellten Präparats ein wenig abwichen, wurde ein solches Ergostan noch zum Vergleich bereitet. Die Angaben der Literatur<sup>5)</sup> erwiesen sich aber als richtig. Schmp. 83—84°.

17.6 mg Sbst. in 2 ccm Chloroform,  $l = 1$  dm,  $\alpha_D = +0.16^\circ$ ,  $[\alpha]_D^B: +18.2^\circ$ .

Eine Mischschmelzpunkts-Depression wurde nicht beobachtet.