

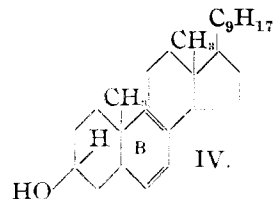
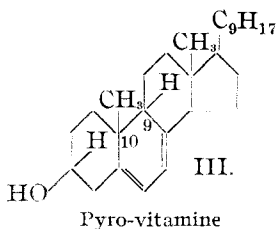
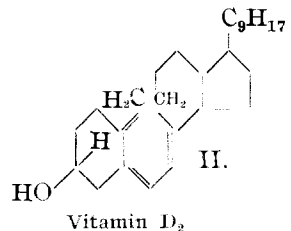
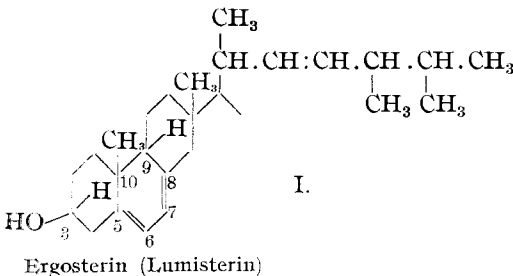
70. A. Windaus und K. Dimroth: Die Konstitution des Lumisterins und der Erhitzungsprodukte des Vitamins D₂ (Calciferols).

[Aus d. Allgem. Chem. Universitäts-Laborat. Göttingen.]

(Eingegangen am 22. Januar 1937.)

Das Lumisterin ist das erste faßbare photochemische Umwandlungsprodukt des Ergosterins. Wir haben uns daher sehr um die Konstitutionsaufklärung dieses Stoffes bemüht. Aus den Untersuchungen von K. Dimroth¹⁾ im Göttinger Laboratorium sowie von Heilbron, Spring und Stewart²⁾ geht hervor, daß das Lumisterin dasselbe Kohlenstoffskelett wie das Ergosterin besitzt und daß es auch die Doppelbindungen an denselben Stellen enthält wie dieses. Lumisterin und Ergosterin sind also nur sterisch voneinander verschieden.

Es gibt nun noch zwei weitere isomere Ergosterine, die fast das gleiche charakteristische Absorptions-Spektrum besitzen wie Ergosterin und Lumisterin: Es sind die beiden Pyro-vitamine „Pyro-calciferol“ und „Iso-pyro-calciferol“, die beim Erhitzen des Vitamins D₂ entstehen³⁾. Durch Untersuchungen von M. Müller⁴⁾ ist gezeigt worden, daß die beiden Stoffe dasselbe Kohlenstoffskelett wie das Ergosterin besitzen und daß auch die Lage der Doppelbindungen sehr ähnlich sein muß: Die Doppelbindung in der Seitenkette liegt an derselben Stelle wie im Ergosterin und Lumisterin, die konjugierten Doppelbindungen befinden sich im Ring B, entweder von 5—6 und 7—8 wie im Ergosterin und Lumisterin (III) oder von 6—7 und 8—9 (IV). Bei der Bildung der Pyro-vitamine aus dem Vitamin D₂ ist die Bindung zwischen den Kohlenstoffatomen 9 und 10, die bei der Vitaminbildung aufgegangen war, wieder geschlossen worden.



1) B. **68**, 539 [1935], **69**, 1123 [1936].

2) Journ. chem. Soc. London **1935**, 1221.

3) Busse, Ztschr. physiol. Chem. **214**, 211 [1933].

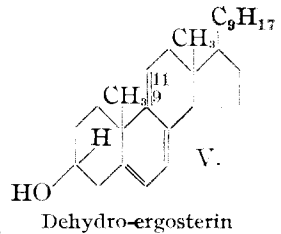
4) Ztschr. physiol. Chem. **233**, 224 [1935].

Erfolgt nun der Ringschluß des Vitamins in der Weise, daß keine Wanderung von Doppelbindungen eintritt, dann besitzen die beiden Pyro-vitamine dieselbe Anordnung sämtlicher Doppelbindungen wie Ergosterin und Lumisterin. Wir glauben diese Annahme durch unsere Versuche beweisen zu können. Die Pyro-vitamine müssen dann durch dieselbe Struktur-Formel, wie Ergosterin und Lumisterin wiedergegeben werden (III).

Bei diesem Ringschluß werden die Kohlenstoffatome 9 und 10, die in Vitamin ihre Asymmetrie verloren hatten, wieder asymmetrisch. Daher können in ganzen vier isomere Ergosterine entstehen, die sich nur durch die sterische Anordnung an den Kohlenstoffatomen 9 und 10 unterscheiden. Zwei dieser Isomeren sind augenscheinlich mit Pyro-calciferol und Iso-pyro-calciferol identisch. Die beiden anderen liegen, wie unsere Versuche beweisen, im Lumisterin und Ergosterin vor.

Wird Ergosterin mit Mercuriacetat dehydriert, entsteht Dehydro-ergosterin, dem nach M. Müller⁵⁾ Formel V zukommt. Die neu gebildete Doppelbindung liegt demnach zwischen C₉ und C₁₁.

Dasselbe Dehydro-ergosterin entsteht auch aus Iso-pyro-calciferol bei der Behandlung mit Mercuriacetat oder mit Benzopersäure in der Kälte. Daraus geht hervor, daß Ergosterin und Iso-pyro-calciferol sich ausschließlich durch eine verschiedene sterische Anordnung am Kohlenstoffatom 9 unterscheiden. An allen übrigen Kohlenstoffatomen, insbesondere auch an C₃ und an C₁₀, haben sie dieselbe Konfiguration; auch die Doppelbindungen liegen an derselben Stelle.



Heilbron und Mitarbeiter²⁾ haben gezeigt, daß sich auch Lumisterin ebenso wie Ergosterin mit Mercuriacetat dehydrieren läßt; es entsteht ein Dehydro-lumisterin, das fast dasselbe Spektrum wie Dehydro-ergosterin besitzt und sicher analog gebaut ist wie dieses. Dasselbe Dehydro-lumisterin wird nun auch bei der Dehydrierung des Pyro-calciferols mit Mercuriacetat gebildet. Lumisterin und Pyro-calciferol unterscheiden sich also nur durch die sterische Anordnung an C₉. Die Lage der Doppelbindungen und die Konfiguration aller übrigen Kohlenstoffatome ist dieselbe.

Dagegen müssen sich Ergosterin und Iso-pyro-calciferol einerseits und Lumisterin und Pyro-calciferol andererseits durch die sterische Lage der CH₃-Gruppe an C₁₀ unterscheiden. Dehydro-ergosterin und Dehydro-lumisterin sind also nur an C₁₀ epimer.

Wird beim Ergosterin die Anordnung am asymmetrischen Kohlenstoffatom 9 und am asymmetrischen Kohlenstoffatom 10 willkürlich mit + bezeichnet, so kommen wir für die 4 Isomeren zu folgender schematischer Darstellung:

	C ₉	C ₁₀		C ₁₀
Ergosterin	+	+	}	Dehydro-ergosterin
Iso-pyro-calciferol ...	---	+		+
Lumisterin	+(?)	-	}	Dehydro-lumisterin
Pyro-calciferol	---(?)	---		---

⁵⁾ Ztschr. physiol. Chem. 231, 75 [1935].

Ob die Anordnung an C₉ beim Lumisterin derjenigen des Ergosterins oder des Iso-pyro-calciferols entspricht, ist bisher nicht zu entscheiden.

Einen Anhaltspunkt dafür, daß sterische Änderungen an der Hydroxylgruppe an C₃ vor sich gehen, haben wir nicht gefunden; wir halten diese Annahme für unwahrscheinlich. In den mit Digitonin fällbaren Alkoholen Ergosterin und Iso-pyro-calciferol stehen die Hydroxylgruppe an C₃ und die Methylgruppe an C₁₀ in einer *cis*-Stellung zueinander. Stehen die beiden Gruppen in einer *trans*-Stellung, die entweder durch Umlagerung der Hydroxylgruppe an C₃ (bei den sog. *epi*-Derivaten) oder durch Umlagerung der Methylgruppe an C₁₀ (beim Lumisterin und Pyro-calciferol) erfolgen kann, dann findet keine Fällung statt.

Beschreibung der Versuche.

Dehydro-ergosterin-acetat aus Iso-pyro-calciferol-acetat.

1) Darstellung mit Mercuriacetat: 400 mg Iso-pyro-calciferol-acetat in 5 ccm Chloroform werden mit einer Lösung von 920 mg Mercuriacetat in 20 ccm Eisessig vermischt und 17 Stdn. bei Zimmertemperatur geschüttelt. Danach wird das abgeschiedene Mercuroacetat abgetrennt, das Filtrat mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Nach dem Abdampfen des Äthers hinterbleibt ein gelbliches Öl, das mit Aceton sofort in prächtigen Tafeln krystallisiert. Der Stoff schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Aceton oder aus Essigester bei 146° und ist mit dem Reaktionsprodukt aus Iso-pyro-calciferol-acetat und Benzopersäure und mit Dehydro-ergosterin-acetat identisch.

2) Darstellung mit Benzopersäure: 5.25 g Iso-pyro-vitamin-acetat werden in 150 ccm Chloroform gelöst und unter Eiskühlung im Laufe von 30 Min. mit einer Lösung von Benzopersäure in 150 ccm Chloroform, die 0.193 mg Sauerstoff enthält, versetzt. Man läßt 12 Stdn. im Eisschrank und darauf noch etwa 5 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen. Die Chloroform-Lösung wird mit verd. Sodalösung und Wasser gewaschen und das Lösungsmittel im Vak. verdampft. Es hinterbleibt ein Öl, das beim Anspritzen mit Aceton in großen Tafeln krystallisiert. Das reine Reaktionsprodukt schmilzt bei 146°, die spezif. Drehung beträgt $[\alpha]_D^{18}$: +232.4° (Chloroform).

5.136 mg Sbst.: 15.540 mg CO₂, 4.650 mg H₂O.

C₃₀H₄₄O₂. Ber. C 82.49, H 10.17. Gef. C 82.52, H 10.13.

22.1 mg Sbst., in 2 ccm Chloroform (*l* = 1 dm), α : +2.57°, $[\alpha]_D^{18}$: +232.4°.

Der Stoff gibt mit Dehydro-ergosterin-acetat vom Schmp. 146° und $[\alpha]_D^{18}$: +214.6° keine Depression⁶⁾. Mit Dehydro-lumisterin-acetat entsteht eine Schmelzpunktserniedrigung. Das Absorptions-Spektrum entspricht vollkommen dem des Dehydro-ergosterins.

Zum weiteren Vergleich wurden aus Dehydro-ergosterin-acetat aus Ergosterin-acetat und aus Iso-pyro-calciferol-acetat durch Bestrahlung mit Sonnenlicht nach Zusatz von Eosin die Acetate der zweiwertigen Alkohole, der sog. Pinakone, dargestellt. Sie besitzen denselben Schmelzp. von 190—191° und geben keine Depression miteinander. Mit dem entsprechenden Pinakon-acetat aus Dehydro-lumisterin-acetat vom gleichen Schmp. entsteht eine Schmelzpunkts-Erniedrigung von etwa 10°.

⁶⁾ Über die spezif. Drehung des Dehydro-ergosterins siehe A. 508, 197 [1934].

Dehydro-lumisterin-acetat aus Pyro-calciferol-acetat.

2 g Pyro-calciferol-acetat werden mit 4.6 g Mercuriacetat in der gleichen Weise, wie beim Iso-pyro-calciferol-acetat beschrieben wurde, behandelt. Das Reaktionsprodukt, das in feinen Nadeln herauskommt, schmilzt nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Essigester-Methanol bei 141—142°. Die spezif. Drehung in Chloroform beträgt $[\alpha]_D^{19}$: +230.1°. Der Stoff besitzt dasselbe Absorptions-Spektrum wie das Dehydro-lumisterin-acetat und gibt mit diesem keine Schmelzpunktserniedrigung.

2.843 mg Sbst.: 8.59 mg CO₂, 2.52 mg H₂O.

C₃₀H₄₄O₂. Ber. C 82.49, H 10.17. Gef. C 82.40, H 10.17.

25.7 mg Sbst., in 2 cem Chloroform ($l = 1$ dm), α : +2.96°, $[\alpha]_D^{19}$: +230.1°.

Mit Eosin im Sonnenlicht entsteht dasselbe Acetat des zweiwertigen Alkohols vom Schmp. 190—191° wie aus Dehydro-lumisterin-acetat; die Mischung beider Stoffe zeigt keine Schmelzpunktserniedrigung.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der I.-G. Farbenindustrie A.-G., Werk Lübbefeld, und der Chemischen Fabrik E. Merck, sprechen wir für die Förderung unserer Arbeiten den besten Dank aus.

71. Horst Böhme: Über Phthalmonopersäure und ihre Verwendung als Oxydationsmittel an Stelle von Benzopersäure.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 25. Januar 1937.)

Bei Untersuchungen über halogenierte Thioäther¹⁾ benötigten wir zu quantitativen Bestimmungen und präparativen Oxydationen größere Mengen Benzopersäure. So elegant dieses von Lewin²⁾ angegebene Oxydationsmittel auch ist, so umständlich und kostspielig ist andererseits seine Darstellung, selbst unter Berücksichtigung der letzten hierüber erfolgten Veröffentlichungen. Die von Punmerer und Reindel³⁾ angegebenen Ausbeuten von 77% ließen sich nur mit frisch unkrystallisiertem Benzoylsuperoxyd erzielen, während bei Verwendung von nicht unkrystallisierten Handelspräparaten die Ausbeuten im allgemeinen bei 30% d. Th. lagen und in einzelnen Fällen sogar bis auf 10% d. Th. zurückgingen. Aber selbst beim Erreichen einer Ausbeute von 77% wird die Darstellung der Benzopersäure durch die großen Mengen Lösungsmittel relativ kostspielig. Aus diesem Grunde suchten wir nach einer leichter zugänglichen und billiger darstellbaren Persäure.

Am geeignetsten erwies sich Phthalmonopersäure. Sie ist nach der von Baeyer und Villiger⁴⁾ angegebenen Darstellungsweise aus Phthalsäure-anhydrid und überschüssiger alkalischer Wasserstoffperoxyd-Lösung leicht zugänglich. Die Herstellungsvorschrift bedurfte nur geringfügiger Verbesserungen und wir erhielten dann bei direkter Verwendung von Handelsprodukten Ausbeuten von durchschnittlich 65—70% d. Th. Phthalmonopersäure, bezogen auf das angewandte Phthalsäure-anhydrid⁵⁾. Dieses und das zur Anwendung kommende Hydroperoxyd sind heute relativ billige technische Produkte. Da ferner als Lösungsmittel nur einmal Äther benötigt wird, beträgt der Preis der erhaltenen Phthalpersäure nur einen Bruchteil

¹⁾ B. **69**, 1610 [1936].

²⁾ Journ. prakt. Chem. [2] **118**, 282 [1927].

³⁾ B. **66**, 336 [1933].

⁴⁾ B. **34**, 763 [1901].

⁵⁾ Eine vorherige Destillation des Anhydrids erhöht die Ausbeute nicht wesentlich.